



# Стартовая терапия первичной открытоугольной глаукомы препаратом Бимоптик

Л.В. Якубова, к.м.н., А.М. Бессмертный, д.м.н., С.М. Косакян, к.м.н.,  
В.И. Котелин

Адрес для переписки: Лия Вагизовна Якубова, yakoubova@yandex.ru

Для цитирования: Якубова Л.В., Бессмертный А.М., Косакян С.М., Котелин В.И. Стартовая терапия первичной открытоугольной глаукомы препаратом Бимоптик // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 21. С. 12–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-21-12-16

**Цель** – определить гипотензивную эффективность и безопасность применения препарата Бимоптик (биматопрост 0,03%) у больных с начальной и развитой стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) в качестве стартовой монотерапии.

**Материал и методы.** В исследование были включены 48 пациентов (66 глаз) в возрасте 54–76 лет с начальной (38 глаз) и развитой (28 глаз) стадиями заболевания. Всем пациентам назначали препарат Бимоптик в монорежиме. Уровень внутриглазного давления (ВГД) определяли в первый, третий и шестой месяц от начала исследования. Измерения проводили в 10.00, 12.00, 14.00 и 16.00 часов. По тесту Ширмера и пробе Норна оценивали уровень слезопродукции и время разрыва слезной пленки. Всем испытуемым проводили статическую компьютерную периметрию, морфометрический анализ диска зрительного нерва (ДЗН). Объективную и субъективную оценку переносимости препарата осуществляли с помощью специальных шкал в баллах.

**Результаты.** Исследование завершили 44 пациента (60 глаз: 36 глаз с начальной и 24 глаза с развитой стадией ПОУГ). Четыре пациента досрочно завершили исследование (двое из-за развития местных аллергических реакций на начальном этапе исследования; у двух отмечалась декомпенсация уровня ВГД, вследствие чего был усилен гипотензивный режим). Наиболее частым местным побочным эффектом, зафиксированным в 14 глазах, была конъюнктивальная гиперемия легкой степени. Общих побочных эффектов не зарегистрировано. Оценка слезопродукции и времени разрыва слезной пленки не выявила достоверных различий этих показателей в течение всего периода наблюдения. У обследуемых не обнаружено ухудшения центрального зрения, статистически значимых изменений периметрических индексов и морфометрических показателей ДЗН. Средний уровень ВГД на начальном визите у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ составил  $25,5 \pm 2,1$  и  $27,2 \pm 2,5$  мм рт. ст. соответственно. Средние значения ВГД, измеренного в 10.00 в первый, третий и шестой месяц от начала лечения, составили  $17,5 \pm 1,3$  и  $18,4 \pm 1,1$ ,  $16,7 \pm 1,8$  и  $17,3 \pm 1,4$ ,  $16,5 \pm 1,5$  и  $17,2 \pm 1,5$  мм рт. ст., что соответствовало статистически значимому ( $p < 0,01$ ) снижению уровня офтальмотонуса на 31,4 и 32,4, 34,5 и 36,4, 35,3 и 36,8% от исходного. Исследование показало, что Бимоптик обеспечивает устойчивый гипотензивный эффект в различное время суток.

**Выводы.** Определены высокая гипотензивная эффективность и безопасность препарата Бимоптик, что позволяет рекомендовать его для широкого применения у больных ПОУГ в виде стартовой монотерапии.

**Ключевые слова:** глаукома, внутриглазное давление, аналоги простагландинов, биматопрост, Бимоптик



**И**нстилляционную гипотензивную терапию принято назначать всем пациентам с глаукомой и глазной гипертензией (ГГ). У 60% из них такое лечение эффективно в достижении уровня целевого давления. Благодаря появлению в 1990-х гг. новой группы препаратов – аналогов простагландинов (АПГ), а затем и структурно схожих с ними простаминов стало возможным снижение внутриглазного давления (ВГД) у больных глаукомой на 30% и более с помощью одного препарата [1]. Биматопрост 0,03% – аналог простамида содержит этиламидную группу и происходит из эндогенных каннабиноидов. Механизм действия до сих пор не ясен. Обсуждается, является ли биматопрост про-веществом и на какие рецепторы он воздействует. Установлено, что биматопрост стимулирует простагландинные рецепторы трабекул, увеличивая трабекулярный отток. Молекула биматопроста способна проходить через интактную склеру и активировать пока неизвестные «простагландинные» рецепторы в цилиарном теле с последующим увеличением и увеосклерального оттока. С учетом особенностей взаимодействия с рецепторами и двойного механизма снижения ВГД, отличного от такового других АПГ, биматопрост был выделен в отдельный класс. ВГД начинает снижаться примерно через четыре часа после закапывания препарата в глаз, максимальный эффект достигается через 8–12 часов. Продолжительность действия биматопроста – 24 часа [2].

Биматопрост обладает самой высокой концентрацией среди всех препаратов простагландиновой ряда (0,03%), при этом концентрация консерванта (бензалкония хлорида) самая низкая (0,005%), за исключением тафлупроста 0,0015%, не имеющего в своем составе консерванта [3, 4].

Исследования гипотензивной эффективности биматопроста 0,03% у пациентов с офтальмогипер-

тензией, начальной и развитой стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), глаукомы с нормальным давлением показали снижение ВГД в среднем на 9,5 мм рт. ст. от исходного уровня в 30–78% случаев [5]. При сравнении клинической эффективности биматопроста 0,03% и тимолола 0,5% через 3–6 месяцев лечения установлено, что целевого уровня ВГД 17 мм рт. ст. достигли 64% пациентов, применявших биматопрост 0,03% один раз в день, и 37% пациентов, получавших тимолол 0,5% два раза в день [6]. При ГГ таких пациентов насчитывалось 71 и 46% соответственно. Показано, что биматопрост характеризуется более высокой клинической эффективностью по сравнению с другими препаратами группы АПГ (латанопрост, травопрост и тафлупрост) [4–8].

Наиболее распространенными побочными эффектами были конъюнктивальная гиперемия и рост ресниц. Постмаркетинговые исследования подтвердили безопасность назначения биматопроста 0,03% больным ГГ и ПОУГ [1].

В арсенале офтальмологов имеется несколько групп гипотензивных препаратов, каждая из которых имеет преимущества и недостатки. Высокая гипотензивная эффективность, малая частота закапываний в сутки, а также отсутствие системных побочных эффектов являются важными факторами приверженности пациентов лечению. Поэтому часто в качестве стартовой монотерапии назначают препараты группы аналогов простагландинов и простаминов, к которой относится биматопрост [9–12].

В 2017 г. на российском фармацевтическом рынке появился препарат Бимоптик Ромфарм (биматопрост 0,03%) (Rompharm Company, Румыния).

### Материал и методы

В исследование были включены 48 пациентов (66 глаз), 18 мужчин и 30 женщин, в возрасте от 54 до 76 лет (средний возраст

64,2 ± 6,5 года) с диагнозом впервые выявленной ПОУГ в начальной (38 глаз) и развитой стадиях (28 глаз) заболевания. Критериями исключения были возрастная макулярная дегенерация, осложненная миопия, выраженное помутнение оптических сред глаза, диабетическая ретинопатия, сосудистые окклюзии, неглаукомная оптическая нейропатия, а также лазерные и хирургические вмешательства в анамнезе, грубая патология сердечно-сосудистой системы (в том числе мерцательная аритмия, сердечная недостаточность (степень выше IIА), клинически значимый стеноз сосудов бассейна сонных артерий).

Всем пациентам назначали препарат Бимоптик. Инстилляцию проводились один раз в сутки вечером по одной капле в исследуемый глаз. Срок наблюдения составил шесть месяцев.

Уровень ВГД определяли контактным тонометром ICare PRO (ICare, Финляндия) в каждый плановый осмотр (первый, третий и шестой месяц от начала исследования) в 10.00, 12.00, 14.00 и 16.00 часов. Измерение проводилось в течение двух дней: в первый день – в первой половине дня (10.00 и 12.00), во второй день – во второй половине дня (14.00 и 16.00). Гипотензивный эффект препарата оценивали по степени снижения значений ВГД от исходного уровня.

Для оценки слезопродукции и времени разрыва слезной пленки через три и шесть месяцев от начала терапии выполнялись тест Ширмера и проба Норна.

При оценке переносимости препарата учитывались субъективные симптомы (дискомфорт/жжение, зуд, ощущение инородного тела в глазу, слезотечение), местные и общие побочные эффекты (гиперемия конъюнктивы, усиление роста ресниц, изменение цвета радужки, блефарит, сонливость/гиперактивность, диспепсические расстройства, обострение хронических заболеваний).

Гиперемию конъюнктивы оценивали по пятиступенчатой шкале



Ora Calibra™ Dry Eye Redness Scale (OCDER), где 0 – отсутствие, 1 – легкая, 2 – умеренная, 3 – сильно выраженная и 4 – очень сильно выраженная [13].

Степень проявления субъективных симптомов оценивали по специальным шкалам, описывающим четыре степени выраженности: 0 – отсутствие, I – умеренная, II – выраженная и III – сильно выраженная. Оценку проводили во время каждого планового визита испытуемого.

Результаты периметрии (Heidelberg Edge Perimeter, программа SAP – II 30-2, Heidelberg Engi-

neering, Германия) оценивали с учетом среднего (MD) и стандартного (PSD) отклонения. При гейдельбергской ретинальной томографии (Heidelberg Retina Tomograph 3, Heidelberg Engineering, Германия) определяли площадь (rim area) и объем (rim volume) нейроретинального пояса, среднюю толщину слоя нервных волокон по краю диска (mean RNFL thickness) и отношение диаметра экскавации ДЗН к его диаметру (lin. cup/disc).

Статистическая обработка количественных результатов проводилась в программе SPSS Statistics 20

с расчетом среднего значения показателя и среднего отклонения ( $M \pm \sigma$ ). При сравнении групп использовали двусторонний критерий ранговых сумм U-критерий Манна – Уитни. Достоверными считались отличия при уровне значимости менее 0,05.

## Результаты

Исследование завершили 44 пациента (всего 60 глаз: 36 глаз с начальной и 24 глаза с развитой стадией ПОУГ). Четыре пациента досрочно завершили исследование (двое из-за развития местных аллергических реакций на начальном этапе исследования, у двух отмечалась декомпенсация уровня ВГД, вследствие чего был усилен гипотензивный режим).

Средний уровень ВГД у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ на начальном визите составил  $25,5 \pm 2,1$  и  $27,2 \pm 2,5$  мм рт. ст. соответственно. Средние значения ВГД, измеренного в 10.00 (пик лекарственного эффекта) у пациентов с начальной и развитой стадиями заболевания в первый, третий и шестой месяцы от начала лечения, составили  $17,5 \pm 1,3$  и  $18,4 \pm 1,1$ ,  $16,7 \pm 1,8$  и  $17,3 \pm 1,4$ ,  $16,5 \pm 1,5$  и  $17,2 \pm 1,5$  мм рт. ст., что соответствовало снижению уровня офтальмотонуса на 31,4 и 32,4, 34,5 и 36,4, 35,3 и 36,8% от исходного. Статистически значимое среднее снижение офтальмотонуса ( $p < 0,01$ ) отмечалось на первом и последующем визитах (рис. 1).

Исследование уровней офтальмотонуса в различное время суток показало, что Бимоптик обеспечивал устойчивый гипотензивный эффект в течение всего периода наблюдения с минимальными колебаниями офтальмотонуса (при измерении в 10.00, 12.00, 14.00 и 16.00) в границах циркадного ритма изменений ВГД здоровых лиц (рис. 2).

Побочные эффекты и переносимость препарата оценивали во время каждого визита пациента. Были зарегистрированы конъюнктивальная гиперемия легкой степени выраженности, поверхностный кератит и фолликуляр-

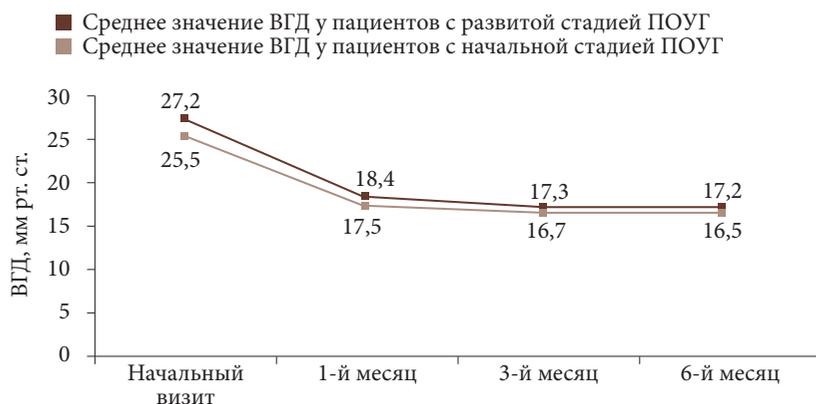


Рис. 1. Динамика средних значений ВГД у больных с начальной и развитой стадиями глаукомы

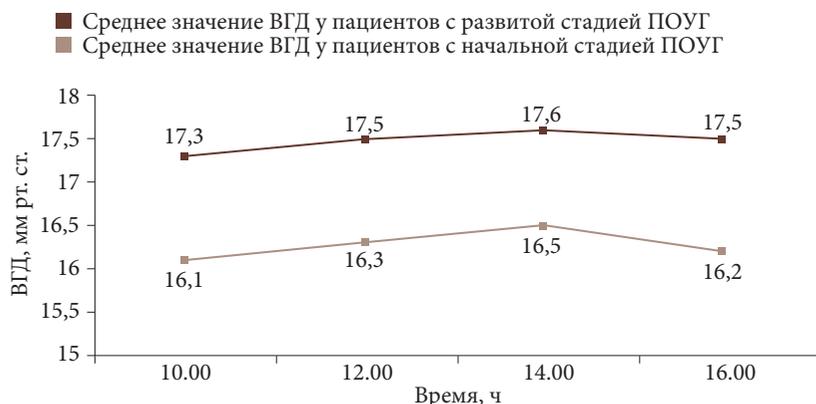


Рис. 2. Суточная динамика ВГД у больных с начальной и развитой стадиями глаукомы

Местные побочные эффекты на фоне лечения препаратом Бимоптик у 44 пациентов (60 глаз), завершивших исследование

Местные побочные эффекты	Количество глаз (%)
Конъюнктивальная гиперемия	14 (23,3)
Поверхностный кератит	8 (13,3)
Фолликулярный конъюнктивит	4 (6,7)
Усиление роста ресниц	3 (5,0)



Бимоптик (биматопрост 0,03%) является эффективным лекарственным средством, оказывающим выраженный гипотензивный эффект при использовании в монорежиме. Препарат обеспечивает устойчивый гипотензивный эффект с минимальными колебаниями офтальмотонуса в пределах циркадного ритма изменений показателей ВГД здоровых лиц. Благодаря однократному режиму дозирования, минимальному числу побочных реакций и стойкому гипотензивному эффекту биматопрост 0,03% может быть рекомендован для широкого применения у больных ПОУГ в виде стартовой монотерапии

ный конъюнктивит, усиление роста ресниц (таблица). Простагландин-ассоциированная орбитопатия (атрофия периорбитальной жировой ткани, углубление борозды верхнего века, относительный энофтальм), гиперпигментация радужки и герпетическая реактивация не зарегистрированы.

Субъективная оценка переносимости препарата на протяжении шести месяцев лечения показала, что наиболее частыми жалобами при использовании препарата Бимоптик были жжение или резь и ощущение инородного тела в глазу. Пик субъективных ощущений приходился на первую неделю применения препарата (умеренная резь и ощущение инородного тела по шкале опросника составляли 1,95 и 1,75 балла соответственно). При дальнейшем использовании препарата пациенты предъявляли жалобы значительно реже, чем в первые недели его применения.

Общих побочных явлений (сонливость/гиперактивность, диспепсические расстройства, обострение хронических заболеваний), связанных с применением

препарата, не зарегистрировано. Пять пациентов сообщили о периодической головной боли, трое – о симптомах назофарингита, однако ни один из этих побочных эффектов не был связан с исследуемым препаратом.

Оценка слезопродукции (тест Ширмера) и времени разрыва слезной пленки (проба Норна) не выявила достоверных различий показателей стабильности слезной пленки и слезопродукции в течение всего периода наблюдения. Средние значения теста Ширмера в начале наблюдения, через три и шесть месяцев от начала лечения составили  $8,2 \pm 1,9$ ,  $8,9 \pm 1,5$ ,  $7,8 \pm 1,2$  мм, пробы Норна –  $9,3 \pm 3,2$ ,  $9,1 \pm 2,0$ ,  $8,9 \pm 2,7$  с.

Кроме контроля офтальмотонуса для оценки эффективности препарата Бимоптик осуществляли наблюдение за сохранностью зрительных функций и состояния ДЗН. В течение всего периода наблюдения у пациентов не обнаружено ухудшения центрального зрения, а также статистически значимых изменений периметрических индексов и морфометрических показателей ДЗН, что подтверждает стабилизацию гла-

укомного процесса в период проведения исследования.

### Заключение

В настоящее время офтальмологам доступны несколько препаратов простагландинового ряда для назначения пациентам с ПОУГ. Выбор лекарственного средства основан на способности к снижению ВГД, переносимости и побочных эффектах.

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что лекарственный препарат Бимоптик (биматопрост 0,03%) является эффективным лекарственным средством, оказывающим выраженный гипотензивный эффект при использовании в монорежиме.

Бимоптик обеспечивает устойчивый гипотензивный эффект с минимальными колебаниями офтальмотонуса в пределах циркадного ритма изменений показателей ВГД здоровых лиц.

Препарат хорошо переносится больными ПОУГ, вызывая незначительное число местных побочных эффектов, характерных для АПГ.

Подтверждена достаточная безопасность препарата: за шестимесячный период наблюдения не отмечено достоверной разницы в остроте зрения, полях зрения и состоянии ДЗН. Не зарегистрировано также признаков возникновения увеита и кистовидного отека макулы.

Таким образом, благодаря однократному режиму дозирования, минимальному числу побочных реакций и стойкому гипотензивному эффекту препарат Бимоптик (биматопрост 0,03%) может быть рекомендован для широкого применения у больных ПОУГ в виде стартовой монотерапии. ●

### Литература

1. Cantor L.B. An update on bimatoprost in glaucoma therapy // Expert. Opin. Pharmacother. 2002. Vol. 3. № 12. P. 1753–1762.
2. Woodward D.F., Krauss A.P., Chen J. et al. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan™) // Surv. Ophthalmol. 2001. Vol. 45. Suppl. 4. P. S337–S345.
3. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Аналоги простагландинов: прошлое, настоящее и будущее // Офтальмологические ведомости. 2017. Т. 10. № 1. С. 40–52.
4. Егорова Т.Е. Простагландины в лечении глаукомы // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2004. Т. 5. № 3. С. 127–132.



5. Easthope S.E., Perry C.M. Topical bimatoprost: a review of its use in open-angle glaucoma and ocular hypertension // *Drugs Aging*. 2002. Vol. 19. № 3. P. 231–248.
6. Walters T.R., DuBiner H.B., Carpenter S.P. et al. 24-Hour IOP control with once-daily bimatoprost, timolol gel-forming solution, or latanoprost: a 1-month, randomized, comparative clinical trial // *Surv. Ophthalmol.* 2004. Vol. 49. № 2. P. 26–35.
7. Cantor L.B. Bimatoprost: a member of a new class of agents, the prostamides, for glaucoma management // *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2001. Vol. 10. № 4. P. 721–731.
8. El Hajj Moussa W.G., Farhat R.G., Nehme J.C. et al. Comparison of efficacy and ocular surface disease index score between bimatoprost, latanoprost, travoprost, and tafluprost in glaucoma patients // *J. Ophthalmol.* 2018.
9. Антонов А.А., Агаджанян Т.М., Витков А.А. Гипотензивная эффективность биматопроста в терапии первичной открытоугольной глаукомы // *Национальный журнал глаукома*. 2019. Т. 18. № 1. С. 95–104.
10. Eisenberg D.L., Toris C.B., Camras C.B. Bimatoprost and travoprost: a review of recent studies of two new glaucoma drugs // *Surv. Ophthalmol.* 2002. Vol. 47. Suppl. 1. P. S105–S115.
11. Manni G., Centofanti M., Parravano M. et al. A 6-month randomized clinical trial of bimatoprost 0.03% versus the association of timolol 0.5% and latanoprost 0.005% in glaucomatous patients // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2004. Vol. 42. № 9. P. 767–770.
12. Plosker G.L., Keam S.J. Bimatoprost: a pharmacoeconomic review of its use in open-angle glaucoma and ocular hypertension // *Pharmacoeconomics*. 2006. Vol. 24. № 3. P. 297–314.
13. Rodriguez J.D., Johnston P.R., Ousler G.W. et al. Automated grading system for evaluation of ocular redness associated with dry eye // *Clin. Ophthalmol.* 2013. Vol. 7. P. 1197–1204.

## Initial Therapy of Primary Open-Angle Glaucoma with Bimoptic

L.V. Yakubova, PhD, A.M. Bessmertny, PhD, S.M. Kosakyan, PhD, V.I. Kotelin

*Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases*

Contact person: Liya V. Yakubova, yakubova@yandex.ru

**Purpose** – to determine the antihypertensive efficacy and safety of the Bimoptic (bimatoprost 0.03%) usage for the treatment of patients with the initial and advanced stages of primary open-angle glaucoma (POAG) as a starting monotherapy.

**Material and methods.** The study included 48 patients (66 eyes) with the initial (38 eyes) and developed (28 eyes) stages of the disease, aged 54 to 76. All patients were prescribed Bimoptic as a monotherapy. The level of intraocular pressure (IOP) was determined in the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> month from the start of the study. The measurements were carried out at 10 am, 12 am, 2 pm and 4 pm. According to the Schirmer tear and Norn test, the level of tear production and the time of rupture of the tear film were evaluated. All subjects underwent static computer perimetry and morphometric analysis of the optic nerve head. Objective and subjective assessment of drug tolerance was carried out in points using special scales.

**Results.** The study was completed by 44 patients (60 eyes: 36 eyes with an initial and 24 eyes with an advanced stage of POAG). 4 patients prematurely completed their participation in the study (two due to the development of local allergic reactions at the initial stage of the study, in two – due to decompensation of the IOP, as a result of which the hypotensive regime was strengthened). The most common local side effect recorded in 14 eyes of the subjects was mild conjunctival hyperemia. No general side effects have been reported. Assessment of tear production and tear film rupture time did not reveal significant differences between these indicators during the entire observation period. In the examined individuals, no deterioration in central vision, statistically significant changes in the visual field and morphometric indices of the optic disc were found. The average IOP at the initial visit was  $25.5 \pm 2.1$  and  $27.2 \pm 2.5$  mm Hg in patients with initial and advanced stages of POAG, respectively. The average values of IOP measured at 10 am, at 1, 3 and 6 months from the start of treatment were:  $17.5 \pm 1.3$  mm Hg and  $18.4 \pm 1.1$  mm Hg,  $16.7 \pm 1.8$  mm Hg and  $17.3 \pm 1.4$  mm Hg,  $16.5 \pm 1.5$  mm Hg and  $17.2 \pm 1.5$  mm Hg, which corresponded to a statistically significant ( $p < 0.01$ ) decrease in the level of intraocular pressure by 31.4% and 32.4%, 34.5% and 36.4%, 35.3% and 36.8% of the original. The study showed that Bimoptic provides a stable antihypertensive effect at different times of the day.

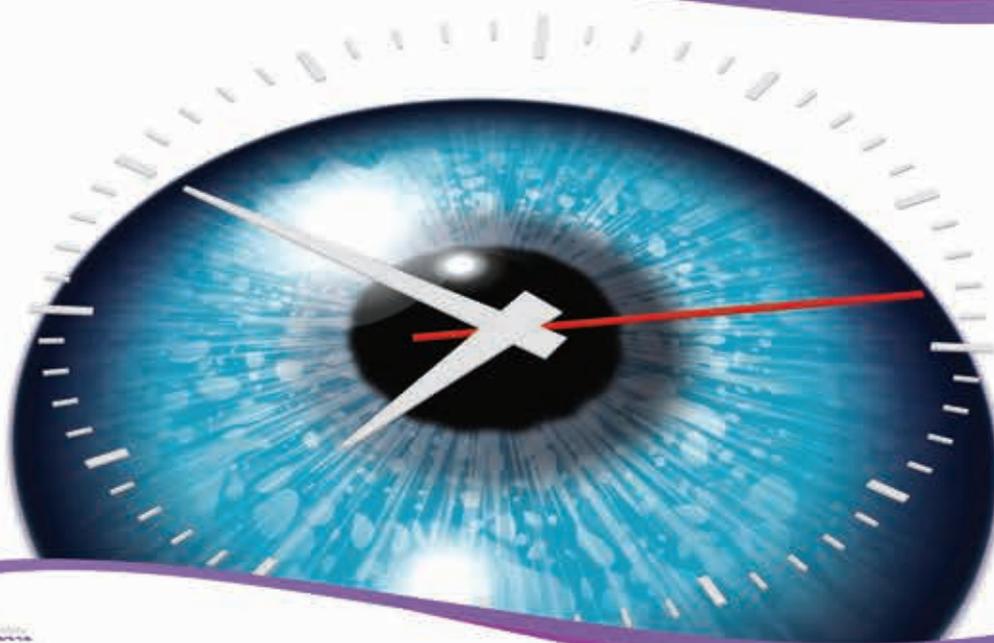
**Conclusion.** The high antihypertensive efficacy and safety of Bimoptic were determined, which allows us to recommend it for widespread use in the treatment of POAG patients as starting monotherapy.

**Key words:** glaucoma, intraocular pressure, prostaglandin analogues, bimatoprost, Bimoptic

# БИМОПТИК РОМФАРМ

Биматопрост 0,03%, капли глазные 3 мл

Европейский простагмид для максимального снижения ВГД



- ✓ Мощный гипотензивный эффект на всех стадиях глаукомы в монотерапии и в сочетании с другими ПГП<sup>2,3,4</sup>
- ✓ Надёжная альтернатива при недостаточном эффекте других простагландинов<sup>3,4,5</sup>
- ✓ Комфортная переносимость (благодаря нейтральному pH и минимальному количеству консерванта)<sup>1,5</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Бимоптик Ромфарм

2. «Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей», Москва, «ГЕОТАР-Медиа», 2015

3. Holmstrom S, Buchholz P, Walt J, Wickstrom J, Aagren M. Analytic review of bimatoprost, latanoprost and travoprost in primary open angle glaucoma. Curr Med Res Opin. 2005 Nov;21(11):1875-83.

4. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. [http://www.eugs.org/eng/EGS\\_guidelines.asp](http://www.eugs.org/eng/EGS_guidelines.asp). Accessed March 1, 2014.

5. Коротких С.А., Жиборкин Г.В., Князева Е.С., Русакова Л.В. Эффективность монотерапии пациентов с первичной открытоугольной глаукомой препаратом биматопрост 0,03 % (Бимоптик). Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (4)

Полный текст инструкции доступен на сайте [www.rompharma.ru](http://www.rompharma.ru)



Производитель: К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния

Представительство в РФ: Rompharm Company

121596, г. Москва, ул. Горбунова, д. 2, стр. 3, офис 612В

Тел./факс: (495) 787-78-44, (495) 269-00-39

[www.rompharma.ru](http://www.rompharma.ru)