

УДК 617.7

Марченко Л.Н., Качан Т.В., Далидович А.А., Джумова М.Ф., Муштина Т.В., Дись О.В.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Marchanka L., Kachan T., Dalidovich A., Dzumova M., Mushtina T., Dzis O.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Применение бесконсервантной фиксированной комбинации аналога простагландина травопроста и бета-блокатора тимолола малеата в лечении первичной открытоугольной глаукомы

The use of preservative-free fixed combination of prostaglandin analog travoprost and beta-blocker timolol maleate in the treatment of primary open-angle glaucoma

Резюме

Цель. Определить эффективность, безопасность и переносимость бесконсервантной фиксированной комбинации препарата 0,004% травопроста / 0,5% тимолола малеата (ФКТТ) в терапии пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

Материалы и методы. Проведено сопоставительное обследование и лечение 27 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой бесконсервантной ФКТТ, а также 18 пациентов консервантной формой фиксированной комбинации аналога простагландина 0,004% травопроста и бета-блокатора 0,5% тимолола малеата. Протокол обследования включал визометрию, определение внутриглазного давления (ВГД) по Маклакову, истинного ВГД, а также анализ состояния передней поверхности глаза. Для диагностирования стадии глаукомы проводили кинетическую периметрию и статическую автоматическую компьютерную периметрию.

Результаты. Степень снижения внутриглазного давления через 4 недели у пациентов с начальной и развитой стадиями первичной открытоугольной глаукомы при применении бесконсервантной фиксированной комбинации препарата 0,004% травопроста / 0,5% тимолола малеата (ФКТТ) и консервантной фиксированной комбинации препарата 0,004% травопроста / 0,5% тимолола малеата оказалась сопоставимой с достижением целевой гидродинамики во всех глазах по данным метода Маклакова.

Заключение. Применение бесконсервантной фиксированной комбинации аналога простагландина травопроста и бета-блокатора тимолола малеата при первичной открытоугольной глаукоме обеспечивает эффективное снижение уровня среднего ВГД в течение 4 недель применения. Препарат обладает высокой переносимостью и безопасен при использовании.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, внутриглазное давление, гипотензивная терапия, бесконсервантная фиксированная комбинация аналога простагландина травопроста и бета-блокатора тимолола малеата, консервантная форма фиксированной комбинации аналога простагландина травопроста и бета-блокатора тимолола малеата.

Abstract

Aim. To determine the effectiveness, safety and tolerability of preservative-free fixed combination of travoprost 0.004% / timolol maleate 0.5% (FCTT) in the treatment of primary open-angle glaucoma (POAG).

Materials and methods. The study involved examination and treatment of 27 patients with POAG using FCTT and 18 patients using preservative containing fixed combination of prostaglandin analog travoprost and beta-blocker timolol maleate respectively. The observation Protocol included visual acuity testing, intraocular pressure (IOP) determination using Maklakov tonometry, veritable IOP and condition of the anterior ocular surface. Glaucoma staging was based on the use of static automated perimetry and kinetic perimetry.

Results. The IOP reduction rate in patients with early stage and in those with advanced stage POAG using the preservative-free fixed combination of travoprost 0.004% / timolol maleate 0.5% was comparable to the use of preservative containing fixed combination travoprost 0.004% / timolol maleate 0.5% in term of achieving targeted hydrodynamic changes after 4 weeks in all eyes based on the Maklakov tonometry.

Conclusion. The use of preservative-free fixed combination of prostaglandin analog travoprost and beta-blocker timolol maleate in primary open-angle glaucoma offers an effective decrease in the average IOP level after 4 weeks. The tolerability and safety of the drug are very high.

Keywords: primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, ocular hypotensive therapy, preservative-free fixed combination prostaglandin analog travoprost and beta-blocker timolol, conservative containing form of fixed combination of prostaglandin analog travoprost and beta-blocker timolol maleate.

■ ВВЕДЕНИЕ

При фармакотерапии глаукомы необходимо понизить ВГД до целевого уровня, который предотвращает прогрессирование глаукомной оптиконеуропатии. Обычно медикаментозное лечение начинают с назначения одного локального гипотензивного средства. Однако монотерапия зачастую оказывается недостаточной у многих пациентов, поскольку не достигает цели. Такие глаза требуют использования комбинированной терапии [1]. Сочетание препаратов с различными механизмами действия может быть применено в виде двух отдельных средств или в виде фиксированной комбинации. Около 40% пациентов с первичной открытоугольной глаукомой нуждаются в нескольких гипотензивных препаратах для достижения целевого ВГД и применяют два и более лекарственных средства [2]. В Дании 40% пациентов лечатся комбинацией антиглаукомных препаратов [3], в то же время в Германии 22,5% пациентам социальным страхованием обеспечивается применение фиксированных комбинаций гипотензивных средств [4].

Фиксированные комбинации представляют многочисленные преимущества по сравнению с отдельными инстилляциями препаратов, поскольку требуется закапывание меньшего количества капель, что повышает адгеренс пациентов к лечению и снижает степень воздействия консервантов [5].

За сертификацией в 2016 г. в Республике Беларусь бесконсервантной фиксированной комбинации травопроста и тимолола малеата

(Травапресс Плюс, ООО «Лекфарм», Республика Беларусь) последовало использование его в клинической практике с получением данных об эффективности ее гипотензивного воздействия у пациентов с различными стадиями глаукомы в белорусской популяции. Возможность применения данной бесконсервантной формы гипотензивной терапии связано с внедрением мультидозового флакона с дозатором-капельницей Novelia производства фирмы Nemeга.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленное исследование было проведено для оценки эффективности в понижении ВГД, переносимости и безопасности глазного раствора бесконсервантной фиксированной комбинации 0,004% травопроста / 0,5% тимолола малеата у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при применении в реальных клинических условиях.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 27 пациентов (53 глаза) в возрасте от 48 до 75 лет с начальными и развитыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы, которым был назначен однократный режим инстилляций бесконсервантной формы фиксированной комбинации препарата 0,004% травопрост / 0,5% тимолол малеат (Травапресс Плюс). Они составили основную I группу исследования. В группу сравнения (II группу) вошло 18 лиц (36 глаз) в возрасте от 51 до 74 лет с сопоставимыми стадиями ПОУГ, которые получали один раз в день инстилляций консервантной формы фиксированной комбинации препарата 0,004% травопрост / 0,5% тимолол малеат (Дуотрав, Alcon).

Решение применить медикаментозное лечение бесконсервантной фиксированной комбинацией 0,004% травопроста и 0,5% тимолола малеата было связано с исходными высокими значениями ВГД у пациентов, наличием у них симптомов болезни поверхности глаза. У 6 пациентов (8 глаз) необходимо было изменить ранее назначенную терапию на бесконсервантную фиксированную комбинацию 0,004% травопроста и 0,5% тимолола малеата в связи с недостаточным эффектом снижения ВГД от предшествующей монотерапии, низкой переносимостью назначенного лечения и вопросами комплаентности.

Пациентов наблюдали в течение 4 недель после инициации либо изменения режима лечения. Осмотр проводился в день назначения гипотензивной терапии, а также спустя 2 и 4 недели от момента ее начала. Протокол обследования включал визометрию, определение тонометрического внутриглазного давления (ВГД, Pt) тонометром Маклакова грузом 10,0 г, определение истинного внутриглазного давления на электротонOMETре (Po). Для диагностирования стадии глаукомы проводили кинетическую периметрию на сферопериметре (Carl Zeiss Jena, Германия) и статическую автоматическую компьютерную периметрию на периметре Humphrey Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec, model 745, Германия). Анализировали пороговые значения светочувствительности по сумме децибел (дБ) в каждом квадранте, по всему полю зрения, показатели среднего отклонения (mean deviation, MD) и стандартное отклонение паттерна (pattern standart deviation, PSD).

Также оценивалась переносимость препарата пациентами, степень выраженности гиперемии слизистой при биомикроскопии переднего отрезка глаза, фиксировались в медицинской документации субъективные жалобы пациентов.

Статистическая обработка результатов проводилась пакетом прикладных программ версии Statistica 10. Для оценки полученных данных использовались непараметрические методы. В исследуемых группах определяли медиану и интерквартильный размах (25%, 75%) полученных показателей ВГД. Сравнение групп по бинарному признаку проводилось с использованием критерия χ^2 , точного критерия Фишера. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Значения показателей ВГД в основной группе и группе сравнения в установленные сроки наблюдения представлены в табл. 1.

Из анализа полученных данных следует, что гипотензивный эффект в основной группе через две недели после назначения препарата был более выражен, чем в группе сравнения, преимущественно по P_0 показателю. Возможно, это связано с тем, что исходные цифры P_0 превосходили данные ВГД, полученные методом Маклакова. Однако через 4 недели после назначения гипотензивного лечения определялось nivelирование различий ВГД в исследуемых группах.

В таблицах 2–5 представлены результаты детальной оценки степени выраженности гипотензивного эффекта в изучаемых группах в сроки через 2 и 4 недели.

Анализ представленных в табл. 2 данных подтверждает замеченную на абсолютных значениях показателей ВГД тенденцию. Через 2 недели

Таблица 1
Результаты измерения ВГД у пациентов исследуемых групп, Ме (25%, 75%)

Сроки наблюдения	Показатели ВГД (мм рт. ст.)			
	По Маклакову		ВГД (P_0)	
	Основная группа, n=53 (Ме (25%, 75%))	Группа сравнения, n=36 (Ме (25%, 75%))	Основная группа, n=53 (Ме (25%, 75%))	Группа сравнения, n=36 (Ме (25%, 75%))
До лечения	27 (24, 29)	27(25,5, 28)	29,4 (25,8, 37,2)	34,5 (31,7, 41)
Через 2 недели	20 (18, 22)	22 (21,0, 23,5)	20,3 (18, 23,5)	25 (22,1, 27,2)
Через 4 недели	19 (18, 21)	20 (19, 22)	19,8 (18,4, 21,9)	21,6 (19,9, 22,6)

Таблица 2
Динамика изменения показателей внутриглазного давления по Маклакову через 2 недели после начала гипотензивной терапии у пациентов исследуемых групп (% абс.)

Гипотензивный эффект (мм рт. ст.)	Основная группа (% абс), n=53	Группа сравнения (% абс), n=36	Достоверность различий
Без изменений	1,89 (1)	0 (0)	$\chi^2=0,69$, $p>0,05$
1–5	39,62 (21)	61,11 (22)	$\chi^2=0,69$, $p>0,05$
6–10	43,40 (23)	27,78 (10)	$\chi^2=3,3$, $p>0,05$ ($p=0,0695$)
11–15	11,32 (6)	11,11 (4)	$\chi^2=0,29$, $p>0,05$
16–20	3,77 (2)	0 (0)	$\chi^2=1,39$, $p>0,05$

после назначения гипотензивных препаратов в основной группе пациентов, получавших бесконсервантную форму фиксированной комбинации препарата 0,004% травопрост / 0,5% тимолол малеата, наблюдался более выраженный гипотензивный эффект, причем особенно заметным он оказался по показателю снижения ВГД на ≥ 6 мм рт. ст., приблизившись к статистически значимому уровню, но не достигнув его ($p=0,0695$). Это позволяет нам говорить о тенденции, но не достоверном эффекте и требует дальнейших исследований.

Результаты гипотензивного действия через 4 недели показали ослабление наблюдаемой тенденции. Более выраженный гипотензивный эффект в основной группе был определен на показателях ВГД более 10 мм рт. ст., но он также не вышел на уровень статистически значимого ($p=0,1$), (табл. 3)).

Похожая тенденция наблюдалась для показателя ВГД P_0 , при этом межгрупповое сравнение гипотензивного эффекта также не выявило статистически значимых различий по его силе (табл. 4 и 5).

Степень снижения внутриглазного давления через 4 недели у пациентов с начальной и развитой стадиями первичной открытоугольной глаукомы при применении бесконсервантной фиксированной комбинации препарата 0,004% травопроста / 0,5% тимолола малеата (ФКТТ) и консервантной фиксированной комбинации препарата 0,004% травопроста / 0,5% тимолола малеата оказалась сопоставимой с достижением целевой гидродинамики во всех глазах по данным метода Маклакова.

Следует отметить достаточно высокую переносимость бесконсервантной фиксированной комбинации препарата 0,004% травопрост /

Таблица 3

Динамика изменения показателей внутриглазного давления по Маклакову через 4 недели после начала гипотензивной терапии у пациентов исследуемых групп (% , абс.)

Гипотензивный эффект (мм рт. ст.)	Основная группа (% , абс.), n=53	Группа сравнения (% , абс.), n=36	Достоверность различий
Без изменений	0 (0)	0 (0)	–
1–5	32,08 (17)	30,56 (11)	–
6–10	50,94 (27)	63,89 (23)	$\chi^2=0,02, p>0,05$
11–15	13,21 (7)	2,78 (1)	$\chi^2=2,58, p>0,05 (p=0,1)$
16–20	3,77 (2)	2,78 (1)	$\chi^2=0,07, p>0,05$

Таблица 4

Динамика изменения показателя внутриглазного давления – P_0 через 2 недели после начала гипотензивной терапии у пациентов исследуемых групп (% , абс.)

Гипотензивный эффект (мм рт. ст.)	Основная группа (% , абс.), n=53	Группа сравнения (% , абс.), n=36	Достоверность различий
Без изменений	0 (0)	0 (0)	–
0,1–4,9	16,98 (9)	19,44 (7)	$\chi^2=0,09, p>0,05$
5–9,9	33,96 (18)	36,11 (13)	$\chi^2=0,09, p>0,05$
10–14,9	18,87 (10)	19,44 (7)	$\chi^2=0,18, p>0,05$
15–19,9	16,98 (9)	13,89 (5)	$\chi^2=0,29, p>0,05$
>20	13,21 (7)	11,11 (4)	$\chi^2=0,09, p>0,05$

Таблица 5

Динамика изменения показателя внутриглазного давления – Ро через 4 недели после начала гипотензивной терапии у пациентов исследуемых групп (% абс.)

Гипотензивный эффект (мм рт. ст.)	Основная группа (% абс.), n=53	Группа сравнения (% абс.), n=36	Достоверность различий
Без изменений	0 (0)	0 (0)	–
0,1–4,9	11,32 (6)	16,67 (6)	$\chi^2=0,53, p>0,05$
5–9,9	33,96 (18)	33,33 (12)	$\chi^2=0,53, p>0,05$
10–14,9	26,42 (14)	25 (9)	$\chi^2=0,19, p>0,05$
15–19,9	15,09 (8)	13,89 (5)	$\chi^2=0,12, p>0,05$
>20	13,21 (7)	11,11 (4)	$\chi^2=0,09, p>0,05$

0,5% тимолол малеат, которая ожидаемо превышала таковую при использовании консервантной фиксированной комбинации (табл. 6). Все пациенты с удовлетворением отмечали удобство однократного ежедневного дозирования в лечении ПОУГ.

Что касается безопасности применения, то только у одного пациента через 5 недель использования бесконсервантной ФКТТ возникла системная побочная реакция со стороны легочной системы за счет входящего в препарат бета-блокатора, что, как известно, может происходить при лечении любыми гипотензивными каплями, содержащими тимолол.

Особое отрицательное воздействие на глазную поверхность при «пожизненном» назначении гипотензивной терапии оказывают консерванты лекарственных средств. Обычно в офтальмологических препаратах данную функцию выполняет бензалкония гидрохлорид (БГХ), который не только оказывает токсическое действие на глазную поверхность, но и на корнеосклеральную трабекулу, угол передней камеры, он обладает проапоптотическим и провоспалительным действиями, вызывает повреждение слезной пленки, разрушая ее липидный слой и оказывает негативное влияние на число конъюнктивальных бокаловидных клеток [6], усиливая риск прогрессирования глаукомы.

Из-за отрицательной роли токсичных консервантов в составе гипотензивных капель при лечении пациентов с ПОУГ появилась тенденция к приоритетному назначению бесконсервантных препаратов, нормализующих ВГД. Известно, что выбор фиксированных комбинаций предпочтительнее, чем отдельное использование нефиксированных компонентов. Схемы многокомпонентного лечения могут поставить под угрозу комплаентность пациента, снизить эффективность терапии в результате вымывания предыдущего препарата последующим и повысить экспозицию консерванта. Таким образом, терапия фиксированной

Таблица 6

Результаты субъективной переносимости гипотензивных препаратов в основной группе и группе сравнения

Индивидуальная переносимость	Основная группа (% абс.), n=53	Группа сравнения (% абс.), n=36	Достоверность различий
Жалоб нет	100 (53)	88,89 (32)	–
Жалобы на дискомфорт, рези, слезотечение	0 (0)	11,11 (4)	$\chi^2=6,17, p<0,05$

комбинацией должна предпочитаться инстилляциям двух самостоятельно действующих веществ.

Таким образом, следует сделать вывод, врачи-глаукоматологи переживают этап перехода от «консервантной» к «бесконсервантной» терапии ПОУГ при сохранении консервативного, нехирургического подхода к лечению заболевания.

■ ВЫВОДЫ

В проведенном сопоставительном исследовании бесконсервантной фиксированной комбинации 0,004% травопроста / 0,5% тимолола малеата с консервантным фиксированным аналогом данных препаратов была продемонстрирована высокая обоюдная гипотензивная эффективность, толерантность с достаточным профилем безопасности применения:

1. Бесконсервантная фиксированная комбинация препарата 0,004% травопроста / 0,5% тимолола малеата в лечении начальной и развитой стадий первичной открытоугольной глаукомы обеспечивает эффективное снижение уровня ВГД через 4 недели наблюдения.
2. Назначение бесконсервантной фиксированной комбинации Травапресс Плюс (травопрост/тимолол) хорошо переносится пациентами, имеет удобный и простой режим дозирования, что позволяет повысить комплаентность и адгеренс в лечении.
3. Использование гипотензивной терапии в виде новой фиксированной бесконсервантной комбинации Травапресс Плюс (травопрост/тимолол) является частью стратегии в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.
4. При выборе тактики медикаментозной терапии пациентам с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой для минимизации изменений глазной поверхности целесообразно назначение препаратов, не содержащих в своем составе консервантов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. European Glaucoma Society (EGS) (2014) *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. 4th edition. Savona, Italy: Publicomm; 140.
2. Higginbotham E.J. (2010) Considerations in glaucoma therapy: fixed combinations versus their component medications. *Clin Ophthalmol*, 4:1–9.
3. Lundberg L.U., Thygeson J., Damgard-Jensen L. et al. (2000) Glaucoma patients treated by practicing ophthalmologists in Denmark. Estimated number of patients and the extend of visual field defects. *Ugeskr Laeger*, 162:3028–3033.
4. Schwabe U., Paffrath D. (2012) *Prescription report for pharmaceuticals 2011. Actual data, cost, trends and commentaries* [Arzneiverordnungs-Report 2011. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare] in German. Heidelberg, Germany: Springer; 770–778.
5. Baudouin C. (2008) Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol*, 86(7):716–726.
6. Rasmussen C.A., Kaufman P.L., Kiland J.A. (2014) Benzalkonium chloride and glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*, 30(2–3):163–169.