

УДК 617.7-007.681-085

Эффективность и переносимость фиксированной комбинации травопроста 0,004% и тимолола 0,5% в лечении первичной открытоугольной глаукомы или офтальмогипертензии при недостаточной эффективности монотерапии бета-блокаторами

ЛЕРНЕР С.Ф.^{1,2};
ПАРК К.Х.³;
ХУБАТЧ Д.А.⁴;
ЕРИЧЕВ В.П.⁵;
ПАЧКА Х.А.^{6,7};
РОБЕРТС Т.В.^{8,9}

¹Медицинская исследовательская организация, Аргентина, Буэнос-Айрес;

²Фонд изучения глаукомы, Аргентина, Буэнос-Айрес;

³Госпиталь Сеульского Университета, Корейская республика, Сеул;

⁴Общество с ограниченной ответственностью «Алкон Рисерч», Форт-Уэрт, Техас, США;

⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва;

⁶Институт зрения и офтальмологии, Университет Гвадалахары, Мексика, Гвадалахара;

⁷Институт глаукомы, отдел ранней диагностики, Мексика, Гвадалахара;

⁸Медицинская школа Сиднея, Университет Сиднея, Австралия, Сидней;

⁹Институт глаза, Австралия, Сидней.

Перепечатывается из журнала «Journal of Ophthalmology» с разрешения редакции.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации травопроста 0,004% и тимолола 0,5% у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и офтальмогипертензией в случае недостаточной гипотензивной эффективности монотерапии бета-блокаторами.

МЕТОДЫ. В открытом исследовании IV фазы приняли участие 156 пациентов, получавших монотерапию бета-блокаторами, средний уровень внутриглазного давления (ВГД) у которых составил от 18 до 32 мм рт.ст. Эти пациенты были подвергнуты рандомизации (без периода вымывания) для назначения фиксированной комбинации травопрост/тимолол в течение 8 недель или продолжения монотерапии бета-блокаторами в течение 4 недель с последующим переходом на фиксированную комбинацию в течение еще 4 недель.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Исходно средний уровень ВГД составил 22,5±2,5 мм рт.ст. в группе фиксированной комбинации и 22,2±2,3 мм рт.ст. в группе бета-блокаторов. Через 4 недели средний уровень ВГД равнялся 16,7±3,1 и 21,1±3,1 мм рт.ст. соответственно, а через 8 недель — 16,1±3,1 и 16,1±2,8 мм рт.ст. соответственно. При измерении ВГД в 8 часов утра через 4 недели имели место статистически достоверные отличия среднего P_0 между группой фиксированной комбинации и группой бета-блокаторов (на 4,6 мм рт.ст., $p < 0,0001$). Оба варианта лечения хорошо переносились.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Фиксированная комбинация травопрост/тимолол позволяет лучше контролировать ВГД у пациентов с ПОУГ или офтальмогипертензией при недостаточной эффективности бета-блокаторов. Ранее неизвестных побочных явлений не выявлено.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, травопрост, тимолол.

Для контактов:

Еричев Валерий Петрович, postmaster@glaucomajournal.ru

ENGLISH

Efficacy and tolerability of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed-dose combination for the treatment of primary open-angle glaucoma or ocular hypertension inadequately controlled with beta-blocker monotherapy

LERNER S.F.^{1,2};
 PARK K.H.³;
 HUBATSCH D.A.⁴;
 ERICHEV V.P.⁵;
 PACZKA J.A.^{6,7};
 ROBERTS T.V.^{8,9}.

¹Organización Medica de Investigación, Buenos Aires, Argentina;

²Fundación para el Estudio del Glaucoma, Buenos Aires, Argentina;

³Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea;

⁴Alcon Research, Ltd., FortWorth, TX, USA;

⁵Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation;

⁶Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales, Guadalajara, México;

⁷Unidad de Diagnostico Temprano del Glaucoma, Global Glaucoma Institute Occidente, Guadalajara, México;

⁸Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia;

⁹Vision Eye Institute, Sydney, Australia.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the efficacy and tolerability of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed-dose combination (TTFC) in patients with open-angle glaucoma (OAG) or ocular hypertension (OHT) inadequately controlled on beta-blocker monotherapy.

METHODS: In this phase IV, open-label study, 156 patients on beta-blocker monotherapy with mean intraocular pressure (IOP) between 18 and 32 mmHg were randomized (no washout period) to receive TTFC for 8 weeks (TTFC group) or to continue beta-blocker monotherapy for 4 weeks followed by TTFC for the remaining 4 weeks (beta-blocker group).

RESULTS: The mean IOP at baseline in the TTFC and beta-blocker groups was 22.5±2.5 mmHg and 22.2±2.3 mmHg,

respectively, and at weeks 4 and 8, was 16.7±3.1 mmHg and 16.1±3.1 mmHg, respectively, in TTFC group and 21.1±3.1 mmHg and 16.1±2.8 mmHg, respectively, in the beta-blocker group. There was a significant least squares mean difference between TTFC and beta-blocker in 8 a.m. IOP at week 4 (-4.6 mmHg; 0.0001). Both treatments were well tolerated.

CONCLUSION: Superior IOP control was achieved with TTFC in patients with OAG or OHT previously uncontrolled with beta-blockers. No new safety findings were identified.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, travoprost, timolol.

Повышение уровня внутриглазного давления (ВГД) является основным и в настоящее время единственным модифицируемым фактором риска повреждения зрительного нерва при открытоугольной глаукоме (ОУГ) [1-9]. Принято считать, что снижение ВГД на 20-30% по сравнению с исходным уровнем существенно уменьшает риск дальнейшего сужения полей зрения у пациентов с ОУГ и замедляет переход офтальмогипертензии в глаукому. Учитывая это, цель лечения состоит в снижении уровня ВГД до целевого [6, 8].

Из всех доступных в настоящее время возможностей лечения в качестве первой линии терапии для снижения ВГД при глаукоме предпочтение, как правило, отдается гипотензивным препаратам местного действия [2, 3]. Во всем мире препаратами выбора при ОУГ и офтальмогипертензии обычно являются аналоги простагландинов и бета-блокаторы [1, 10, 11].

ДуоТрав® («Alcon Laboratories Inc.», США) представляет собой фиксированную комбинацию, в состав которой входят два гипотензивных препарата

местного действия — аналог простагландинов травопрост (0,004%) и бета-блокатор тимолол (0,5%). Благодаря комплементарному механизму действия компонентов данная фиксированная комбинация лекарственных средств позволяет добиться снижения ВГД на 32-38% по сравнению с исходным уровнем у пациентов с ОУГ и офтальмогипертензией [12-20]. Этот препарат одобрен в странах Европы, Латинской Америки, Австралии, Канаде и ряде стран Азии для снижения уровня ВГД у лиц с ОУГ или офтальмогипертензией при недостаточном эффекте бета-блокаторов или аналогов простагландинов.

Мы не встретили работ, непосредственно сравнивающих эффективность лечения фиксированной комбинацией травопрост/тимолол и бета-блокаторами при ОУГ или офтальмогипертензии в случае недостаточного снижения ВГД на фоне монотерапии бета-блокаторами.

Цель данного исследования (IV фаза) — оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации травопрост/тимолол по сравнению с монотерапией бета-блокаторами у пациентов с ОУГ и офтальмогипертензией, получавших только бета-блокаторы и нуждавшихся в усилении гипотензивного эффекта.

Методы

Дизайн исследования. Проспективное многоцентровое открытое рандомизированное параллельное постмаркетинговое исследование IV фазы продолжительностью 8 недель проводилось в 14 медицинских центрах 5 стран (Аргентина, Мексика, Австралия, Россия и Корея) в период с декабря 2013 г. по май 2015 г. (идентификатор clinicaltrials.gov NCT02003391).

Отобранные пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для назначения фиксированной комбинации травопрост/тимолол (по 1 капле в глаз, самостоятельное закапывание каждый вечер примерно в 8 часов) или продолжения монотерапии бета-блокаторами (по 1 капле в глаз 2 раза день, самостоятельное закапывание утром примерно в 8 часов и вечером примерно в 8 часов) в течение первых 4 недель исследования. С 5-й по 8-ю неделю всем испытуемым обеих групп была назначена фиксированная комбинация травопрост/тимолол (по 1 капле в глаз, самостоятельное закапывание каждый вечер примерно в 8 часов). Период вымывания между отменой бета-блокаторов и назначением фиксированной комбинации не предусматривался. Рандомизация пациентов была стратифицирована по исследовательским центрам и проводилась в соответствии с заранее сформированными листами рандомизации, которые отправлялись в исследовательские центры в запечатанных конвертах. После получения добровольного информированного согласия каждому пациенту присваивался персональный

7-значный номер, первые 4 цифры которого назначались спонсором, а вторые 3 цифры представляли собой порядковый номер при скрининге. После подтверждения допуска к участию в исследовании специально отобранные сотрудники исследовательских центров осуществляли рандомизацию по 7-значным номерам. Соотношение пациентов из стран Латинской Америки и Азии было близким к 1:1.

У каждого пациента для исследования был выбран только один глаз. Если диагноз ОУГ или офтальмогипертензии был поставлен на обоих глазах и капли закапывались в оба глаза, для исследования выбирался худший глаз (на котором исходное ВГД было выше). Если исходно различий между глазами не было, то в качестве исследуемого выбирался правый глаз. В ходе исследования пациенты совершали три визита к врачу: первично, через 4 недели и через 8 недель.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и стандартом GCP (надлежащей клинической практики). Протокол исследования был одобрен независимыми этическими комитетами/комиссиями по биоэтической этике исследовательских центров. Все участники исследования давали добровольное информированное согласие в письменном виде.

Пациенты. Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет с верифицированным клиническим диагнозом ОУГ (наличие изменений диска зрительного нерва и полей зрения, характерных для глаукомы, которые нельзя объяснить каким-либо иным заболеванием, а также открытый угол передней камеры при гониоскопии и повышение уровня ВГД в диапазоне от 18 до 32 мм рт.ст.) или офтальмогипертензии (открытый угол передней камеры при гониоскопии и повышение уровня ВГД в отсутствие изменений диска зрительного нерва и полей зрения) рассматривались в качестве подходящих кандидатов на участие в исследовании, если они получали монотерапию бета-блокаторами более 30 дней, при этом уровень ВГД хотя бы на одном глазу составлял более 18 и менее 32 мм рт.ст., а снижение ВГД, по мнению исследователя, должно было принести пользу.

Критериями исключения являлись:

- 1) любые грубые дефекты центрального поля зрения (светочувствительность менее 10 дБ как минимум в 2 из 4 тестовых точек поля зрения максимально близко к точке фиксации) на одном глазу, выявленные в течение предыдущего года;
- 2) наличие любых хронических или рецидивирующих воспалительных заболеваний глаз, а также воспалительных заболеваний глаз тяжелого течения (склерит, увеит, герпетический кератит);
- 3) травма глаза или операции на глазах в течение предшествующих 6 месяцев;
- 4) инфекции или воспалительные заболевания глаз в течение предшествующих 3 месяцев;

5) максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) менее 55 букв по таблице ETDRS (Исследование раннего лечения диабетической ретинопатии), что соответствует остроте зрения 20/80 по таблице Снеллена, 0.60 по шкале logMAR (логарифм минимального угла разрешения) или 0,25 по десятичной шкале;

6) любые заболевания, которые могут помешать достоверному измерению ВГД;

7) другие заболевания глаз (в том числе синдром «сухого глаза» тяжелого течения), которые, по мнению исследователя, могут помешать инстилляциям изучаемого препарата;

8) любые заболевания, которые могут потребовать дополнительного использования гипотензивных препаратов местного или системного действия в ходе исследования;

9) наличие гиперчувствительности к аналогам простагландинов или любым компонентам изучаемых препаратов.

Кроме того, из исследования исключались беременные и кормящие женщины, женщины, планировавшие беременность, и женщины, которые не хотели прибегать к высокоэффективным методам контроля рождаемости.

Препарат. Официально одобренной для клинической практики фиксированной комбинацией травопроста и тимолола в Аргентине, Австралии и Корее является ДуоТрав PQ (консервант — поликвад), а в Мексике и России — ДуоТрав ВАК (консервант — бензалкония хлорид). За исключением консерванта, состав обоих вариантов был одинаковым. В ходе предыдущих исследований было продемонстрировано, что эти варианты имеют идентичную эффективность и безопасность [19].

Обследование. Тонометрия, определение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) и офтальмологическое обследование обоих глаз проводились при каждом визите (первично, через 4 недели и через 8 недель).

Измерение ВГД на обоих глазах осуществлялось посредством аппланационной тонометрии по Гольдману с точностью ± 2 мм рт.ст. На протяжении всего исследования использовались одни и те же флуоресцеин и анестетики, у каждого конкретного пациента тонометрию по возможности выполнял один и тот же человек одним и тем же тонометром. Измерение ВГД выполнялось в 8 часов утра (± 30 мин.) дважды для каждого глаза.

Биомикроскопия и определение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) предвзяли тонометрию. Анализ профиля безопасности включал оценку глазных симптомов (веки/конъюнктивита, роговица, хрусталик и радужка/передняя камера) на правом (oculus dextrus, OD) и левом (oculus sinister, OS) глазу посредством биомикроскопии. МКОЗ определяли по таблице ETDRS с расстояния 3 м (10 футов) или 4 м (13 футов), начиная

с правого глаза. При невозможности читать английские буквы для проверки остроты зрения по шкале logMAR использовались оптоотипы E или кольца Ландольта.

Конечные точки. В качестве первичной конечной точки исследования анализировалась разница величины ВГД, измеряемого в 8 часов утра, у пациентов, получавших фиксированную комбинацию травопрост/тимолол, и пациентов, получавших монотерапию бета-блокаторами, через 4 недели. В качестве вторичной конечной точки анализировалась средняя разница ВГД по сравнению с исходным уровнем в абсолютном и процентном соотношении через 4 недели. В качестве второстепенных конечных точек анализировались средняя разница ВГД по сравнению с исходным уровнем в абсолютном и процентном соотношении через 4 недели с использованием пула данных (в пул объединяли данные по группе фиксированной комбинации травопрост/тимолол до 4-й недели и данные по группе бета-блокаторов с 4-й по 8-ю недели), частота случаев достижения уровня ВГД менее 18 мм рт.ст. через 4 недели и 8 недель, уровень ВГД в 8 часов утра и средняя разница ВГД, измеряемого в 8 часов утра, по сравнению с исходным уровнем в абсолютном и процентном соотношении через 8 недель в группе фиксированной комбинации.

В ходе каждого из контрольных осмотров проводили оценку безопасности, которая включала мониторинг и фиксацию побочных явлений, обусловленных лечением, с определением их выраженности, серьезности и каузальной взаимосвязи с лечением; определение МКОЗ; биомикроскопию век, конъюнктивы, роговицы, радужки и хрусталика.

Статистический анализ. С учетом 10% частоты выбывания из исследования на рандомизацию было запланировано 156 человек (по 78 человек на регион и по 39 человек в группы исследования на каждый регион) с целью допустить до участия в исследованиях 138 человек. При данном размере выборки предполагаемая мощность исследования 80% позволяет выявить различия в уровне ВГД на фоне инстилляций изучаемых препаратов, измеряемом в 8 часов утра, через 4 недели (величина ВГД в группе фиксированной комбинации ниже, чем в группе бета-блокаторов), при условии, что истинная разница между группами составляет более 1,5 мм рт.ст. с учетом допустимого стандартного отклонения (СО) 3,5 мм рт.ст. и использовании двухвыборочного одностороннего t-критерия при уровне значимости α , равном 0,05.

В соответствии с гипотезой о превосходстве лечение фиксированной комбинацией травопрост/тимолол признавалось более эффективным, чем монотерапия бета-блокаторами, если разница ВГД между группами (фиксированная комбинация травопрост/тимолол и бета-блокаторы) при его измерении в 8 часов утра через 4 недели была достоверной

(при одностороннем $p < 0,05$). Разница между группами лечения для первичной конечной точки оценивалась с использованием критерия на основе среднего наименьших квадратов, которые вычислялись с использованием модели ковариационного анализа (ANCOVA), включавшей в качестве переменных регион (страны Латинской Америки — Аргентина и Мексика — и страны Азии — Австралия, Россия и Корея) и лечение как фиксированные эффекты и исходный уровень ВГД в 8 часов утра как ковариату. Поправка на разнообразие не требовалась, поскольку выводы исследования делались только по результатам первичного анализа, в ходе которого сравнивали уровни ВГД при измерении в 8 утра через 4 недели в группах лечения. Вторичные конечные точки анализировались с использованием той же самой модели ANCOVA, что при анализе первичных конечных точек. Для первичных и вторичных конечных точек также проведен анализ чувствительности при помощи модели ANCOVA с исключением влияния региона. Вспомогательные конечные точки и конечные точки безопасности суммировали описательно.

Анализ эффективности выполняли в популяции назначенного лечения, которая включала всех пациентов, получавших изучаемый препарат и совершивших как минимум один визит к врачу в ходе исследования. Анализ эффективности проводили в популяции, включавшей всех пациентов, которым был назначен изучаемый препарат.

Результаты

Для участия в исследовании было отобрано 157 пациентов, из них 151 пациент завершил исследование. Один пациент не участвовал в рандомизации из-за несоответствия критериям включения, оставшиеся 156 человек составили популяцию для оценки безопасности. Популяция назначенного лечения включила 151 пациента; 2 пациента выбыли из-за несоблюдения протокола лечения, 1 пациент выбыл из-за развития побочных эффектов и еще 2 пациента не явились в назначенный срок для обследования.

Средний возраст участников исследования составил 63,3 года (от 20 до 86 лет); 70,2% пациентов были женщинами, 72,8% относились к европейской расе, у 78,8% пациентов на момент начала исследования был поставлен диагноз ОУГ. Исходные и демографические характеристики пациентов обеих групп были одинаковыми (табл. 1).

Эффективность. Исходно средний уровень ВГД (среднее \pm CO) в группе фиксированной комбинации травопрост/тимолол составлял $22,5 \pm 2,5$ мм рт.ст., а в группе бета-блокаторов — $22,2 \pm 2,3$ мм рт.ст. Через 4 недели средний уровень ВГД в группе фиксированной комбинации составил $16,7 \pm 3,0$ мм рт.ст., а в группе бета-блокаторов — $21,4 \pm 3,0$ мм рт.ст.

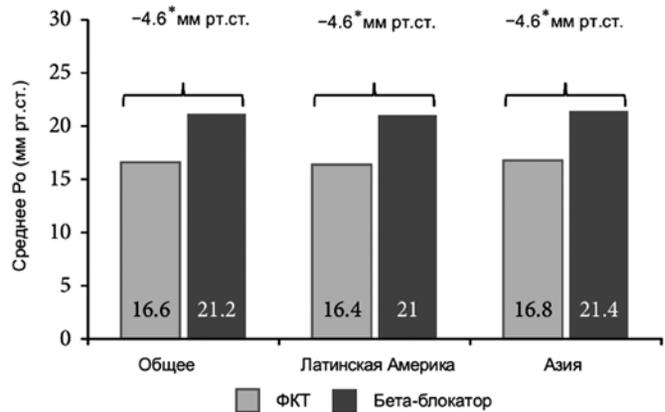


Рис. 1. Средние значения P_0 при измерении в 8 часов утра через 4 недели в зависимости от группы лечения: общая популяция или регион (популяция назначенного лечения).

*Результаты ANCOVA для разницы средних наименьших квадратов (односторонний 95% ДИ) между группами лечения (фиксированная комбинация травопрост/тимолол и бета-блокатор); $p < 0,0001$.

Примечание: значения p для регионов (Латинская Америка и Азия) представлены только в описательных целях. ANCOVA — ковариационный анализ, ФКТ — фиксированная комбинация травопроста 0,004% и тимолола 0,5%.

Через 8 недель средний уровень ВГД в группе фиксированной комбинации составил $16,1 \pm 3,1$ мм рт.ст., а в группе бета-блокаторов — $16,1 \pm 2,8$ мм рт.ст.

Через 4 недели уровень ВГД (при измерении в 8 часов утра) был ниже в группе фиксированной комбинации ($16,7 \pm 3,1$ мм рт.ст.), чем в группе бета-блокаторов ($21,2 \pm 3,1$ мм рт.ст.). Через 4 недели разница средних наименьших квадратов значений ВГД при измерении в 8 часов утра между группами была статистически достоверной ($-4,6$ мм рт.ст., $p < 0,0001$). Более высокая эффективность фиксированной комбинации над монотерапией бета-блокаторами подтверждается и тем, что верхняя граница одностороннего 95% ДИ была меньше 0 (рис. 1). Результаты анализа чувствительности со стратификацией по региону были аналогичны результатам по группе в целом (рис. 1).

Через 4 недели изменение средних наименьших значений ВГД при измерении в 8 часов утра в абсолютном и процентном соотношении оказалось больше в группе фиксированной комбинации по сравнению с группой бета-блокаторов ($p < 0,0001$; рис. 2А, Б).

Результаты анализа пула данных также указывают на уменьшение среднего изменения величины ВГД, измеренного в 8 часов утра, в абсолютном и процентном отношении через 4 недели лечения фиксированной комбинацией травопрост/тимолол (среднее изменение: $-3,5 \pm 3,9$ мм рт.ст.; изменение в процентном отношении: $-15,3 \pm 16,6\%$). Из рис. 3 следует, что снизить ВГД до уровня ≤ 18 мм рт.ст. чаще удавалось в группе фиксированной комбинации

Демографические и исходные характеристики

| | ФКТ (n=78) | Бета-блокаторы (n=73) | Всего (n=151) |
|---------------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| Средний возраст (диапазон), лет | 62,8±12,8 (20-86) | 63,8±13,3 (22-86) | 63,3±13,0 (20-86) |
| Пол | | | |
| Женский, n (%) | 54 (69,2) | 52 (71,2) | 106 (70,2) |
| Расовая принадлежность, n (%) | | | |
| Европеоидная | 58 (74,4) | 52 (71,2) | 110 (72,8) |
| Азиатская | 12 (15,4) | 10 (13,7) | 22 (14,6) |
| Другое | 8 (10,3) | 11 (15,1) | 19 (12,6) |
| Заболевание глаза, n (%) | | | |
| ОУГ | 61 (78,2) | 58 (79,5) | 119 (78,8) |
| Офтальмогипертензия | 17 (21,8) | 15 (20,5) | 32 (21,2) |

Примечание: ОУГ — открытоугольная глаукома; СО — стандартное отклонение; ФКТ — фиксированная комбинация травопроста 0,004% и тимолола 0,5%.

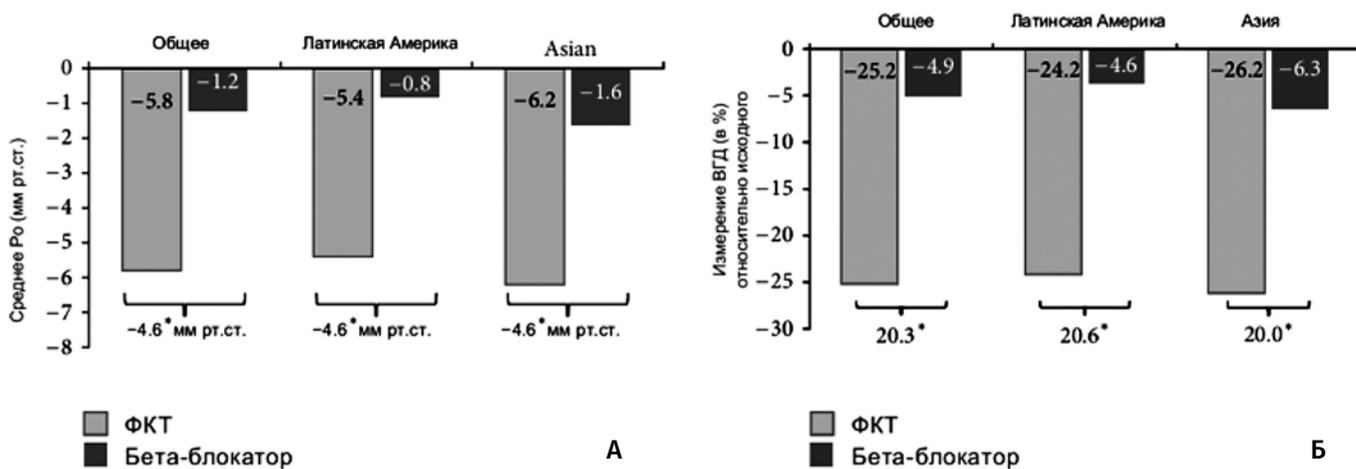


Рис. 2. Изменение среднего P₀: А* — в мм рт.ст. по сравнению с исходным значением через 4 недели; Б* — в процентном соотношении по сравнению с исходным значением через 4 недели по сравнению с исходным значением при лечении бета-блокаторами.

*Результаты ANCOVA для разницы средних наименьших квадратов (односторонний 95% ДИ) между группами лечения (фиксированная комбинация травопрост/тимолол и бета-блокаторы); p < 0,0001.

Примечание: значения p для регионов (Латинская Америка и Азия) представлены только в описательных целях. ANCOVA — ковариационный анализ, ФКТ — фиксированная комбинация травопроста 0,004% и тимолола 0,5%.

(75,6%), чем в группе бета-блокаторов (13,9%). В группе бета-блокаторов доля пациентов, у которых уровень ВГД удалось снизить до ≤18 мм рт.ст., через 8 недель увеличилась (рис. 3).

У пациентов, которые получали лечение фиксированной комбинацией травопрост/тимолол в течение 8 недель, уровень ВГД (при измерении в 8 часов утра) уменьшился на 6,5±3,3 мм рт.ст. (28,3±12,6%). Результаты анализа чувствительности со стратификацией по региону свидетельствуют о тех же самых изменениях средних наименьших

квадратов относительно исходных значений через 4 недели в абсолютном и процентном соотношении (рис. 2А, Б). Через 4 недели уровень ВГД менее 18 мм рт.ст. был достигнут у большего количества пациентов в группе фиксированной комбинации по сравнению с группой бета-блокаторов (в странах Латинской Америки 77,5% и 10,8% соответственно; в странах Азии 73,7% и 17,1% соответственно). В группе фиксированной комбинации травопрост/тимолол через 8 недель уровень ВГД менее 18 мм рт.ст. был достигнут у большего числа

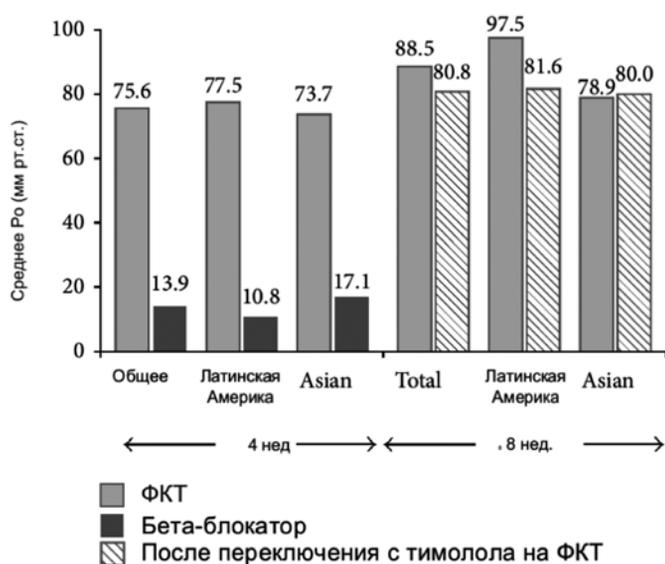


Рис. 3. Процентное соотношение пациентов, у которых удалось добиться уровня ВГД менее 18 мм рт.ст. через 4 и 8 недель (популяция в целом), и в зависимости от региона (популяция назначенного лечения).

Примечание: через 8 недель пациенты обеих групп получали фиксированную комбинацию травопрост/тимолол, но пациенты из группы бета-блокаторов получали фиксированную комбинацию с 5-й по 8-ю недели. ФКТ — фиксированная комбинация травопроста 0,004% и тимолола 0,5%.

пациентов из Латинской Америки, чем из Азии (97,5% и 78,9% соответственно; рис. 3). В группе фиксированной комбинации уровень ВГД снизился через 8 недель по сравнению с исходным на $6,4 \pm 2,5$ мм рт.ст. (29,9 \pm 10,57%) у пациентов из стран Латинской Америки и на $6,5 \pm 3,9$ мм рт.ст. (27,5 \pm 14,7%) — у пациентов из стран Азии.

Безопасность. В течение 8 недель было зафиксировано 35 нежелательных явлений (НЯ): 22 у 18 пациентов из группы фиксированной комбинации травопрост/тимолол и 13 — у 9 пациентов из группы бета-блокаторов. Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что наиболее частыми ($\geq 2\%$) нежелательными явлениями были гиперемия конъюнктивы, зуд, сухость глаз и назофарингит в группе фиксированной комбинации и сухость глаз, назофарингит в группе бета-блокаторов. Связанные с лечением НЯ имели место у 12 пациентов (14 НЯ) в группе фиксированной комбинации и у 3 пациентов (3 НЯ) в группе бета-блокаторов (после перехода на лечение фиксированной комбинацией травопрост/тимолол). В группе фиксированной комбинации чаще всего наблюдали гиперемия конъюнктивы и зуд (табл. 3). Три пациента из группы бета-блокаторов сообщили о возникновении побочных эффектов, связанных с лечением, с 5-й по 8-ю неделю, а затем в этой группе была назначена фиксированная комбинация травопрост/тимолол (табл. 3).

Два пациента из группы фиксированной комбинации выбыли из исследования в связи с развитием побочных эффектов, связанных с лечением. Один пациент выбыл через 1 день после начала исследования из-за возникшей выраженной гиперемии конъюнктивы. Еще один пациент выбыл через 15 дней после начала исследования из-за появления зуда в глазах и гиперчувствительности. Серьезных нежелательных явлений и смертельных исходов в процессе исследования не зафиксировано.

Ни через 4, ни через 8 недель МКОЗ ни в одной из групп не изменилась. В течение 8 недель клинически значимых изменений при биомикроскопии также не выявлено, за исключением патологических изменений конъюнктивы примерно у 10% пациентов в каждой группе (группа фиксированной комбинации: OD 10,3%, OS 10,3%; группа бета-блокаторов: OD 9,6%, OS 11,0%).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о большей эффективности однократных инстилляций фиксированной комбинации травопрост/тимолол для снижения уровня ВГД у пациентов с открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией в случае недостаточного эффекта монотерапии бета-блокаторами. Через 4 недели на фоне инстилляций фиксированной комбинации отмечается дополнительное снижение ВГД на 25% (5,8 мм рт.ст.), в то время как на фоне инстилляций бета-блокаторов оно снижается только на 4,7% (1,1 мм рт.ст.). Более высокая гипотензивная эффективность фиксированной комбинации имеет особенно важное значение с учетом того факта, что это дополнительное снижение произошло на фоне предшествующего лечения бета-блокаторами в отсутствие периода вымывания между двумя разными видами лечения, т. е. в максимально приближенных к повседневной реальности условиях. Снижение уровня ВГД в группе пациентов, получавших бета-блокаторы, через 4 недели можно объяснить т.н. Хоторнским эффектом, который зачастую наблюдается в ходе исследований с переходом на другой вид лечения. Через 8 недель инстилляций фиксированной комбинации средний уровень ВГД уменьшился на 6,5 мм рт.ст. (28%), что можно считать клинически значимым: снижение ВГД на 1 мм рт.ст. уменьшает риск прогрессирования глаукомы на 10% [9].

Возможность существенно улучшить контроль ВГД (т. е. снизить его средний уровень на 5,0-5,7 мм рт.ст. в сроки от 4 до 16 недель) с помощью фиксированной комбинации травопрост/тимолол в случае недостаточной эффективности монотерапии бета-блокаторами была показана ранее в ходе наблюдательных и открытых некомпаративных исследований [15-17, 20]. Кроме того, была доказана

Таблица 2

Побочные явления, связанные с лечением, частота которых в ходе исследования составила $\geq 2\%$ (популяция для оценки безопасности), число глаз, n (%)

| Терминология по MedDRA | ФКТ (n=81) | Бета-блокаторы (n=75) |
|------------------------|------------|-----------------------|
| Всего побочных явлений | 18 (22,2) | 9 (12,0) |
| Гиперемия конъюнктивы | 5 (6,2) | 0 (0,0) |
| Сухость глаза | 2 (2,5) | 2 (2,7) |
| Зуд в глазах | 4 (4,9) | 0 (0,0) |
| Назофарингит | 2 (2,5) | 2 (2,7) |

Примечание: при наличии более одного НЯ из разных категорий пациента считали только один раз. Число НЯ подсчитывали в соответствии с кодировкой MedDRA. Из-за расхождений в терминологии число НЯ в соответствии с MedDRA может отличаться от числа зафиксированных побочных явлений (MedDRA версия 18.0).

MedDRA — Медицинский словарь для регуляторной деятельности; ФКТ — фиксированная комбинация травопроста 0,004% и тимолола 0,5%.

Таблица 3

Частота встречаемости нежелательных явлений, вызванных лечением, в ходе исследования (популяция для оценки безопасности), число глаз, n (%)

| Терминология по MedDRA | ФКТ (n=81) | Бета-блокаторы (n=75) |
|-------------------------------|------------|-----------------------|
| Офтальмопатология | | |
| Гиперемия конъюнктивы | 5 (6,2) | 0 (0,0) |
| Зуд в глазах | 3 (3,7) | 0 (0,0) |
| Аллергический конъюнктивит | 1 (1,2) | 1 (1,3) |
| Сухость глаз | 1 (1,2) | 1 (1,3) |
| Патология глазной поверхности | 1 (1,2) | 1 (1,3) |
| Пигментация век | 1 (1,2) | 0 (0,0) |
| Раздражение глаз | 1 (1,2) | 0 (0,0) |
| Боль в глазах | 1 (1,2) | 0 (0,0) |
| Зуд век | 1 (1,2) | 0 (0,0) |
| Всего | 12 (14,8) | 3 (4,0) |
| Заболевания иммунной системы | | |
| Гиперчувствительность | 1 (1,2) | 0 (0,0) |

Примечание: при наличии более одного НЯ из разных категорий пациента считали только один раз. Число НЯ подсчитывали в соответствии с кодировкой MedDRA. Из-за расхождений в терминологии число НЯ в соответствии с MedDRA может отличаться от числа зафиксированных НЯ (MedDRA версия 18.0).

MedDRA — Медицинский словарь для регуляторной деятельности; TTFC — фиксированная комбинация травопроста 0,004% и тимолола 0,5%.

возможность добиться дополнительного снижения ВГД с помощью изучаемой фиксированной формы при недостаточной гипотензивной эффективности аналогов простагландинов [15, 16, 21]. Показано, что фиксированная комбинация травопрост/тимолол обеспечивает более выраженное снижение ВГД,

чем ее компоненты (травопрост и тимолол), используемые в сочетании, но в качестве моно-агентов [12, 13]. Результаты исследований со сроком наблюдения до 12 месяцев свидетельствуют о том, что фиксированная комбинация травопрост/тимолол эффективна и в отдаленном периоде [18, 22].

Согласно ряду наблюдений, для достижения целевого уровня ВГД примерно в 40-50% случаев требуется использование более одного медикаментозного препарата, что подразумевает переход на более сильные лекарства либо добавление препаратов к уже имеющемуся лечению [2, 6]. В настоящее время при проведении местной гипотензивной терапии соблюдается пошаговый принцип, т. е. в отсутствие необходимого эффекта на исходную монотерапию пациента переводят на другой антиглаукомный препарат того же самого или другого класса. Фиксированные комбинации аналогов простагландинов и бета-блокаторов обладают большей гипотензивной эффективностью по сравнению с монотерапией тимололом [23]. В ходе метаанализа результатов 40 рандомизированных клинических испытаний было показано, что лечение фиксированными комбинациями лекарственных средств, содержащими тимолол, способствует снижению ВГД более чем на 30% по сравнению с исходным уровнем [24]. Дополнительными преимуществами фиксированных комбинаций являются их более продолжительный эффект, упрощенная схема дозирования, большая приверженность лечению и меньший риск заболеваний глазной поверхности (вследствие меньшей экспозиции консервантов) по сравнению с сочетанным использованием каждого компонента в отдельности [25].

Таким образом, результаты этого и других исследований позволяют предположить, что переход на инстилляцию фиксированных комбинаций лекарственных средств (например, травопроста и тимолола) позволяет быстрее добиться целевого ВГД в случае недостаточной эффективности уже имеющейся монотерапии [15-17, 20].

Представляется интересным факт: через 8 недель уровень ВГД менее 18 мм рт.ст. был достигнут у большего числа пациентов из стран Латинской Америки по сравнению с пациентами из стран Азии (почти на 20%). Клиническую значимость этих данных оценить сложно, поскольку в среднем гипотензивная эффективность фиксированной комбинации травопрост/тимолол в этих регионах была сопоставимой. Следует также отметить, что это исследование не обладало достаточной репрезентативностью для выявления разницы между регионами.

Оба варианта лечения пациенты переносили хорошо, что подтверждается низкой частотой нежелательных явлений. В группе фиксированной комбинации травопрост/тимолол всего два пациента выбыли из-за развития НЯ со стороны глаз. Наиболее частым побочным явлением, обусловленным фиксированной комбинацией, была гиперемия конъюнктивы, которую можно связать с наличием в ее составе аналога простагландина. С использованием фиксированной комбинации в целом ассоциируется более высокая частота побочных эффектов, что, видимо, объясняется присутствием двух компонентов.

В подтверждение этого можно добавить, что частота встречаемости побочных эффектов и нежелательных явлений, связанных с лечением, оказалась выше в группе фиксированной комбинации, чем в группе бета-блокаторов. Никаких серьезных побочных явлений или ранее неизвестных побочных явлений, обусловленных инстилляцией фиксированной комбинации травопрост/тимолол, в течение 8 недель зафиксировано не было, а профиль безопасности не отличался от такового по результатам предыдущих исследований [12-20].

Проведенное нами исследование IV фазы имеет как достоинства, так и ограничения. Отсутствие периода вымывания перед переходом на другую терапию, которое гарантирует непрерывность медикаментозного лечения для контроля ВГД, соответствует условиям реальной клинической практики, что является достоинством. Ограничениями являются: открытый дизайн исследования, отсутствие длительного наблюдения и поправки и учета множественности.

Согласно рекомендациям Европейского глаукомного общества, в некоторых случаях (молодой возраст, злокачественное течение заболевания) требуется достаточно энергичное лечение, которое позволит минимизировать утрату зрительных функций [1]. Полученные результаты позволяют говорить о том, что при недостаточном контроле ВГД посредством бета-блокаторов ранний переход на фиксированную комбинацию травопрост/тимолол может быть клинически полезным.

Заключение

Фиксированная комбинация травопрост 0,004% + тимолол 0,5% обладает большей гипотензивной эффективностью по сравнению с монотерапией бета-блокаторами при ОУГ и офтальмогипертензии в случае недостаточного контроля ВГД на фоне монотерапии бета-блокаторами. Оба варианта лечения хорошо переносятся, ранее неизвестных побочных явлений в ходе исследования не выявлено.

Литература/References

1. Terminology and Guidelines for Glaucoma, European Glaucoma Society, 4th edition, 2014. http://www.icoph.org/dynamic/attachments/resources/egs_guidelines_4_english.pdf.
2. Bagnis A., Papadia M., Scotto R., Traverso C.E. Current and emerging medical therapies in the treatment of glaucoma. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2011; 16(2):293-307.
3. Vass C., Hirn C., Sycha T., Findl O., Bauer P., Schmetterer L. Medical interventions for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 4, Article IDCD003167.
4. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998; 126(4):498-505.
5. Hejil A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L., Bengtsson B., Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(10):1268-1279.

6. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J. et al. 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.
7. Leske M.C., Wu S.-Y., Hennis A., Honkanen R., Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008; 115(1):85-93.
8. Lichter P.R., Musch D.C., Gillespie B.W. et al. Interim clinical outcomes in the collaborative initial glaucoma treatment study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001; 108(11):1943-1953.
9. Leske M.C., Heijl A., Hussein M., Bengtsson B., Hyman L., Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(1):48-56.
10. Prum B.E., Rosenberg L.F., Gedde S.J. et al. Primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2016; 123(1):41-111.
11. Stamper R.L., Wigginton S.A., Higginbotham E.J. Primary drug treatment for glaucoma: beta-blockers versus other medications. *Surv Ophthalmol* 2002; 47(1):63-67.
12. Barnebey H.S., Orengo-Nania S., Flowers B.E. et al. The safety and efficacy of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed combination ophthalmic solution. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(1):1-7.
13. Schuman J.S., Katz G.J., Lewis R.A. et al. Efficacy and safety of a fixed combination of travoprost 0.004%/timolol 0.5% ophthalmic solution once daily for open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(2):242.e1-242.e11.
14. Noecker R.J., Awadallah N.S., Kahook M.Y. Travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed combination. *Drugs of Today* 2007; 43(2):77-83.
15. Arend K.-O., Raber T. Observational study results in glaucoma patients undergoing a regimen replacement to fixed combination travoprost 0.004%/timolol 0.5% in Germany. *J Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2008; 24(4):414-420.
16. Mandić Z., Novak-Laus K., Bojić L. Safety and efficacy of monotherapy change to fixed combination (travoprost 0.004%/timolol 0.5%) in 6 months follow up period. *Acta Clinica Croatica* 2010; 49:411-419.
17. Pfeiffer N., Scherzer M.-L., Maier H. et al. Safety and efficacy of changing to the travoprost/timolol maleate fixed combination (DuoTrav) from prior mono- or adjunctive therapy. *Clin Ophthalmol* 2010; 4(1):459-466.
18. Hoxha G., Spahiu K., Kaçaniku G., Ismajli-Hoxha F., Ismaili M. Comparison of prostaglandin analogue, beta-blockers and prostaglandin analogue/beta-blockers fixed combination in patients with primary open-angle glaucoma. *Spektrum der Augenheilkunde* 2013; 27(5):239-244.
19. Kitazawa Y., Smith P., Sasaki N., Kotake S., Bae K., Iwamoto Y. Travoprost 0.004%/timolol 0.5%-fixed combination with and without benzalkonium chloride: a prospective, randomized, doubled-masked comparison of safety and efficacy. *Eye* 2011; 25(9):1161-1169.
20. da Silva Jordão M.L., Hatanaka M., Ogundele A., De Moraes Silva M.R.B., Vessani R.M. Safety and efficacy of fixed combination travoprost/timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension not controlled with timolol monotherapy. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:1527-1534.
21. Costa V.P., Moreira H., Paolera M.D., Silva D.M. Efficacy and safety of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed combination as transition therapy in patients previously on prostaglandin analog monotherapy. *Clinical Ophthalmology* 2012; 6(1):699-706.
22. Topouzis F., Melamed S., Danesh-Meyer H. et al. A 1-year study to compare the efficacy and safety of once-daily travoprost 0.004%/timolol 0.5% to once-daily latanoprost 0.005%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17(2):183-190.
23. Quaranta L., Biagioli E., Riva I. et al. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and metaanalysis. *J Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2013; 29(4):382-389.
24. Cheng J.W., Cheng S.W., Gao L.D., Lu G.C., Wei R.L. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed combination drugs with timolol: a systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE* 2012; 7(9), Article ID e45079.
25. Higginbotham E.J. Considerations in glaucoma therapy: fixed combinations versus their component medications. *Clin Ophthalmol* 2010; 4(1):1-9.

Поступила 13.03.2017