

Фиксированная комбинация без консерванта в лечении первичной открытоугольной глаукомы и офтальмогипертензии: исследование VISIONARY (EUPAS22204)

© Е.В. КАРЛОВА¹, С.Ю. ПЕТРОВ², В.Н. GERMANOVA¹

¹ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского», Самара, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Фиксированная комбинация тафлупрост 0,0015% и тимолол 0,5% без консерванта (ФК тафлупрост/тимолол БК) показала хороший гипотензивный эффект и переносимость в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях.

Цель исследования. Изучить эффективность, переносимость и безопасность ФК тафлупрост/тимолол БК у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и офтальмогипертензией (ОГ), не достигших целевого уровня внутриглазного давления (ВГД) либо плохо переносивших монотерапию β-адреноблокатором или аналогом простагландина в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. В проспективное многоцентровое европейское исследование VISIONARY (EUPAS22204) были включены 87 пациентов (средний возраст — 63,9±11,8 года) в 7 российских центрах. Первичной конечной точкой было среднее изменение значений ВГД через 6 мес. Регистрировались изменения выраженности глазных симптомов.

Результаты. Отмечено статистически значимое ($p<0,0001$) снижение уровня ВГД от исходного во время всех визитов: на 7,3±5,17 мм рт.ст. через 4 нед, на 7,4±5,40 мм рт.ст. через 12 нед и на 7,1±5,10 мм рт.ст. через 6 мес. Снижение показателей ВГД на 20; 25; 30 и 35% от исходного через 6 мес продемонстрировали соответственно 77,0; 58,9; 43,7 и 31,0% пациентов. Статистически значимое уменьшение конъюнктивальной гиперемии отмечено во время всех визитов. Через 6 мес наблюдалось уменьшение сухости ($p<0,0010$), раздражения ($p=0,0204$) и зуда ($p=0,0010$). Спустя 6 мес 85,7% пациентов охарактеризовали переносимость лечения как хорошую и очень хорошую.

Заключение. В клинической практике ФК тафлупрост/тимолол БК обеспечивает статистически значимое снижение уровня ВГД у пациентов с ПОУГ и ОГ, не достигших целевого ВГД или плохо переносивших монотерапию β-адреноблокаторами или аналогами простагландинов. Максимальный гипотензивный эффект развивался через 4 нед, сохраняясь в течение 6 мес. Уменьшилась выраженность симптомов, связанных с глазной поверхностью.

Ключевые слова: глаукома, офтальмогипертензия, бесконсервантная терапия, фиксированная комбинация, тафлупрост, тимолол.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Карлова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4929-8832>

Петров С.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-6922-0464>

Германова В.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-0497-9813>

Автор, ответственный за переписку: Карлова Е.В. — e-mail: karlova@inbox.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Карлова Е.В., Петров С.Ю., Германова В.Н. Фиксированная комбинация без консерванта в лечении первичной открытоугольной глаукомы и офтальмогипертензии: исследование VISIONARY (EUPAS22204). *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):76–84. <https://doi.org/10.17116/oftalma202013604176>

Preservative-free fixed combination in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: the VISIONARY Study (EUPAS22204)

© E.V. KARLOVA¹, S.YU. PETROV², V.N. GERMANOVA¹

¹Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital named after T.I. Eroshevsky, Samara, Russia;

²Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

Preservative-free fixed combination of 0.0015% Tafluprost and 0.5% Timolol (PF tafluprost/timolol FC) has demonstrated good antihypertensive effect and patient tolerance in randomized controlled clinical trials.

Purpose — to evaluate efficacy, tolerability, and safety of PF tafluprost/timolol FC in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) and ocular hypertension (OH) who couldn't tolerate or gave insufficient response to topical beta-adrenoblockers or prostaglandin analogue monotherapy.

Material and methods. The prospective multicenter European VISIONARY study (EUPAS22204) included 87 patients from 7 ophthalmological centers in Russia with mean age of 63.9 ± 11.8 . Primary endpoint was mean IOP change at month 6. The patients were monitored for changes in the severity of ocular signs and symptoms.

Results. Statistically significant ($p < 0.0001$) reduction of mean IOP from baseline was seen at all study visits: 7.3 ± 5.17 mmHg at week 4, 7.4 ± 5.40 mmHg at week 12, and 7.1 ± 5.10 mmHg at month 6. By month 6, IOP has decreased by 20; 25; 30 and 35% from baseline in 77.0%, 58.9%, 43.7%, and 31.0% of study patients, respectively. Conjunctival hyperemia was significantly reduced at all study visits. Significant reductions in dry eye symptoms ($p < 0.0010$), irritation ($p = 0.0204$) and itching ($p = 0.0010$) were also observed. After 6 months on PF tafluprost/timolol FC, 85.7% of patients described it as easy or very easy to tolerate.

Conclusion. In clinical practice, PF tafluprost/timolol FC provided statistically significant IOP reductions in patients with POAG and OH insufficiently controlled by or intolerant to monotherapy with topical beta-adrenoblockers or a prostaglandin analogue. The highest IOP reduction was seen at week 4 and was maintained over the 6-month study period. There was also a decrease in the severity of symptoms of ocular surface condition.

Keywords: fixed-dose combination, glaucoma, ocular hypertension, preservative-free topical medication, tafluprost, timolol.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Karlova E.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4929-8832>

Petrov S.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-6922-0464>

Germanova V.N. — <https://orcid.org/0000-0002-0497-9813>

Corresponding author: Karlova E.V. — e-mail: karlova@inbox.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Karlova EV, Petrov SYu, Germanova VN. Preservative-free fixed combination in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: the VISIONARY Study (EUPAS22204). *Vestnik Oftal'mologii (Russian Annals of Ophthalmology)*. 2020;136(4):76–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202013604176>

Введение

Глаукома — хроническое заболевание, требующее пожизненного наблюдения и лечения. Повышенное внутриглазное давление (ВГД) — неоспоримый и единственный модифицируемый фактор риска развития и прогрессирования данного заболевания [1–3]. Повышение уровня ВГД на 1 мм рт.ст. увеличивает риск прогрессирования глаукомы на 10–19% [4–6]. В большинстве случаев медикаментозное снижение уровня ВГД местными гипотензивными препаратами является первым шагом в терапии глаукомы. Эффективность данного подхода доказана во многих мультицентровых рандомизированных контролируемых исследованиях [7, 8].

Согласно последним рекомендациям, лечение глаукомы следует начинать с монотерапии [1, 9]. Наибольшим потенциалом в снижении ВГД обладают аналоги простагландинов, далее следуют неселективные β -блокаторы, α -адреномиметики, селективные β -блокаторы и ингибиторы карбоангидразы [10, 11]. Тем не менее монотерапия не всегда оказывается достаточной для достижения давления цели. Так, в исследовании ОНТС 39,7% включенных в него пациентов нуждались в назначении двух и более препаратов для достижения целевого ВГД [3]. Для предотвращения микробной контаминации и биодеградации в производстве гипотензивных препаратов широко используют консерванты. Доказано, что длительное применение антиглаукоматозных препаратов провоцирует или ухудшает течение заболеваний глазной поверхности, таких как синдром сухого глаза, дисфункция мейбомиевых желез и аллергические за-

болевания, вызванные как активными компонентами препаратов, так и консервантами, входящими в их состав. Клинически проявления данных состояний (ощущение сухости, покраснение глаз, слезотечение, раздражение, жжение, ощущение инородного тела, светобоязнь, расплывчатость зрения) и их тяжесть напрямую коррелируют с повышением концентрации консервантов и длительностью их применения [3, 12, 13].

Таким образом, применение нескольких гипотензивных препаратов может привести к снижению эффективности терапии глаукомы ввиду снижения приверженности пациентов к лечению из-за возникающих побочных эффектов и усложнения схемы лечения, а также ввиду возникновения «эффекта вымывания» одного лекарственного вещества другим [13, 14].

Для решения данной проблемы было предложено использование фиксированных комбинаций (ФК) гипотензивных препаратов, позволяющее упростить схему лечения и снизить негативное влияние консервантов на глазную поверхность при эквивалентной клинической эффективности в сравнении с комбинированным применением препаратов по отдельности [14, 15]. Кроме того, в последние годы были разработаны бесконсервантные формы гипотензивных препаратов, получающие все более широкое распространение [12, 13, 16].

Одной из самых эффективных и широко применяемых ФК в терапии глаукомы является комбинация аналогов простагландинов и β -блокаторов, в частности тафлупроста 0,0015% и тимолола 0,5% [17, 18]. Рандомизированные клинические исследования показали низкую частоту развития конъюнк-

ктивальной гиперемии при использовании бесконсервантной ФК тафлупрост/тимолол в сравнении с консервант-содержащим препаратом латанопроста [19—21].

Несмотря на то что рандомизированные проспективные контролируемые клинические исследования остаются золотым стандартом в оценке безопасности и эффективности препаратов, данный дизайн исследований не лишен недостатков. В частности, наличие жестко определенных критериев включения и исключения не позволяет проанализировать действие исследуемых препаратов в условиях реальной клинической практики [22]. Что касается терапии глаукомы, наблюдательные исследования могут предоставить дополнительную информацию о переносимости и эффективности терапии в условиях реальной клинической практики ввиду включения в исследование пациентов с заболеваниями глазной поверхности и другими коморбидными состояниями, являющимися критериями исключения в большинстве рандомизированных проспективных клинических исследований. Кроме того, дизайн наблюдательных исследований позволяет оценить эффективность смены лекарственной терапии в условиях реальной практики без предварительного искусственно индуцированного «вымывания» предшествующих препаратов, характерного для проспективных исследований.

В данном исследовании мы использовали систематически регистрируемые клинические данные для оценки эффективности и переносимости ФК тафлупрост/тимолол без консерванта (БК) в течение 6 мес в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и офтальмогипертензией (ОГ), получавших ранее монотерапию аналогами простагландинов или β -блокаторами.

Материал и методы

Дизайн исследования. Данная работа стала частью крупного европейского многоцентрового исследования VISIONARY (EUPAS22204), которое выполнялось в 66 офтальмологических центрах и имело дизайн наблюдательного клинического проспективного многоцентрового исследования со сроком наблюдения 6 мес. Результаты данного исследования подробно описаны в работе F. Oddone и соавт. [17]. В данной статье представлены результаты, полученные в 7 офтальмологических центрах Российской Федерации (в городах Казань, Москва, Самара, Санкт-Петербург, Чита, Якутск) в период с 10 апреля 2017 г. по 9 января 2019 г. Сбор информации проводился в ходе стандартных визитов пациентов (базовый, через 4 нед, через 12 нед, через 6 мес). Всеми пациентами подписывалось добровольное информированное согласие на участие в исследовании, форма которого утверждалась локальным этическим комитетом каждого центра.

Отбор пациентов. В исследование включались пациенты старше 18 лет с подтвержденным диагнозом ПОУГ и ОГ. На момент включения пациенты получали монотерапию препаратом аналога простагландина либо β -адреноблокатором, которая была недостаточно эффективна либо плохо переносилась и требовала усиления путем перехода к комбинированной терапии. При этом офтальмологом принималось решение о назначении бесконсервантного комбинированного препарата. Среди причин перехода к бесконсервантной терапии ФК тафлупрост/тимолол в карте пациента могли быть указаны следующие: недостижение целевого уровня ВГД, прогрессирование глаукомного процесса, переход ОГ в глаукому, плохая переносимость назначенного ранее препарата, невозможность соблюдения рекомендованного режима закапывания и «прочее». Пациенты не должны были иметь в анамнезе хирургические вмешательства на исследуемом глазу в предшествующие 6 мес, а также когда-либо ранее получать ФК аналог простагландина/тимолол. Беременные и кормящие пациентки, а также те пациенты, у которых были выявлены противопоказания к назначению аналогов простагландина или тимолола (в соответствии с инструкцией к препарату), не включались в исследование. В течение 6 мес наблюдения пациенты получали терапию ФК тафлупрост/тимолол БК путем инстилляций в конъюнктивальную полость пораженного глаза 1 раз в сутки утром или вечером (время закапывания фиксировалось при каждом визите).

Критерии эффективности. Первичной конечной точкой стала средняя величина изменения уровня истинного ВГД через 6 мес от начала комбинированной терапии по сравнению с базовым визитом. Вторичные конечные точки: средняя величина изменения уровня истинного ВГД на промежуточных визитах по сравнению с базовым визитом, уровень ответа на терапию (доля пациентов, достигших снижения внутриглазного давления на 20% и более от исходного), изменение клинических показателей и выраженность субъективных симптомов. Данные об уровне ВГД также анализировались в зависимости от вида предшествующей терапии, причин смены лечения, времени инстилляций, наличия и выраженности симптомов поражения глазной поверхности.

Клинические симптомы оценивались в течение 6 мес в сравнении с базовым визитом. Конъюнктивальная гиперемия (4 возможные степени выраженности) и максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) учитывались во время каждого визита. Субъективные симптомы (ощущение сухости, раздражение, зуд, чувство инородного тела, боль в глазу) оценивались по степени выраженности («отсутствуют», «слабые», «умеренные», «тяжелые») во время каждого визита. Кроме того, офтальмологом проводилась комплексная оценка эффективности комбинированной терапии, включая клинические данные

и уровень выполнения пациентом рекомендаций, характеризующая проводимую комбинированную терапию как «лучшее лечение по сравнению с предыдущим», «не отличающееся от предыдущего» либо «худшее по сравнению с предшествующей терапией». Пациенты самостоятельно оценивали переносимость проводимой терапии, выбирая один из четырех вариантов ответа: «очень хорошо», «хорошо», «приемлемо», «плохо». Нежелательные явления (в том числе связанные с проводимой терапией) фиксировались на протяжении всего исследования.

Статистическая обработка. Характер распределения данных традиционно оценивался при помощи критериев Шапиро—Уилка или Колмогорова—Смирнова. Для нормально распределенных данных рассчитывались среднее и стандартное отклонение (SD), сравнение проводилось при помощи парного *t*-теста. Для данных, характер распределения которых отличался от нормального, оценивались медианы и межквартильный диапазон, для оценки изменений в медиане был использован тест Уилкоксона. Сравнение показателей ВГД во время каждого визита с исходным значением проводили с использованием парного *t*-теста с учетом повторных измерений. Изменение выраженности конъюнктивальной гиперемии и субъективных симптомов относительно базового уровня оценивались с использованием теста Бхалкара (Bhappkar test).

Результаты

В исследование были включены 87 пациентов (24 мужчины и 63 женщины) от 23 до 84 лет, средний возраст составил $63,9 \pm 11,8$ года. ПОУГ была диагностирована у 79 (90,8%) пациентов, ОГ — у 4 (4,6%), псевдоэкссфолиативная глаукома — у 1 (1,2%), нормотензивная глаукома — у 2 (2,3%), пигментная глаукома — у 1 (1,2%). Предшествующее лечение β -адреноблокатором в виде монотерапии получали 20 (23%) пациентов, аналогом простагландина в виде монотерапии — 67 (77%). Средний уровень ВГД во время базового визита составил $23,8 \pm 5,37$ мм рт.ст., МКОЗ — $0,4 \pm 0,32$. Причинами перевода на ФК тафлупрост/тимолол БК стали: недостаточный контроль ВГД — у 73 (83,9%) пациентов, плохая переносимость предшествующей терапии — у 23 (26,4%), прогрессирование глаукомного процесса — у 16 (18,4%), переход ОГ в глаукому — у 3 (3,4%), низкий комплайнс — у 1 (1,1%) пациента. Помимо местной гипотензивной терапии некоторые пациенты принимали препараты для лечения сопутствующих соматических заболеваний, которые представлены в **табл. 1**.

МКОЗ во время всех четырех визитов достоверно не различалась.

Анализ гипотензивного эффекта. В соответствии с первичной конечной точкой в исследовании от-

мечено статистически значимое снижение уровня ВГД после начала терапии ФК тафлупрост/тимолол БК с $23,8 \pm 5,37$ мм рт.ст. во время базового визита до $16,7 \pm 3,22$ мм рт.ст. через 6 мес. Среднее снижение ВГД при этом составило $7,1 \pm 5,10$ мм рт.ст., или 28,1% от исходного. В **табл. 2** представлены данные о величине ВГД и его снижении во время всех выполненных визитов.

Статистически значимое снижение уровня ВГД по сравнению с исходным отмечено также во время всех промежуточных визитов (через 4 и 12 нед). Через 4 нед оно составило $7,3 \pm 5,17$ мм рт.ст. (28,6%), через 12 нед — $7,4 \pm 5,40$ мм рт.ст. (28,7%).

Доли пациентов, достигших снижения ВГД 20% и более от исходного уровня через 4 нед, 12 нед и 6 мес от начала исследования, представлены на **рис. 1**.

Анализ гипотензивного эффекта в зависимости от вида предшествующей терапии, времени инстиляции и исходного уровня ВГД. Гипотензивный эффект ФК тафлупрост/тимолол БК также оценивался в зависимости от вида исходной терапии. Так, в группе предшествующей терапии β -адреноблокаторами ($n=20$) исходный уровень ВГД был выше, чем в группе предшествующей терапии аналогами простагландинов ($n=67$): $25,3 \pm 3,79$ и $23,4 \pm 5,71$ мм рт.ст. соответственно. Через 6 мес средний уровень ВГД в группе предшествующей терапии β -адреноблокаторами составил $15,9 \pm 3,06$ мм рт.ст. [отмечено статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение на $9,5 \pm 4,61$ мм рт.ст., или на 36%], в группе предшествующей терапии аналогами простагландинов — $16,9 \pm 3,24$ мм рт.ст. [отмечено статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение на $6,5 \pm 5,06$ мм рт.ст., или на 25,7%].

При включении в исследование 48 пациентов получали латанопрост, 14 — травопрост и 5 — тафлупрост. У пациентов всех трех групп отмечено стати-

Таблица 1. Терапия сопутствующей соматической патологии у пациентов, включенных в исследование

Table 1. Treatment of concomitant somatic pathology in patients of the study

Препарат	Число пациентов, n (%)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	7 (8,0)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	10 (11,5)
Антитромботические препараты	8 (9,2)
β -Адреноблокаторы	4 (4,6)
Селективные блокаторы кальциевых каналов	4 (4,6)
Сахароснижающие препараты (исключая инсулин)	7 (8,0)
Тиазидные диуретики	1 (1,1)
Статины	1 (1,1)
Другие анальгетики и жаропонижающие	1 (1,1)

Таблица 2. Среднее ВГД и его изменения во время базового визита, спустя 4 нед, 12 нед и 6 мес после включения в исследование
Table 2. Mean IOP and its changes at the initial visit and 4 weeks, 12 weeks, 6 months after inclusion in the study

Визит	Число пациентов	Среднее ВГД, мм рт.ст.	Среднее снижение ВГД от исходного, мм рт.ст.	Доля снижения ВГД от исходного, %	<i>p</i>
Базовый	87	23,8±5,37	—	—	—
4 нед	83	16,7±2,53	7,3±5,17	28,6	<0,0001
12 нед	81	16,7±2,69	7,4±5,40	28,7	<0,0001
6 мес	87	16,7±3,22	7,1±5,10	28,1	<0,0001

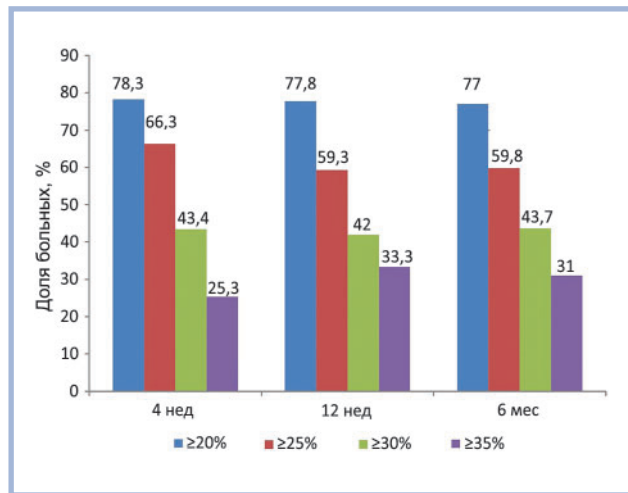


Рис. 1. Доля пациентов (%), достигших снижения уровня ВГД $\geq 20\%$, $\geq 25\%$, $\geq 30\%$ и $\geq 35\%$ от исходного через 4 нед, 12 нед и 6 мес.

Fig. 1. Amount of patients (%) who achieved IOP reduction of $\geq 20\%$, $\geq 25\%$, $\geq 30\%$ and $\geq 35\%$ from baseline after 4 weeks, 12 weeks and 6 months.

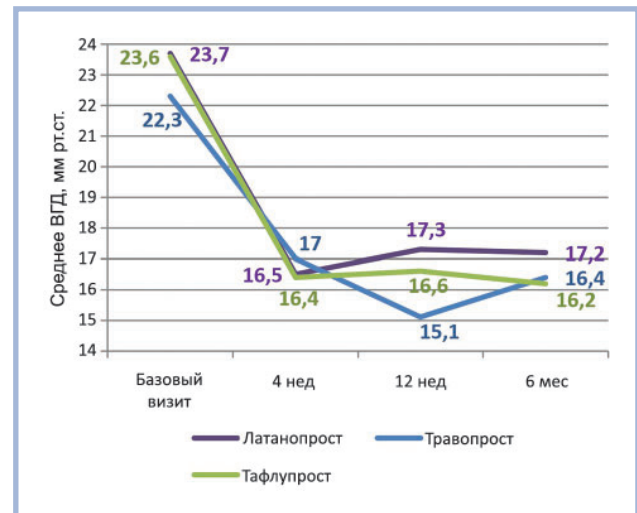


Рис. 2. Среднее ВГД (мм рт.ст.) в зависимости от вида предшествующей терапии через 4 нед, 12 нед и 6 мес.

Fig. 2. Mean IOP (mm Hg) depending on previous therapy after 4 weeks, 12 weeks and 6 months.

стически значимое снижение уровня ВГД во время всех визитов (**рис. 2**).

Среднее снижение уровня ВГД через 6 мес по сравнению с исходным у пациентов с предшествующей терапией латанопростом составило $6,5 \pm 5,60$ мм рт.ст., или $25,5\%$ ($p < 0,0001$), травопростом — $5,8 \pm 3,86$ мм рт.ст., или $24,5\%$, тафлупростом — $7,4 \pm 2,07$ мм рт.ст., или $31,4\%$.

Гипотензивный эффект комбинированной терапии в группе пациентов с исходным уровнем ВГД < 20 мм рт.ст. ($n = 15$) существенно отличался от такового в группе пациентов с исходным уровнем ВГД ≥ 20 мм рт.ст. ($n = 72$). Так, в 1-й группе, где исходное ВГД составило $18,3 \pm 0,90$ мм рт.ст., через 6 мес отмечено снижение на $2,1 \pm 3,27$ мм рт.ст., или на $11,4\%$ ($p = 0,0242$). Во 2-й группе, где исходное ВГД составило $25,0 \pm 5,20$ мм рт.ст., через 6 мес отмечено снижение на $8,2 \pm 4,79$ мм рт.ст., или на $31,6\%$ ($p < 0,0001$).

Также отмечено, что гипотензивный эффект комбинированной терапии через 4 нед не различался в группах с утренним и вечерним закапыванием. У пациентов, проводивших инстилляцию утром ($n = 18$), через 4 нед среднее снижение ВГД от исходного составило $7,3 \pm 8,60$ мм рт.ст., или $25,5\%$ ($p = 0,0021$). У пациентов, проводивших инстилляцию в вечерние

часы ($n = 65$), через 4 нед среднее снижение уровня ВГД от исходного составило $7,3 \pm 3,83$ мм рт.ст., или $29,4\%$ ($p < 0,0001$). Во время последующих контрольных визитов в группе утренних инстилляций не удалось получить достоверные данные в связи с уменьшением числа пациентов.

Отдельно был проанализирован гипотензивный эффект в группах пациентов, предъявлявших при включении в исследование жалобы на сухость глаз ($n = 44$) и не имевших таковых ($n = 20$). В 1-й группе, где исходный уровень ВГД составил $24,3 \pm 6,71$ мм рт.ст., через 4 нед отмечено снижение на $8,0 \pm 6,32$ мм рт.ст., или на $29,4\%$ ($p < 0,0001$), через 12 нед — на $8,0 \pm 6,42$ мм рт.ст., или на $30,1\%$ ($p < 0,0001$), через 6 мес — на $7,9 \pm 6,34$ мм рт.ст., или на $29,3\%$ ($p < 0,0001$). Во 2-й группе, где исходное ВГД составило $25,0 \pm 3,85$ мм рт.ст., через 4 нед отмечено снижение на $8,4 \pm 4,45$ мм рт.ст., или на $32,8\%$, через 12 нед — на $8,6 \pm 4,50$ мм рт.ст., или на $32,9\%$, через 6 мес — на $7,7 \pm 3,54$ мм рт.ст., или на $30,1\%$ (значимость различий для 2-й группы подтверждена двусторонним парным *t*-тестом).

Анализ выраженности конъюнктивальной гиперемии. Статистически значимое уменьшение конъюнктивальной гиперемии по сравнению с исход-

ным состоянием было отмечено как спустя 6 мес, так и во время промежуточных визитов (рис. 3).

Через 6 мес у 40,0% пациентов было зарегистрировано уменьшение конъюнктивальной гиперемии, у 48,6% изменений выраженности конъюнктивальной гиперемии не отмечено, у 11,4% пациентов выраженность конъюнктивальной гиперемии увеличилась.

Анализ динамики выраженности конъюнктивальной гиперемии также выполнялся в группах пациентов, получавших предшествующую терапию латанопростом ($n=26$), травопростом ($n=14$) и тафлупростом ($n=5$). Во время базового визита конъюнктивальная гиперемия была выражена слабо или отсутствовала у 50% пациентов, получавших латанопрост, у 85,7% пациентов, получавших травопрост, и у 100% пациентов, получавших тафлупрост (рис. 4). У остальных пациентов была отмечена умеренная или выраженная степень конъюнктивальной гиперемии. В течение периода наблюдения конъюнктивальная гиперемия достоверно уменьшилась по данным всех визитов по сравнению с базовым для пациентов, получавших исходно каждый из трех аналогов простагландинов — латанопрост (рис. 4, а), травопрост (рис. 4, б), тафлупрост (рис. 4, в).

Анализ выраженности субъективных симптомов. Во время базового визита субъективные симптомы у подавляющего большинства пациентов были выражены слабо или отсутствовали. Умеренно выраженные симптомы были отмечены: сухость — у 18,2% пациентов, раздражение — у 24,2%, зуд — у 12,1%, чувство инородного тела — у 9,1%, боль в глазу — у 1,5%. Через 6 мес наблюдалось статистически значимое снижение выраженности чувства сухости ($p<0,0010$), раздражения ($p=0,0204$) и зуда ($p=0,0010$). В целом выраженность симптома сухости глаз уменьшилась у 44,9% пациентов, осталась неизменной у 55,1%, ухудшений не отмечал никто. Выраженность симптома раздражения уменьшилась у 30,6% пациентов, осталась неизменной у 63,3%, ухудшение отметили 6,1% пациентов. Выраженность зуда уменьшилась у 37,5%, осталась неизменной у 56,3%, ухудшение отметили 6,3% пациентов. Статистически значимое снижение выраженности чувства инородного тела было отмечено через 4 нед наблюдения ($p=0,0252$). Уменьшение выраженности данного симптома отметили 26,7% пациентов, сохранение на прежнем уровне — 68,9%, усиление — 4,4%.

Оценка врачами эффективности лечения и переносимости. На основании данных, полученных в ходе текущего исследования, офтальмологи через 6 мес оценили гипотензивную эффективность терапии ФК тафлупрост/тимолол БК как более высокую по сравнению с предшествующей терапией в 88,2% случаев. Офтальмологи также отметили улучшение клинических симптомов через 6 мес от начала комбинированной терапии у 86,8% пациентов. В целом, по оценкам

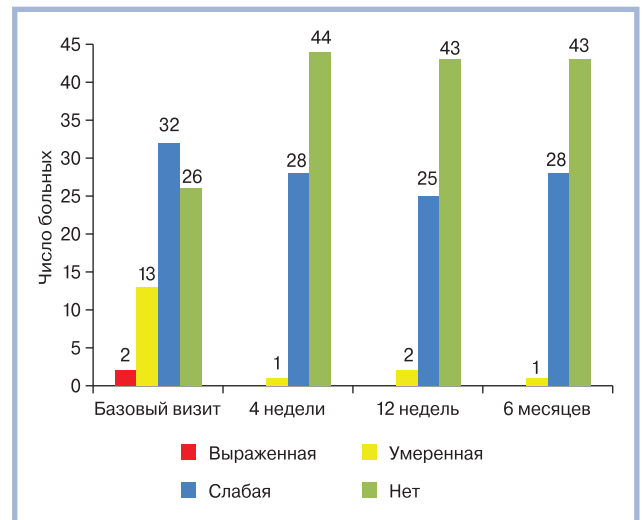


Рис. 3. Число пациентов с конъюнктивальной гиперемией разной степени выраженности через 4 нед, 12 нед и 6 мес.

Fig. 3. Number of patients with conjunctival hyperemia of various severity after 4 weeks, 12 weeks and 6 months.

врачей, комплаентность пациентов через 6 мес улучшилась в 84,2% случаев и осталась на прежнем уровне у 14,5% пациентов.

Оценка пациентами переносимости лечения.

При оценке переносимости лечения самими пациентами через 6 мес от начала комбинированной терапии 20,2% охарактеризовали ее как очень хорошую, 65,5% — как хорошую, 14,3% — как приемлемую. Ни один пациент не указал на плохую переносимость назначенного лечения.

Нежелательные явления. В ходе исследования было сообщено о 9 случаях нежелательных явлений, среди которых были синдром сухого глаза, электроофтальмия, ОРВИ, грипп, головокружение, эритема, артериальная гипертензия, астматический статус. Из них лишь в одном случае нежелательное явление было расценено как серьезное. В двух случаях исследователями была отмечена связь с проводимой терапией. По интенсивности 8 случаев были отнесены к легким, один случай был средней тяжести. В 8 случаях исходом стало выздоровление, в одном случае исход остался неизвестным.

Обсуждение

В данном наблюдательном проспективном многоцентровом клиническом исследовании у 87 пациентов с ПОУГ и ОГ смена монотерапии аналогом простагландина либо β -блокатором на ФК тафлупрост/тимолол БК анализировалась с позиций гипотензивной эффективности, выраженности объективных и субъективных симптомов, связанных с состоянием глазной поверхности, а также оценки удовлетворенности лечением как самим пациентом, так и врачом-офтальмологом. Исследование проводилось в ус-

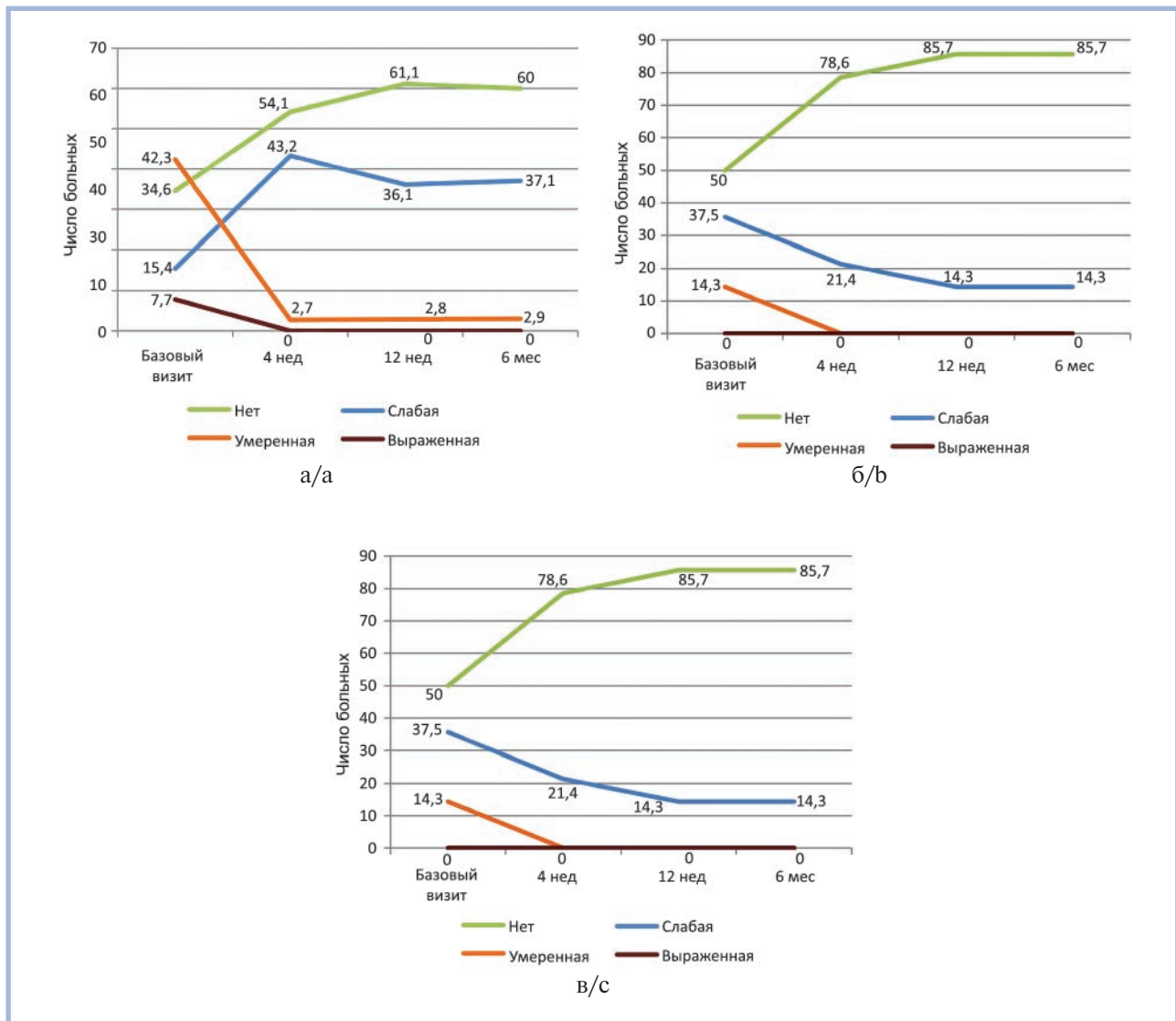


Рис. 4. Число пациентов с конъюнктивальной гиперемией разной степени выраженности у пациентов, получавших предшествующую терапию латанопростом (а), травопростом (б), тафлупростом (в) через 4 нед, 12 нед и 6 мес.

Fig. 4. Number of patients with conjunctival hyperemia of various severity among those who had previously received latanoprost (a), travoprost (b), tafluprost (c) after 4 weeks, 12 weeks and 6 months.

ловиях реальной клинической практики, поэтому между предшествующей терапией и назначением изучаемой ФК не было периода отмычки, в том числе у пациентов, имеющих выраженные симптомы со стороны глазной поверхности. Таким образом, в данной работе в отличие от проведенных ранее рандомизированных контролируемых исследований с необходимым периодом отмычки и исключением пациентов, исходно имевших симптомы, связанные с глазной поверхностью, рассматриваются пациенты, с которыми офтальмологу приходится работать в реальных условиях [19–21].

Статистически и клинически значимое снижение уровня ВГД по сравнению с исходным (первичная конечная точка исследования) было обнаружено во время каждого из визитов через 4 нед, 12 нед и 6

мес после смены терапии. Через 6 мес среднее снижение значений ВГД для всех включенных в исследование пациентов составило $7,1 \pm 5,10$ мм рт.ст., или 28,1% от исходного. Поскольку величина гипотензивного эффекта комбинации аналог простагландина/тилолол зависит от исходного уровня ВГД, который в данном исследовании составил 23,8 мм рт.ст., можно констатировать высокий гипотензивный эффект в условиях реальной клинической практики. Учитывая, что уровень ВГД на фоне комбинированной терапии был одинаковым во время каждого из визитов через 4 нед, 12 нед и 6 мес, в реальных условиях офтальмолог может рассчитывать на быстрое наступление и стабильность максимального гипотензивного эффекта, а не на развитие его в течение нескольких месяцев. Доля пациентов с удовлет-

ворительным ответом на комбинированную терапию ФК тафлупрост/тимолол БК также оказалась высока. Через 6 мес 77% пациентов достигли снижения ВГД на 20% и более от исходного, при этом 59,8% достигли снижения $\geq 25\%$, 43,7% — снижения $\geq 30\%$, 31% — снижения $\geq 35\%$. Это подтверждает высокую вероятность достижения целевого давления при преклоении с монотерапии аналогами простагландина или β -адреноблокатором.

Интересным результатом исследования является статистически значимое различие в гипотензивном эффекте у пациентов, применявших в качестве предшествующей монотерапии β -адреноблокаторы (снижение ВГД на 36% от исходного) и аналоги простагландинов (снижение ВГД на 25,7% от исходного). Несмотря на разницу в уровне исходного давления в этих группах (25,3 и 23,4 мм рт.ст. соответственно), такая разница в гипотензивном эффекте может быть объяснена механизмом действия ФК и вкладом ее компонентов. При сравнении гипотензивного эффекта у пациентов, получавших в качестве предшествующей терапии различные аналоги простагландина, подтверждена высокая эффективность для всех трех веществ: латанопроста, тафлупроста и травопроста. Через 4 нед во всех трех группах среднее значение ВГД оказалось сходным (16,5; 16,4 и 17,0 мм рт.ст. соответственно). Различия между группами не были достоверными вследствие малого размера выборки в группах травопроста и тафлупроста.

При сравнении пациентов, имеющих симптомы сухости глаз при включении в исследование, с теми, у кого такие симптомы отсутствовали, оказалось, что гипотензивный эффект через 6 мес оказался практически одинаковым (29,3 и 30,1%), что подтверждает возможность использования ФК тафлупрост/тимолол БК для перевода с монотерапии у пациентов как с жалобами на сухость глаза, так и без них.

Важным результатом исследования стало отсутствие существенных различий в величине гипотензивного эффекта изучаемой фиксированной комбинации у пациентов, предпочитающих утренние инстилляций (снижение ВГД на 7,3 мм рт.ст., или на 25,5% от исходного), по сравнению с пациентами, предпочитающими инстилляций в вечерние часы (снижение ВГД на 7,3 мм рт.ст., или на 29,4% от исходного). Эти данные соответствовали результатам, полученным в исследовании VISIONARY (EUPAS22204), частью которого является данная работа [17], в отличие от крупных рандомизированных контролируемых исследований [19].

Смена терапии на ФК тафлупрост/тимолол БК в большинстве случаев привела к уменьшению выраженности местных объективных и субъективных симптомов. Так, через 6 мес у 40% пациентов было зарегистрировано уменьшение конъюнктивальной гиперемии, которое было в большей степени выражено у пациентов, получавших предшествующую те-

рапию травопростом и латанопростом. Что касается изучаемых субъективных симптомов, то в отношении трех из них (чувство сухости, раздражение, зуд) отмечено статистически и клинически значимое улучшение спустя 6 мес после начала комбинированной терапии. Выраженность симптома сухости глаз уменьшилась у 44,9% пациентов, раздражения — у 30,6%, зуда — у 37,5%. Полученные данные демонстрируют улучшение переносимости терапии при переводе на ФК тафлупрост/тимолол БК даже в тех случаях, когда субъективные симптомы были выражены слабо. Положительная оценка изучаемого препарата была дана как врачами-офтальмологами, так и самими пациентами. Через 6 мес от начала комбинированной бесконсервантной терапии ее гипотензивная эффективность была оценена офтальмологами как более высокая по сравнению с предшествующей терапией в 88,2% случаев, улучшение клинических симптомов отмечено врачами у 86,8% пациентов, улучшение комплаентности — в 84,2% случаев. Во время всех визитов большинство пациентов (85,7—87,0%) отметили хорошую или очень хорошую переносимость комбинированной терапии. Таким образом, представленные в исследовании данные (как объективные, так и субъективные) демонстрируют хорошую переносимость изучаемой фиксированной комбинации.

Заключение

В представленном многоцентровом наблюдательном клиническом исследовании ФК тафлупрост/тимолол БК продемонстрировано статистически и клинически значимое снижение показателей ВГД у пациентов с ПОУГ и ОГ, у которых предшествующая монотерапия аналогом простагландина или β -адреноблокатором не обеспечивала необходимый контроль ВГД либо плохо переносилась. Максимальный гипотензивный эффект отмечен уже спустя 4 нед, при этом он не снижался в течение 6 мес. Выраженность большинства клинических признаков и субъективных симптомов, связанных с изменениями глазной поверхности, значительно уменьшилась по сравнению с предыдущим лечением, у подавляющего большинства пациентов отмечалась хорошая переносимость исследуемого комбинированного препарата.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е.К., С.П.

Сбор и обработка материала: Е.К., С.П., В.Г.

Статистическая обработка: Е.К., С.П.

Написание текста: Е.К., В.Г.

Редактирование: Е.К., С.П.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Офтальмология. Национальное руководство. Под ред. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К., Нероева В.В., Тахчиди Х.П. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
Oftal'mologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Eds Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Neroev V.V., Takhchidi Kh.P. M.: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.).
2. Нагорнова З.М., Селезнев А.В., Завадский П.Ч., Куроедов А.В. Закономерности выбора режимов гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы в условиях реальной клинической практики. *Клиническая офтальмология*. 2018;3:116-123.
Nagornova ZM, Seleznev AV, Zavadsky PCh, Kuroyedov AV. Choice regularities of antihypertensive therapy regimens of primary open-angle glaucoma in conditions of real clinical practice. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2018;3:116-123. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-3-116-123>
3. Kass M. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):701-713.
<https://doi.org/10.1001/archophth.120.6.701>
4. Chauhan B. Canadian Glaucoma Study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(8):1030.
<https://doi.org/10.1001/archophth.126.8.1030>
5. Leske M, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(1):48-56.
<https://doi.org/10.1001/archophth.121.1.48>
6. Bengtsson B, Leske M, Nyman L, Heijl A. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007;114(2):205-209.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.07.060>
7. Антонов А.А., Агаджанян Т.М., Витков А.А. Гипотензивная эффективность биматопроста в терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2019;18(1):95-104.
Antonov AA, Agadzhanyan TM, Vitkov AA. Hypotensive efficacy of bimatoprost in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019;18(1):95-104. (In Russ.).
<https://doi.org/10.25700/NJG.2019.01.11>
8. Bettin P, Khaw PT (eds). *Glaucoma Surgery*. 2nd, revised and extended edition. Dev Ophthalmol. Basel, Karger; 2017;59:1-14.
<https://doi.org/10.1159/000458482>
9. European Glaucoma Society: Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th ed. Savona: EGS; 2014.
10. Van der Valk R, Webers C, Schouten J, Zeegers M, Hendrikse F, Prins M. Intraocular pressure — lowering effects of all commonly used glaucoma drugs. *Ophthalmology*. 2005;112(7):1177-1185.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.01.042>
11. Li T, Lindsley K, Rouse B, et al. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2016;123(1):129-140.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.09.005>
12. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(4):312-334.
<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.03.001>
13. Нероев В.В., Золотарев А.В., Карлова Е.В., Киселева О.А., Шишкин М.М., Германова В.Н. Влияние приверженности к лечению на прогрессирование первичной открытоугольной глаукомы у пациентов в условиях клинической практики. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(6):49-57.
Neroev VV, Zolotarev AV, Karlova EV, Kiseleva OA, Shishkin MM, Germanova VN. Influence of treatment adherence on the progression of primary open-angle glaucoma in clinical setting. *Vestnik oftal'mologii*. 2019;135(6):49-57. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/oftalma201913506149>
14. Cox J, Mollan S, Bankart J, Robinson R. Efficacy of antiglaucoma fixed combination therapy versus unfixed components in reducing intraocular pressure: a systematic review. *Brit J Ophthalmol*. 2008;92(6):729-734.
<https://doi.org/10.1136/bjo.2008.139329>
15. Higginbotham EJ. Considerations in glaucoma therapy: fixed combinations versus their component medications. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:1-9.
<https://doi.org/10.2147/oph.s6645>
16. Thygesen J. Glaucoma therapy: preservative-free for all? *Clin Ophthalmol*. 2018;12:707-717.
<https://doi.org/10.2147/oph.s150816>
17. Oddone F, Tanga L, Kóthy P, et al. Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension with Preservative-Free Tafluprost/Timolol Fixed-Dose Combination Therapy: The VISIONARY (EUPAS22204) Study. *Adv Ther*. 2020;37:1436-1451.
<https://doi.org/10.1007/s12325-020-01239-8>
18. Aptel F, Cucherat M, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(1):5-18.
<https://doi.org/10.5301/ejo.5000009>
19. Konstas A, Katsanos A, Athanasopoulos G, et al. Preservative-free tafluprost/timolol fixed combination: comparative 24-h efficacy administered morning or evening in open-angle glaucoma patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(18):1981-1988.
<https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1534958>
20. Pfeiffer N, Traverso C, Lorenz K, et al. A 6-month study comparing efficacy, safety, and tolerability of the preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% versus each of its individual preservative-free components. *Adv Ther*. 2014;31(12):1228-1246.
<https://doi.org/10.1007/s12325-014-0163-3>
21. Holló G, Hommer A, López A, Ropo A. Efficacy, safety, and tolerability of preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015%/timolol 0.5% versus concomitant use of the ingredients. *J Ocul Pharmacol Therapeut*. 2014;30(6):468-475.
<https://doi.org/10.1089/jop.2013.0229>
22. Spitzer E, Cannon C, Serruys P. Should real-world evidence be incorporated into regulatory approvals? *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(12):1155-1159.
<https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1546842>

Поступила 20.05.2020

Received 20.05.2020

Принята к печати 07.06.2020

Accepted 07.06.2020