

УДК 617.7-007.681-085

Эффективность и безопасность дженериковых препаратов гипотензивного действия

ПЕТРОВ С.Ю., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы;

МАКАРОВА А.С., к.м.н., научный сотрудник отдела глаукомы;

ВОЛЖАНИН А.В., ординатор.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценка сравнительной эффективности и безопасности применения препарата Пролатан по степени гипотензивного эффекта, динамике функциональных исследований и выраженности нежелательных явлений.

МЕТОДЫ. 60 пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) были рандомизированы на 2 группы. Больным 1-й группы (36 глаз) был назначен Ксалатан в режиме 1 раз в 20 часов \pm 1 час, больным 2-й группы (38 глаз) — Пролатан в том же режиме. Тонometriю проводили с помощью бесконтактного пневмотонометра (Reichert 7, США) с определением роговично-компенсированного внутриглазного давления (IOPcc) при скрининге, а также на 2, 6 и 12 неделе. Функциональные методы исследования (стандартное отклонение светочувствительности, паттерн стандартного отклонения, средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), объем нейроретинального пояса, объем головки зрительного нерва (ЗН), объем экскавации и средняя толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки (КГКС)) проводили при включении в исследование и в конце 12 недели. Нежелательные явления фиксировали на каждом этапе исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате 12-недельной терапии Ксалатаном и Пролатаном было отмечено снижение офтальмотонуса начиная со 2 недели инстилляций на 30 и 31% соответственно от исходного уровня P_0 . К 6-й неделе наблюдения был зафиксирован максимальный гипотензивный эффект: 31 и 34% от исходного P_0 для группы с Ксалатаном и группы с Пролатаном. К 12-й неделе было отмечено незначительное снижение офтальмотонуса от исходных значений, что позволяет оценить гипотензивную эффективность исследуемых препаратов как сопоставимую и соответствующую заявленной.

Среди достоверно изменившихся функциональных показателей ($p < 0,05$) к концу 12 недели наблюдения следует отметить повышение остроты зрения в группе с Пролатаном, а также положительную динамику стандартного отклонения и паттерна стандартного отклонения в обеих группах. Среди показателей результатов оптической когерентной томографии (ОКТ) достоверно улучшились данные средней толщины СНВС в группе с Ксалатаном, а также объем головки ЗН и средняя толщина КГКС в группе с Пролатаном. Динамика остальных показателей в основном также носила положительный характер, однако была менее достоверна.

В 3 случаях в 1-й и в 4 — во 2-й группах пациенты предъявили жалобы на дискомфорт и легкое покраснение бульбарной конъюнктивы ко 2 неделе инстилляций препаратов, что перестало беспокоить больных к концу 12 недели наблюдения. Системных побочных эффектов в процессе динамического наблюдения отмечено не было. Ни в одном случае отмены препаратов не потребовалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследуемый препарат Пролатан по гипотензивной эффективности сопоставим с оригинальным препаратом латанопроста, снижая уровень офтальмотонуса у пациентов с ПОУГ в среднем на 30% от исходного значения. Достижимый гипотензивный эффект сопровождается непрямым нейропротекторным эффектом, выражающимся в положительной динамике результатов функциональных исследований с различной степенью достоверности. Препарат характеризуется низким уровнем местных побочных эффектов и может быть рекомендован в гипотензивной терапии ПОУГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, гипотензивная терапия, латанопрост, дженерик.

Для контактов:

Петров Сергей Юрьевич, e-mail: post@glaucomajournal.ru

ENGLISH

Efficacy and safety profile of generic IOP-lowering agents

PETROV S.YU., Ph.D., Leading Research Associate of the Glaucoma Department;

MAKAROVA A.S., Ph.D., Research Associate of the Glaucoma Department;

VOLZHANIN A.V., resident.

The Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

AIM: To compare the efficacy and safety of Prolatan in terms of hypotensive effect, dynamic changes in functional tests, and adverse reactions.

METHODS: 60 patients newly diagnosed with primary open-angle glaucoma (POAG) were randomized into two groups. In group 1 (n=36), Xalatan® once daily was prescribed. In group 2 (n=38), Prolatan once daily was prescribed. IOP (IOPcc) was measured using Reichert® 7 Auto Tonometer at baseline and week 2, 6, and 12. Functional tests (i.e., mean deviation, pattern standard deviation, RNFL Thickness, Rim Area, Disc Area, Cup Volume, and Average Ganglion Cell Complex Thickness) were performed at the enrollment and by the end of week 12. Adverse reactions were reported at every step.

RESULTS: 12-week treatment with Xalatan® and Prolatan resulted in IOP lowering by 30% and 31%, respectively, as compared with baseline level (P_0). Maximum hypotensive effect was observed after 6 weeks (31% and 34%, respectively). By week 12, insignificant IOP rising (by 29% and 32%, respectively) as compared with baseline level was observed. Therefore, IOP-lowering efficacy of these agents is similar.

By the end of week 12, visual acuity improved in Prolatan group ($p<0.05$) while mean deviation and pattern standard deviation improved in both groups ($p<0.05$). Average RNFL Thickness improved in Xalatan® group while disc area and average Ganglion Cell Complex Thickness improved in Prolatan group. In general, other parameters improved as well, however, these changes were less significant.

After 2 weeks of the treatment, 2 patients of group I and 4 patients of group II complained of ocular discomfort and mild conjunctival hyperemia. By the end of week 12, none of these adverse reactions were reported. Neither systemic adverse reactions nor treatment discontinuation were reported.

CONCLUSIONS: Prolatan is similar to original latanoprost in terms of hypotensive effect and reduces IOP in POAG by, on average, 30% as compared with baseline level. IOP-lowering effect is accompanied by indirect neuroprotection illustrated by the improvement of functional tests. This agent is characterized by minor topical adverse reactions. Prolatan may be recommended for POAG to reduce IOP.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, IOP-lowering therapy, latanoprost, generic.

Глаукома занимает второе место в мире как причина слепоты [1, 2]. Актуальность этой проблемы возрастает ввиду старения населения. Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) установлено, что 105 миллионов человек во всем мире страдают глаукомой и 5 миллионов человек полностью лишены зрения вследствие этого заболевания [1, 3].

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является наиболее распространенной формой у белого и африканского населения, в то время как закрытоугольная глаукома более распространена в азиатских странах [4, 5]. Согласно метаанализу 2004 г., основанному на исследованиях населения, только на Североамериканском континенте ПОУГ поражает более двух миллионов человек, и ожидается, что это число увеличится до более чем трех миллионов к 2020 г. из-за старения населения [6]. Считается, что ПОУГ имеет наследственный

характер, хотя ряд внешних факторов также могут вносить свой вклад в развитие болезни [7]. Повышение внутриглазного давления (ВГД), или офтальмогипертензия, признано одним из главных факторов риска развития глаукомы, но само по себе оно недостаточно для развития нейропатии и поражения клеток сетчатки. Остальные факторы риска включают пожилой возраст, семейный анамнез, центральную толщину роговицы менее 555 мкм, миопию высокой степени и мигренозные головные боли [8-10].

На ранних стадиях ПОУГ обычно бессимптомна. В некоторых случаях болезнь может протекать незаметно вплоть до развития необратимых изменений в зрительном нерве (ЗН), приводящих к дефектам поля зрения. Без лечения происходит дальнейшее прогрессирование оптиконеуропатии, приводящее к необратимой слепоте. Современный алгоритм лечения пациентов с ПОУГ в большинстве случаев

предполагает использование местной гипотензивной терапии. К основным требованиям, предъявляемым к оптимальному препарату для лечения глаукомы, относятся: эффективность и продолжительность снижения уровня ВГД, минимум побочных явлений, удобный и простой режим дозирования. Этим требованиям в наибольшей степени отвечают аналоги простагландинов, поэтому на сегодняшний день они являются препаратами первого выбора как в моно-, так и в составе комбинированной терапии у пациентов с ПОУГ [11-16]. Наиболее распространенный из аналогов простагландинов — латанопрост 0,005% — помимо оригинального препарата представлен широким рядом дженериков. Применение дженериков на практике подразумевает аналогичное оригинальному препарату терапевтическое воздействие. Данное суждение основано на предположении, что эффективность и безопасность дженерика будет воспроизведена при соблюдении эквивалентности с оригинальным препаратом по фармацевтическим (химическим) и фармакокинетическим (биоэквивалентным) признакам [17]. В то же время по правилам, принятым в России, допускаются достаточно большие отклонения в содержании действующего вещества — до 5% и различия по фармакокинетике — до 20% [18]. Поэтому с практической точки зрения дженерики латанопроста требуют пристального внимания и всестороннего исследования для оценки их сопоставимости с оригинальным препаратом и между собой. В отечественной литературе представлен ряд сравнительных исследований, посвященных анализу терапевтической эквивалентности как дженериков с оригинальным препаратом, так и препаратов-аналогов между собой, а полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований [19-25].

К одному из зарегистрированных аналогов латанопроста относится препарат Пролатан («Сентисс Рус», Индия), который имеет идентичный с оригинальным латанопростом состав согласно инструкции по применению. Представлены результаты анализа его эффективности и безопасности, а также частоты и выраженности побочных эффектов в сравнении с оригинальным латанопростом. Анализ полученных данных показал, что оригинальный латанопрост и его аналог являются сопоставимыми по эффективности в отношении снижения уровня ВГД и сравнимы по профилю безопасности [24]. В одной из работ сравнивалась гипотензивная эффективность 4-х дженериков латанопроста 0,005% при их применении с бета-адреноблокаторами у пациентов с ПОУГ в течение 2-месячного периода инстилляций. Пациенты были рандомизированы на 4 группы (18 глаз в каждой). Наибольшее снижение абсолютных значений офтальмотонуса было установлено в группе,

получавшей Пролатан («Сентисс Рус», Индия), и составило в среднем $10,37 \pm 2,38$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Для определения качественного состава дженериков, вошедших в исследование, применяли метод хроматографии. По данным проведенного ранее анализа, качественный состав всех препаратов соответствовал заявленному в инструкции, а их содержание было аналогично оригинальному [27].

Цель настоящего исследования — оценка сравнительной эффективности и безопасности применения препарата Пролатан по степени гипотензивного эффекта, динамике функциональных исследований и выраженности нежелательных явлений.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 пациентов в возрасте 65-75 лет с ПОУГ с ненормализованным офтальмотонусом. Средний возраст больных составил $65,6 \pm 8,3$ года.

Критериями исключения стали:

- острота зрения ниже 0,6 с максимальной коррекцией;
- наличие ранее выставленного диагноза глаукомы с применением в анамнезе местной гипотензивной терапии;
- наличие любой ретиальной патологии в анамнезе (макулярная дегенерация, отслойка сетчатки, хориоретинальная дистрофия и пр. ретинопатии);
- наличие воспалительной офтальмопатологии острого или хронического характера;
- наличие в анамнезе кераторефракционной хирургии, препятствующей объективной тонометрии;
- любые другие состояния, затрудняющие, по мнению врача-исследователя, участие в клиническом исследовании.

После включения пациенты были рандомизированы для получения сопоставимых групп по возрасту и уровню предоперационного офтальмотонуса.

Группа 1 (группа сравнения) — 30 пациентов (36 глаз), получавших препарат Ксалатан в виде однократной инстилляции один раз на ночь.

Группа 2 (исследуемая) — 30 пациентов (38 глаз), получавших препарат Пролатан в виде однократной инстилляции один раз на ночь.

Тип исследования: проспективное, рандомизированное, сравнительное клиническое исследование.

Характеристика препаратов:

Пролатан[®], международное непатентованное название: латанопрост, лекарственная форма: глазные капли. Один флакон содержит: активное вещество — латанопрост 0,05 мг, вспомогательные вещества — бензалкония хлорид 0,2 мг, натрия хлорид 4,10 мг, динатрия гидрофосфат безводный 4,74 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат 4,60 мг, вода для инъекций до 1 мл. Производитель: «Сентисс Фарма Pvt. Лтд.», Индия.

Исходные показатели в исследуемых группах

Показатели	Группы	Группа 1 (Пролатан) n=36	Группа 2 (Ксалатан) n=38
Острота зрения		0,9±0,1	0,9±0,1
Пневмотонометрия (мм рт.ст.)		26,4±2,6	26,3±2,7
Статическая периметрия			
стандартное отклонение, MD (дБ)		-5,8±2,7	-6,6±2,0
паттерн станд. отклонения, PSD (дБ)		5,9±2,0	5,6±1,9
Оптическая когерентная томография, ОКТ			
средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (RNFL Thickness)		79,9±10,5	81,3±9,0
объем нейроретинального пояска (rim volume)		0,1±0,1	0,1±0,1
объем головки ЗН (nerve head volume)		0,2±0,2	0,2±0,2
объем экскавации (cup volume)		0,4±0,3	0,3±0,3
средняя толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки (GCC Thickness Average)		78,9±6,3	78,8±5,7

Ксалатан[®], международное непатентованное название: латанопрост, лекарственная форма: глазные капли. Один флакон содержит: активное вещество — латанопрост 0,05 мг, вспомогательные вещества — натрия хлорид, натрия дигидрофосфат (моногидрат), натрия гидрофосфат (безводный), бензалкония хлорид, вода для инъекций. Производитель: «Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В.», Бельгия.

Остроту зрения оценивали с помощью визометрии стандартным методом с использованием проектора опто типов и набора корректирующих стекол.

Уровень офтальмотонуса определяли с помощью бесконтактного пневмотонометра (Reichert 7, США) с определением показателя роговично-компенсированного офтальмотонуса (IOPcc).

Стандартное отклонение светочувствительности (MD) и паттерн стандартного отклонения (PSD) определяли с помощью компьютерной статической периметрии методом порогового тестирования SITA-Standard по центральному «30-2» тесту (анализатор поля зрения Humphrey Field Analyser II, «Carl Zeiss Meditec», Германия).

По результатам проведения оптической когерентной томографии (ОКТ) определяли среднюю толщину слоя нервных волокон сетчатки (RNFL Thickness), параметры головки ЗН (объем нейроретинального пояска (rim volume), объем головки ЗН (nerve head volume) и объем экскавации (cup volume)), среднюю толщину комплекса ганглиозных клеток сетчатки (GCC Thickness Average).

Основные показатели функциональных исследований в исследуемых группах представлены в табл. 1.

Степень тяжести нежелательных явлений устанавливали в соответствии с нижеприведенной классификацией:

Степень 1 — легкое: нежелательное явление, легко переносимое участником, причиняющее минимальные неудобства и не препятствующее его повседневной деятельности;

Степень 2 — среднее: нежелательное явление, причиняющее дискомфорт, мешающее повседневной деятельности;

Степень 3 — тяжелое: нежелательное явление, препятствующее нормальной повседневной деятельности.

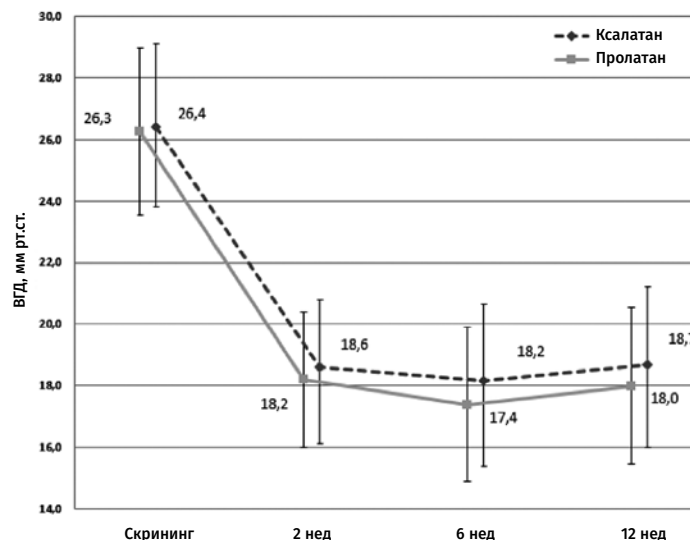
Динамика P₀

Рис. 1. Динамика уровня офтальмотонуса в исследуемых группах. На диаграмме изображены основные характеристики выборочных данных по разным точкам/группам наблюдений (на концах «усов» — значения одного стандартного отклонения, в центре — среднее значение)

Средние значения ВГД для исследуемых групп в разные сроки наблюдения

Группы	Сроки	Скрининг М±σ, (мм рт.ст.)	2 недели		6 недель		12 недель	
			М±σ, мм рт.ст.	ΔP ₀ от исх. зн.	М±σ, мм рт.ст.	ΔP ₀ от исх. зн.	М±σ, мм рт.ст.	ΔP ₀ от исх. зн.
Ксалатан		26,4±2,6	18,6±2,5	30%	18,2±2,8	31%	18,7±2,7	29%
Пролатан		26,3±2,7	18,2±2,2	31%	17,4±2,5	34%	18,0±2,5	32%
р, уровень значимости		0,8508	0,5362		0,2837		0,3297	

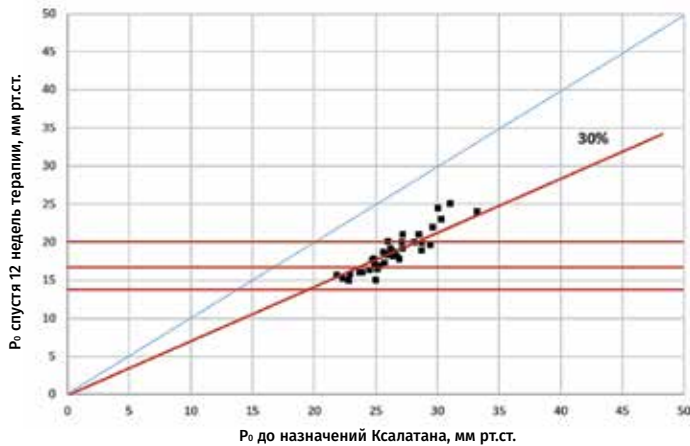


Рис. 2. График рассеяния (скаттерграмма) ВГД у пациентов спустя 12 недель терапии Ксалатаном (каждая точка — один глаз). Горизонтальные красные линии — уровни безопасного P₀ для трех стадий ПОУГ (20, 17 и 14 мм рт.ст.). Диагональная линия тренда — среднее снижение ВГД на 30%. Диагональная вспомогательная линия, идущая на 45°, служит для визуального разделения успешных (нижняя часть диаграммы) и неуспешных (верхняя часть диаграммы) случаев снижения P₀.

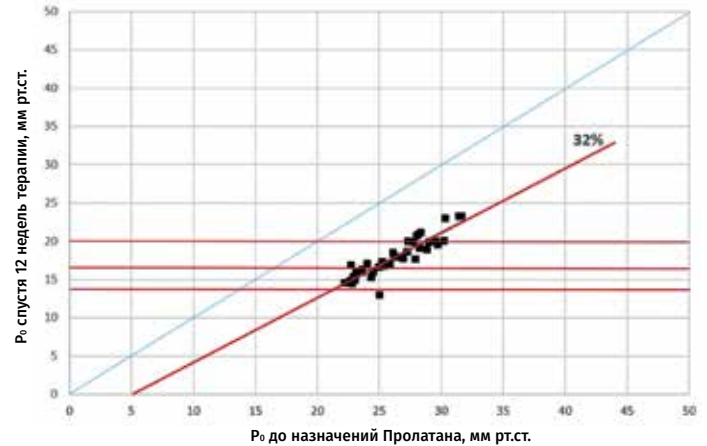


Рис. 3. График рассеяния (скаттерграмма) ВГД у пациентов спустя 12 недель терапии Пролатаном (каждая точка — один глаз). Горизонтальные красные линии — уровни безопасного P₀ для трех стадий ПОУГ (20, 17 и 14 мм рт.ст.). Диагональная линия тренда — среднее снижение ВГД на 32%. Диагональная вспомогательная линия, идущая на 45°, служит для визуального разделения успешных (нижняя часть диаграммы) и неуспешных (верхняя часть диаграммы) случаев снижения P₀.

Общая продолжительность исследования составила 12 недель. Оценку офтальмотонуса проводили в сроки 2, 6 и 12 недель. Оценку зрительных функций и морфометрии сетчатки — при включении в исследование и спустя 12 недель терапии.

Так как большинство выборочных данных было согласовано с нормальным распределением (по критерию Шапиро – Уилка), то для описания количественных данных выборки использованы среднее и стандартное отклонение, для качественных и порядковых данных использовали % и число наблюдений. Для сравнения двух независимых групп использовался t-критерий Стьюдента с поправкой Бон-Феррони, для сравнения двух зависимых групп — двусторонний t-критерий Стьюдента. Для сравнения порядковых данных и анализа таблиц сопряженности использовали точный двусторонний критерий Фишера. Значимыми различия в выборочных данных считались при уровне значимости меньше 5% ($p < 0,05$). Статистический анализ выполнен в программах MS Excel 2010 и Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение

Внутриглазное давление

В обеих группах на этапе скринингового исследования были сопоставимые средние величины офтальмотонуса: 26,4±2,6 мм рт.ст. в группе с Ксалатаном и 26,3±2,7 мм рт.ст. в группе с Пролатаном. Спустя 2 недели терапии в группе с Ксалатаном P₀ снизилось на 30% (до 18,6±2,5 мм рт.ст., $p > 0,05$), в группе с Пролатаном — на 31% (до 18,2±2,2 мм рт.ст., $p > 0,05$). Через 6 недель инстилляционного режима P₀ снизилось соответственно на 31 и 34% (до 18,2±2,8 и 17,4±2,5 мм рт.ст., $p > 0,05$). К концу срока наблюдения (12 недель) снижение ВГД от исходного составило 29 и 32% (до 18,7±2,7 и 18,0±2,5 мм рт.ст., $p > 0,05$). Таким образом, среднее снижение офтальмотонуса в обеих группах оказалось сопоставимым и составило в среднем около 1/3 от исходного значения (табл. 2, рис. 1-3).

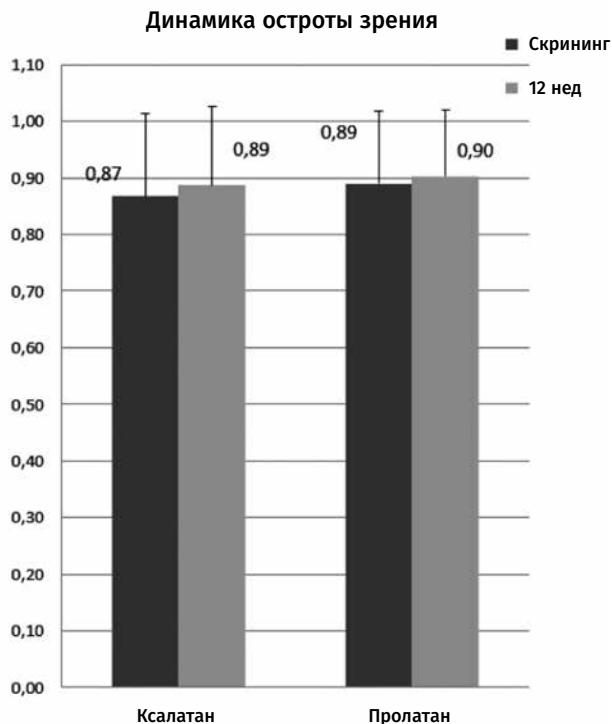


Рис. 4. Динамика остроты зрения в исследуемых группах

Динамика функциональных показателей

В обеих группах к концу наблюдения (12 недель) было отмечено улучшение остроты зрения в сравнении с исходными данными: с $0,87 \pm 0,1$ до $0,89 \pm 0,1$ в группе с Ксалатаном ($p > 0,05$) с $0,89 \pm 0,1$ до $0,90 \pm 0,1$ в группе с Пролатаном ($p < 0,05$), что косвенно может быть объяснено эффектом не прямой нейропротекции (рис. 4).

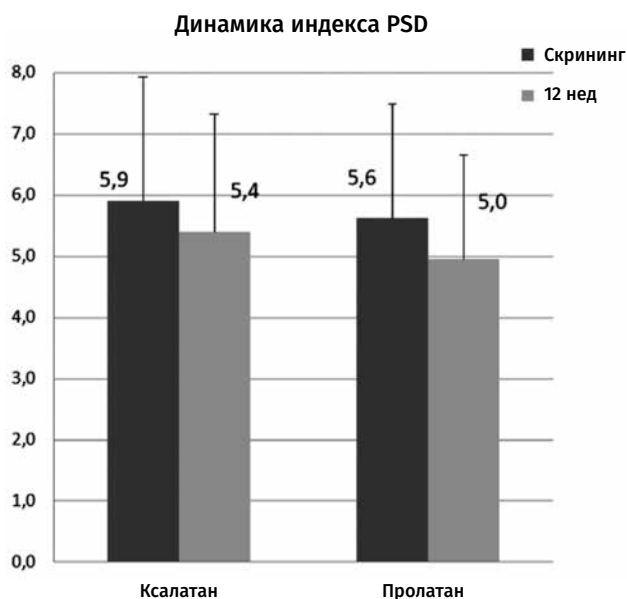


Рис. 6. Динамика среднего значения паттерна стандартного отклонения в исследуемых группах (дБ)

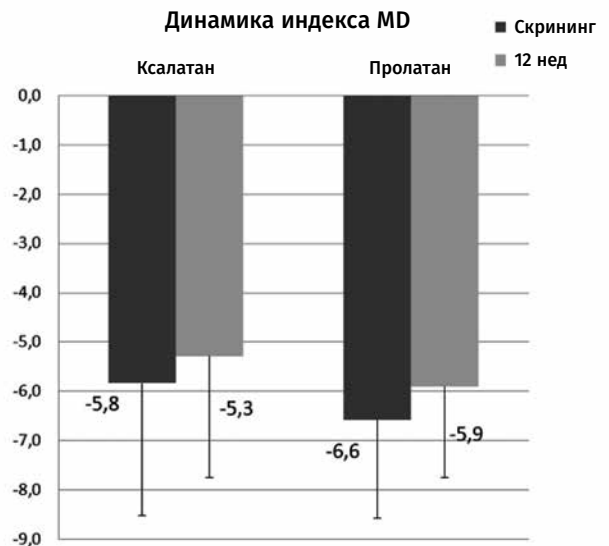


Рис. 5. Динамика средней величины стандартного отклонения в исследуемых группах (дБ)

Динамика периметрических индексов

В обеих группах к концу 12 недели было отмечено достоверное увеличение средней величины стандартного отклонения: с $-5,8 \pm 2,7$ до $-5,3 \pm 2,5$ дБ в группе с Ксалатаном ($p < 0,05$) и с $-6,6 \pm 2,0$ до $-5,9 \pm 1,9$ дБ — с Пролатаном ($p < 0,05$) (рис. 5). Среднее значение паттерна стандартного отклонения достоверно снизилось с $5,9 \pm 2,0$ до $5,4 \pm 1,9$ дБ в 1-й группе ($p < 0,05$) и с $5,6 \pm 1,9$ до $5,0 \pm 1,7$ дБ во 2-й группе ($p < 0,05$) (рис. 6). Достоверная положительная динамика периметрических индексов в обеих группах к концу срока наблюдения может быть объяснена как реакция ганглионарных клеток на существенное снижение офтальмотонуса, т. е. эффектом не прямой нейропротекции.



Рис. 7. Динамика показателя средней толщины слоя нервных волокон сетчатки в исследуемых группах (мкм)

Динамика объема нейроретинального пояса (RV)

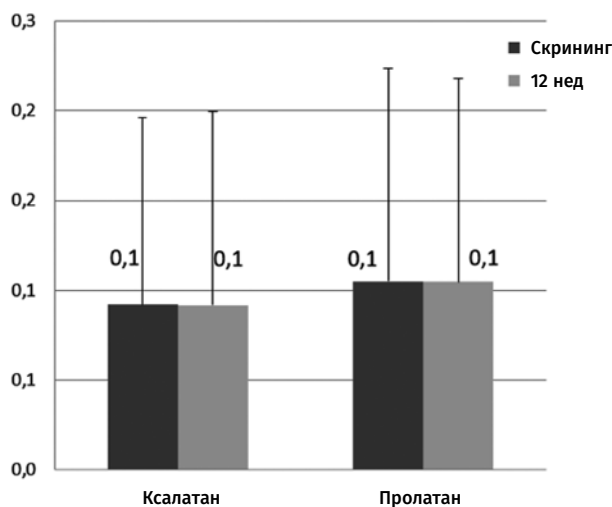


Рис. 8. Динамика показателя объема нейроретинального пояса в исследуемых группах (мм³)

Динамика показателей ОКТ

К концу 12-й недели в группе с Ксалатаном была отмечена достоверная слабо отрицательная динамика показателя средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС): с $79,9 \pm 10,5$ до $79,1 \pm 10,1$ мкм ($p < 0,05$), в то время как в группе с Пролатаном — недостоверная слабо положительная: с $81,3 \pm 9,0$ до $81,7 \pm 9,0$ мкм ($p > 0,05$) (рис. 7).

В обеих группах к концу наблюдения было отмечено недостоверное отсутствие динамики показателя объема нейроретинального пояса ($p > 0,05$) (рис. 8). Недостоверное отсутствие динамики объема головки зрительного нерва было зафиксировано в 1-й группе ($p > 0,05$), во 2-й группе была отмечена

Объем экскавации (cup volume)

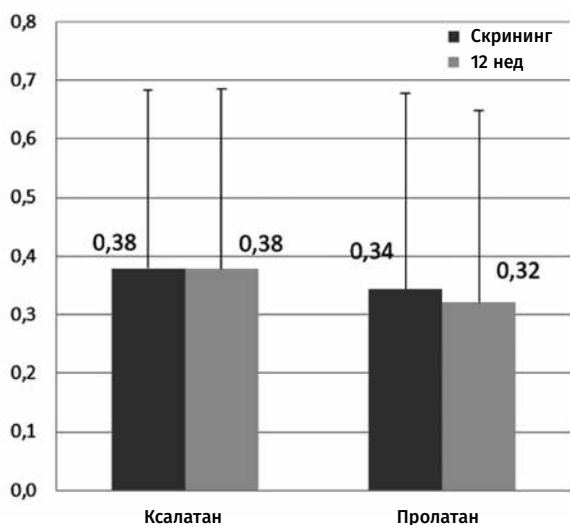


Рис. 10. Динамика объема экскавации диска зрительного нерва в исследуемых группах (мм³)

Динамика объема головки ЗН (NH volume)

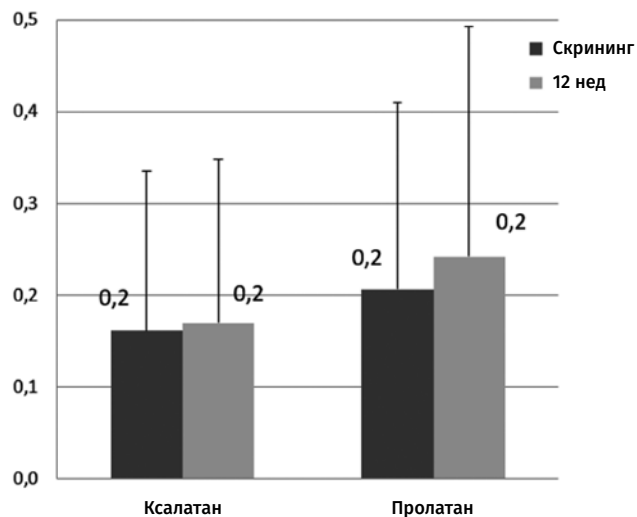


Рис. 9. Динамика объема головки зрительного нерва в исследуемых группах (мм³)

малозначимая достоверная положительная динамика ($p < 0,05$) (рис. 9).

Достоверность величины объема экскавации диска зрительного нерва отсутствовала: в случае с группой с Ксалатаном динамика выявлена не была, во 2-й группе объем экскавации недостоверно уменьшился с $0,34 \pm 0,3$ до $0,32 \pm 0,3$ мм³ ($p > 0,05$) (рис. 10).

В обеих группах была зафиксирована положительная динамика величины слоя комплекса ганглиозных клеток сетчатки: с $78,9 \pm 6,3$ до $79,5 \pm 6,5$ мкм в группе с Ксалатаном ($p > 0,05$) и с $78,8 \pm 5,7$ до $80,6 \pm 5,6$ мкм в группе с Пролатаном ($p < 0,05$) (рис. 11).

Динамика средней толщины комплекса ганглиозных клеток сетчатки (GCC Thickness Average)

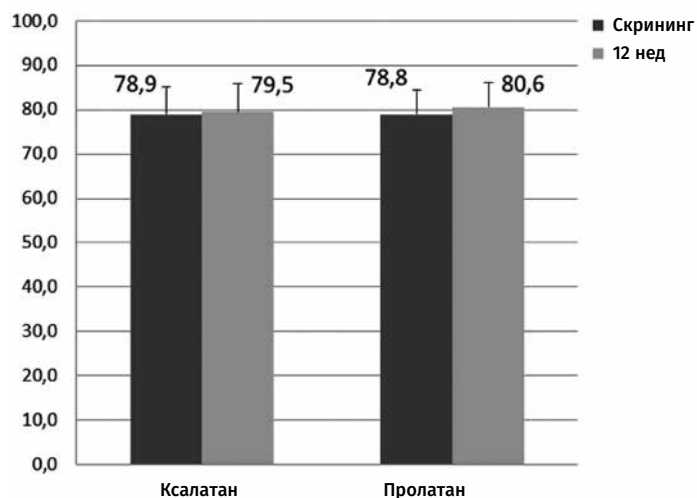


Рис. 11. Динамика величины слоя комплекса ганглиозных клеток сетчатки в исследуемых группах (мкм)

Межгрупповое сравнение основных функциональных показателей
в исследуемых группах

Таблица 3

Параметры	Сроки	Группа 1 (Ксалатан) n=36	Группа 2 (Пролатан) n=38	p – уровень значимости
Острота зрения	скрининг	0,9±0,1	0,9±0,1	0,5945
	12 недель	0,9±0,1	0,9±0,1	0,8256
Стандартное отклонение, дБ	скрининг	-5,8±2,7	-6,6±2,0	0,3803
	12 недель	-5,3±2,5	-5,9±1,9	0,4611
Паттерн станд. отклонения, дБ	скрининг	5,9±2,0	5,6±1,9	0,6323
	12 недель	5,4±1,9	5,0±1,7	0,3981
Средняя толщина СНВС, мкм	скрининг	79,9±10,5	81,3±9,0	0,4545
	12 недель	79,1±10,1	81,7±9,0	0,1656
Объем НРП, мм ³	скрининг	0,1±0,1	0,1±0,1	0,7923
	12 недель	0,1±0,1	0,1±0,1	0,6095
Объем ГЗН, мм ³	скрининг	0,2±0,2	0,2±0,2	0,2422
	12 недель	0,2±0,2	0,2±0,3	0,2211
Объем экскавации, мм ³	скрининг	0,4±0,3	0,3±0,3	0,4653
	12 недель	0,4±0,3	0,3±0,3	0,4063
Средняя толщина КГКС, мкм	скрининг	78,9±6,3	78,8±5,7	0,9529
	12 недель	79,5±6,5	80,6±5,6	0,2294

Внутригрупповое сравнение основных функциональных показателей
в исследуемых группах

Таблица 4

Параметры	Группа 1 (Ксалатан), n=36			Группа 2 (Пролатан), n=38		
	скрининг	12 недель	p	скрининг	12 недель	p
Острота зрения	0,9±0,1	0,9±0,1	0,1235	0,9±0,1	0,9±0,1	0,0431*
Стандартное отклонение, дБ	-5,8±2,7	-5,3±2,5	0,0000*	-6,6±2,0	-5,9±1,9	0,0000*
Паттерн станд. отклонения, дБ	5,9±2,0	5,4±1,9	0,0000*	5,6±1,9	5,0±1,7	0,0000*
Средняя толщина СНВС, мкм	79,9±10,5	79,1±10,1	0,0188*	81,3±9,0	81,7±9,0	0,1207
Объем НРП, мм ³	0,1±0,1	0,1±0,1	0,2207	0,1±0,1	0,1±0,1	0,0669
Объем ГЗН, мм ³	0,2±0,2	0,2±0,2	0,7453	0,2±0,2	0,2±0,3	0,0406*
Объем экскавации, мм ³	0,4±0,3	0,4±0,3	0,7763	0,3±0,3	0,3±0,3	0,5159
Средняя толщина КГКС, мкм	78,9±6,3	79,5±6,5	0,1668	78,8±5,7	80,6±5,6	0,0000*

Примечание: * – p<0,05.

В табл. 3 и 4 приведены соответственно межгрупповые и внутригрупповые сравнения основных функциональных показателей в исследуемых группах с р-уровнем значимости различий.

Таким образом, в результате 12-недельной терапии Ксалатаном и Пролатаном было отмечено снижение офтальмотонуса начиная со 2-й недели инстилляций на 30 и 31% соответственно от исходного уровня P_0 . К 6-й неделе наблюдения был зафиксирован максимальный гипотензивный эффект: 31 и 34% от исходного P_0 для группы с Ксалатаном и группы с Пролатаном. К 12-й неделе было отмечено незначительное угасание эффекта до 29 и 32% от исходных значений, что позволяет оценить гипотензивную эффективность исследуемых препаратов как сопоставимую и соответствующую заявленной.

Среди достоверно изменившихся функциональных показателей ($p < 0,05$) к концу 12-й недели наблюдения следует отметить повышение остроты зрения в группе с Пролатаном, а также положительную динамику стандартного отклонения и паттерна стандартного отклонения в обеих группах. Вышеуказанные периметрические индексы, несмотря на определенную субъективность, являются достаточно тензиочувствительными показателями, реагируя на снижение P_0 на 30% достоверной положительной динамикой вследствие не прямой нейропротекции.

Среди показателей результатов ОКТ достоверно улучшились данные средней толщины слоя нервных волокон сетчатки в группе с Ксалатаном, а также объем головки зрительного нерва и средняя толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки в группе с Пролатаном. Динамика остальных показателей в основном также носила положительных характер, однако была менее достоверна.

Нежелательные явления

В 3 случаях в 1-й и в 4 — во 2-й группах пациенты предъявили жалобы на дискомфорт и легкое покраснение бульбарной конъюнктивы ко 2-й неделе инстилляций препаратов, что трактовалось как нежелательное явление 1 степени, поскольку легко переносилось пациентами, не препятствовало их повседневной деятельности и перестало беспокоить больных к концу 12-й недели наблюдения. Системных побочных эффектов в процессе динамического наблюдения отмечено не было. Ни в одном случае отмены препаратов не потребовалось.

Заключение

Исследуемый препарат Пролатан компании «Сентисс Фарма Pvt. Лтд.» (Индия) по гипотензивной эффективности сопоставим с оригинальным препаратом латанопроста, снижая уровень офтальмотонуса у пациентов с ПОУГ в среднем на 30% от исходного значения. Достижимый гипотензивный

эффект сопровождается непрямым нейропротекторным эффектом, выражающимся в положительной динамике результатов функциональных исследований с различной степенью достоверности. Препарат характеризуется низким уровнем местных побочных эффектов и может быть рекомендован в гипотензивной терапии пациентов с ПОУГ наряду с оригинальным препаратом латанопроста.

Литература / References

1. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Brit J Ophthalmol* 2006; 90(3): 262-267.
2. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., Kocur I. et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bulletin of the World Health Organization* 2004; 82(11):844-851.
3. Osborne N.N., Chidlow G., Wood J., Casson R. Some current ideas on the pathogenesis and the role of neuroprotection in glaucomatous optic neuropathy. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13(Suppl 3):19-26.
4. Bonomi L. Epidemiology of angle-closure glaucoma. *Acta Ophthalmologica Scand Suppl* 2002; 236:11-13.
5. Tielsch J.M., Sommer A., Katz J., Royall R.M. et al. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Jama* 1991; 266(3):369-374.
6. Friedman D.S., Wolfs R.C., O'Colmain B.J., Klein B.E. et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(4):532-538.
7. Hunter D.J. Gene-environment interactions in human diseases. *Nature Reviews Genetics* 2005; 6(4):287-298.
8. Anderson D.R., Drance S.M., Schulzer M., Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study G. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(5):820-829.
9. Armaly M.F., Krueger D.E., Maunder L., Becker B. et al. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. I. Summary report of the risk factors for glaucomatous visual-field defects. *Arch Ophthalmol* 1980; 98(12):2163-2171
10. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(10):1268-1279.
11. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. 3-е издание. Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 452 с. [Natsional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyuschikh vrachei. 3-e izdanie [National guidelines of glaucoma for practicing doctors. 3rd edition]. Ed. by E.A. Egorov, Yu.S. Astakhov, V.P. Erichev. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015. 452 p. (In Russ.)].
12. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma (4rd edition). 2014; 195 p.
13. Еричев В.П., Дугина А.Е., Мазурова Ю.В. Фиксированные лекарственные формы: современный подход к терапии глаукомы. *Глаукома* 2010; 1:62-65. [Erichev V.P., Dugina A.E., Mazurova Yu.V. Fixed combinations in glaucoma treatment: particular case. *Glaucoma* 2010; 1:62-65. (In Russ.)].
14. Еричев В.П., Козлова И.В., Цзинь Д.Д., Решикова В.С., Макарова А.С. Фиксированная комбинация латанопроста и тимолола малеата в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(1):37-43. [Erichev V.P., Kozlova I.V., Tszin Dan Dan, Reschikova V.S., Makarova A.S. Fixed combination of latanoprost and timolol maleate in treatment of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(1):37-43. (In Russ.)].
15. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородников В.Ю. Принципы лечения начальной стадии глаукомы: хирургия против терапии (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2011; 332(5):28-35. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Aleksandrov A.S., Ogorodnikova V.Yu. Principles of treatment of earlystage glaucoma: Surgery vs. Therapy (Review of literature). *Voенно-meditsinskiy zhurnal* 2011; 332(5):28-35. (In Russ.)].

16. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С. Как понизить уровень внутриглазного давления на 30% у пациентов с глаукомой (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2009; 330(6):40-46. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Aleksandrov A.S. Principles of reduction of ophthalmotonous pressure on 30% by the patients with glaucoma (Review of literature). *Voennomeditsinskiy zhurnal* 2009; 330(6):40-46. (In Russ.)].
17. Бондарева И.Б., Жердев В.П., Кукес В.Г., Леонова М.В., Раменская Г.В., Сариев А.К. и др. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. *Клиническая фармакокинетика* 2005; 1(2):2-14. [Bondareva I.B., Zherdev V.P., Kukes V.G., Leonova M.V., Ramenskaya G.V., Sariev A.K. et al. Performing a qualitative study of drug bioequivalence. *Klinicheskaya farmakokinetika* 2005; 1(2):2-14. (In Russ.)].
18. Егоров А.Е. Оригинальные препараты и дженерики в лечении глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2015; 2(15):82-84. [Egorov A.E. Original drugs and generics in glaucoma treatment. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2015; 2(15):82-84. (In Russ.)].
19. Куроедов А.В., Огородникова В.Ю., Александрова Л.А. Так ли важна проблема дженериков в глаукоматологии? Всероссийская школа офтальмологов, 11-я: Сборник научных трудов. М., 2012; 85-88. [Kuroyedov A.V., Ogorodnikova V.Yu., Aleksandrova L.A. Is the problem of generics in glaucomatology so important? All-Russian ophthalmology school, the 11th: collection of scientific articles. Moscow, 2012; 85-88. (In Russ.)].
20. Ловпаче Д.Н., Киселева Т.Н., Рамазанова К.А. Опыт применения аналога простагландина препарата глаупрост 0,005% при лечении первичной открытоугольной глаукомы. Возможности его комбинации с другими препаратами. *Российский офтальмологический журнал* 2012; 1:42-45. [Lovpache D.N., Kiseleva T.N., Ramazanova K.A. The use of Glauprost 0,005%, a prostaglandin analogue, in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma and its potentials for combined therapy. *Russian Ophthalmological Journal* 2012; 1:42-45. (In Russ.)].
21. Алексеев И.Б., Мельникова Н.В. Сравнительный анализ применения глаупроста 0,005% и ксалатана 0,005% у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2013; 1:44-47. [Alekseev I.B., Melnikova N.V. Comparative analysis of glauprost 0.005% and xalatan 0.005% administration in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; 1:44-47. (In Russ.)].
22. Ходжаев Н.С., Черных В.В., Трунов А.Н. Особенности иммуно-биохимических изменений у больных с ПООУГ на фоне монотерапии аналогом простагландина F2α Глаупростом. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2013; 2:55-57. [Khodzhaev N.S., Chernykh V.V., Trunov A.N. Peculiarities of immune and biochemical mechanisms in patients with POAG on the background of monotherapy with prostaglandin analogue Glauprost. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2013; 2:55-57. (In Russ.)].
23. Алексеев В.Н., Левко М.А., Калакхири М. Сравнение эффективности и безопасности применения Ксалатамакса и Ксалатана при их применении в качестве монотерапии открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 4(1):11-15. [Alekseev V.N., Levko M.A., Kalakhiri M. Efficacy and safety comparison of Xalatamax and Xalatan at their use as open-angle glaucoma monotherapy. *Russian Ophthalmological Journal* 2013; 4(1):11-15. (In Russ.)].
24. Егоров Е.А., Селезнев А.В. Пролатан® (латанопрост 0,005%) в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2015; 1:11-15. [Egorov E.A., Seleznev A.V. Prolatan® (latanoprost 0.005%) in treatment of primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2015; 1:11-15. (In Russ.)].
25. Golan S., Rosenfeld E., Shemesh G., Kurtz S. Original and generic latanoprost for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: are they really the same? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2015; 42(2):220-224.
26. Digiuni M., Manni G., Vetrugno M., Uva M., Milano G., Orzalesi N., Fogagnolo P., Centofanti M., Campos E., Rossetti L. An evaluation of therapeutic noninferiority of 0.005% latanoprost ophthalmic solution and xalatan in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2013; 22(9):707-712.
27. Огородникова В.Ю., Нефедов Н.А., Александрова Л.А., Куроедов А.В. Пилотное исследование клинической эффективности различных дженериков латанопроста 0,005% при их применении у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2014; 3:139-142. [Ogorodnikova V.Yu., Nefedov N.A., Aleksandrova L.A., Kuroyedov A.V. A pilot study of clinical efficiency of different latanoprost 0.005% generics in patients with primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2014; 3:139-142. (In Russ.)].

Поступила 09.10.2016



Уважаемые читатели!
Вы можете оформить подписку на журнал
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА»
по каталогу «Газеты и журналы» агентства
Роспечать в любом отделении связи.

Подписной индекс:

37353