

Результаты многоцентрового сравнительного исследования эффективности и безопасности терапии препаратами биматопроста 0,03% и травопроста 0,004%

Астахов Ю.С.¹, Руховец А.Г.¹, Нечипоренко П.А.¹, Новиков Д.П.², Саранцева Н.В.², Кузнецова Е.С.², Петунов В.С.³, Рыбина М.В.⁴, Харламов Г.В.⁵, Кошкина Н.О.⁶, Мешвилиани Е.В.⁶, Альчинова А.С.⁶, Ставицкая О.А.⁶

¹СПбГМУ им. И.П. Павлова, 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8;

²СПб ГБУЗ «Диагностический центр № 7» (глазной), 191028, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Моховая, 38;

³СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 23», 198099, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Косинова, 17;

⁴СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 117», 195176, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Металлистов, 56;

⁵СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 17», 194358, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Симонова, д. 5, корп. 1, лит. А;

⁶СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 32», 198099, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Вяземский пер., 3.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Астахов Ю.С., Руховец А.Г., Нечипоренко П.А. и др. Результаты многоцентрового сравнительного исследования эффективности и безопасности терапии препаратами биматопроста 0,03% и травопроста 0,004%. Национальный журнал глаукома. 2021; 20(1):32-37.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить и сравнить изменение внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с открытоугольной глаукомой начальной и развитой стадий при применении исследуемого препарата биматопрост 0,03% и препарата сравнения травопрост 0,004%, оценить влияние исследуемых препаратов на глазную поверхность.

МЕТОДЫ. В исследовании участвовал 81 пациент (137 глаз), 48 женщин и 23 мужчины, средний возраст 63 года. В 1-й группе 36 пациентов (69 глаз) получали в течение 3 мес. терапию препаратом биматопрост 0,03%. Во 2-й группе 35 пациентов (68 глаз) получали в течение 3 мес. терапию препаратом травопрост 0,004%.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По данным тонометрии в обеих группах получен гипотензивный эффект. Независимо от метода тонометрии в группе пациентов, получавших биматопрост 0,03%, ВГД было ниже ($p < 0,001$).

В обеих группах выявлено влияние лекарственных средств на состояние переднего отрезка глазного яблока в виде усиления гиперемии и увеличения точечного прокрашивания роговицы и конъюнктивы флюоресцеином по Оксфордской шкале. Однако достоверной разницы между действием препаратов биматопрост 0,03% и травопрост 0,004% не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Биматопрост 0,03% показал более значимую общую способность снижать ВГД, чем травопрост 0,004%. Оба препарата оказывали влияние на глазную поверхность. Частота нежелательных явлений в группе пациентов, получавших лечение биматопростом, не превышала аналогичные результаты для травопроста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внутриглазное давление, открытоугольная глаукома, гипотензивная терапия, биматопрост, травопрост.

Для контактов:

Новиков Денис Павлович, e-mail: glaznov@list.ru

ENGLISH

Results of a multicenter comparative study of the efficacy and safety of therapy with 0.03% bimatoprost and 0.004% travoprost

ASTAKHOV YU.S.¹, RUKHOVETS A.G.¹, NECHIPORENKO P.A.¹, NOVIKOV D.P.², SARANTSEVA N.V.², KUZNETSOVA E.S.², PETUNOV V.S.³, RYBINA M.V.⁴, KHARLAMOV G.V.⁵, KOSHKINA N.O.⁶, MESHVILIANI E.V.⁶, ALCHINOVA A.S.⁶, STAVITSKAYA O.A.⁶

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022;

²Ophthalmological Diagnostic Center no. 7, 38 Mohovaya St., Saint Petersburg, Russian Federation, 191028;

³City Polyclinic no. 23, 17 Kosinova St., Saint Petersburg, Russian Federation, 198099;

⁴City Polyclinic no. 117, 56 Metallistov St., Saint Petersburg, Russian Federation, 195176;

⁵City Polyclinic no. 17, 5-1A Simonova St., Saint Petersburg, Russian Federation, 194358;

⁶City Polyclinic no. 32, 3 Vyazemskiy Ln., Saint Petersburg, Russian Federation, 198099.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Astakhov Yu.S., Rukhovets A.G., Nechiporenko P.A. et al. Results of a multicenter comparative study of the efficacy and safety of therapy with 0.03% bimatoprost and 0.004% travoprost. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2021; 20(1):32-37.

Abstract

PURPOSE: To evaluate and compare the intraocular pressure changes in patients with initial and advanced stages of open-angle glaucoma (POAG) when using the study drug bimatoprost 0.03% and the comparison drug travoprost 0.004%, as well as to assess the effect of these drugs on the ocular surface.

METHODS: The study involved 81 patients (137 eyes), 48 women and 23 men, with a mean age of 63 years. Patients of the first group (36 patients, 69 eyes) received 0.03% bimatoprost for 3 months. Patients of the second group (35 patients, 68 eyes) received 0.004% travoprost for 3 months.

RESULTS: According to tonometry data, a hypotensive effect was observed in both groups. Regardless of the method of

tonometry, intraocular pressure was lower in the group of patients receiving 0.03% bimatoprost ($p < 0.001$).

In both groups, the state of the anterior segment of the eye was affected in the form of increased hyperemia and an increase in spot staining of the cornea and conjunctiva with fluorescein according to the Oxford scale. However, there was no significant differences between the action of 0.03% bimatoprost and 0.004% travoprost drugs.

CONCLUSION: The hypotensive effect of bimatoprost 0.03% was better than travoprost 0.004%. Both drugs had an effect on the ocular surface. The incidence of adverse events in the group of patients treated with bimatoprost did not exceed similar results for travoprost.

KEYWORDS: intraocular pressure, primary open-angle glaucoma, antihypertensive therapy, bimatoprost, travoprost.

Актуальность

При выборе препарата врач должен быть уверен в эффективности препарата и его безопасности для пациента. Проведение многочисленных пострегистрационных исследований различных аспектов применения лекарственных средств призвано помочь клиницистам правильно оценивать возможности предлагаемых препаратов.

Снижение внутриглазного давления (ВГД) до индивидуально безопасного («целевого») уровня — это единственный доказанный способ сохранения зрительных функций при глаукоме. С учетом того,

что основной массой пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) являются пожилые люди, к важным требованиям терапии относятся безопасность, хорошая переносимость и удобный режим применения препаратов. Гипотензивные препараты из группы аналогов простагландинов обладают наилучшим соотношением эффективности и безопасности.

В настоящее время доступен широкий спектр препаратов из группы аналогов простагландинов как оригинальных, так и генерических с различными

действующими веществами. Это, с одной стороны, расширяет возможности по индивидуальному подбору терапии, с другой — усложняет выбор. Важным аспектом является приверженность пациента назначенной терапии, тесно связанная с хорошей переносимостью препарата.

Влияние гипотензивной терапии на состояние глазной поверхности связано с воздействием и консерванта, и основного действующего вещества. Вместе с тем нежелательные явления, вызванные применением гипотензивных препаратов, могут существенно ухудшать приверженность пациентов назначенной терапии.

При выборе препарата врач должен быть уверен в эффективности препарата и его безопасности для пациента. Отдельные фармакологические компании, предлагая свой вариант лекарственного средства, ссылаются на исследования, проведенные для оригинального препарата. Такой подход некорректен, так как особенности производственного цикла, содержание вспомогательных компонентов во флаконе не совпадают, а это может влиять и на гипотензивную эффективность препарата, и на переносимость лечения и частоту побочных эффектов. Подтверждение биоэквивалентности для глазных капель, к сожалению, невозможно. Радикальным решением проблемы было бы проведение многоцентровых рандомизированных исследований, однако это дорогостоящие и организационно сложные мероприятия. Проведение многочисленных пострегистрационных исследований различных аспектов применения лекарственных средств призвано помочь клиницистам правильно оценивать возможности предлагаемых препаратов.

Цель настоящей работы — сравнение эффективности и безопасности препарата капли глазные биматопрост 0,03% (Биматан, «Сентисс Фарма Пвт. Лтд.», Россия) и имеющегося на рынке препарата травопрост 0,004%, капли глазные, у пациентов с ПОУГ начальной и развитой стадий.

Материалы и методы

Исследование проводилось в 5 специализированных глаукомных центрах, укомплектованных одинаковым диагностическим оборудованием. В исследовании участвовал 81 пациент (137 глаз), 48 женщин и 23 мужчины, средний возраст 63 года. Завершен 71 протокол, 10 пациентов были исключены из исследования.

Критерии включения:

- возраст от 18 лет и старше;
- пациенты с истинным внутриглазным давлением (ВГД) 22 мм рт.ст. и выше, обусловленным ПОУГ начальной и развитой стадий или офтальмогипертензией, ранее не леченные, либо прошедшие процедуру вымывания получаемого гипотензивного препарата в соответствии с протоколом.

Критерии исключения:

- вторичная глаукома (стероидная, травматическая, воспалительная, сосудистая);
- узкий или закрытый угол передней камеры глаза по данным гониоскопии;
- единственный видящий глаз у пациента;
- аномалии роговицы или других структур глаза, способные помешать точным измерениям с помощью аппланационного тонометра (например, последствия хирургии);
- активные или рецидивирующие офтальмологические заболевания (например, увеит, глазные инфекции), способные повлиять на интерпретацию данных исследования хотя бы для одного из глаз;
- любое лазерное воздействие на передний сегмент глаза или другая внутриглазная хирургия хотя бы на одном из глаз в последние шесть месяцев до исходного визита;
- наличие хронической патологии сердечно-сосудистой системы, пульмонологического, гематологического, неврологического, психиатрического, эндокринного, иммунологического или дерматологического заболеваний в стадии обострения;
- гиперчувствительность к препаратам биматопроста или травопроста, либо компонентам, в анамнезе.

Досрочное прекращение пациентом участия в исследовании:

- нежелательное явление;
- нарушение протокола (например, использование неразрешенных препаратов, низкая склонность пациента к участию в процедурах исследования/терапии в рамках исследования);
- сопутствующее заболевание;
- просьба пациента о досрочном прекращении участия в исследовании (в т.ч. при наличии нежелательных явлений, которые исследователь не оценивает как требующие исключения из исследования).

На этапе включения для верификации диагноза проводилось рутинное обследование, НРТ диска зрительного нерва (ДЗН), компьютерная периметрия, пахиметрия. Оценивался соматический статус пациентов по данным анамнеза и контролю АД и ЧСС на приеме. Данные вносились в индивидуальную регистрационную карту (ИРК).

Определялись показатели офтальмотонуса без гипотензивной терапии (после 3 недель отмычки): ВГД по Маклакову, тонометрия тонометром Icare (производитель «Tiolat Oy», Финляндия), аппланационная тонометрия по Гольдману.

Для оценки состояния глазной поверхности и проявлений синдрома «сухого глаза» (ССГ) проводилось анкетирование по опроснику OSDI, определение времени разрыва слезной пленки, оценка окрашивания флюоресцеином по Оксфордской шкале, оценка гиперемии конъюнктивы по шкале от 0 до 5.

Пациенты были разделены на две группы.

Визуальная аналоговая шкала:

Попросите пациента оценить в целом **комфортность для глаз** исследуемого препарата, поставив вертикальную метку на шкале, где:

0 – это самый невыносимый дискомфорт,



10 – состояние полного благополучия и максимального комфорта

Рис. 1. Визуальная аналоговая шкала

Fig. 1. Visual analogue scale. The patient is asked to estimate their eye comfort when using a specific drug, with 0 meaning intolerable discomfort, and 10 – feeling of full satisfaction and maximum comfort

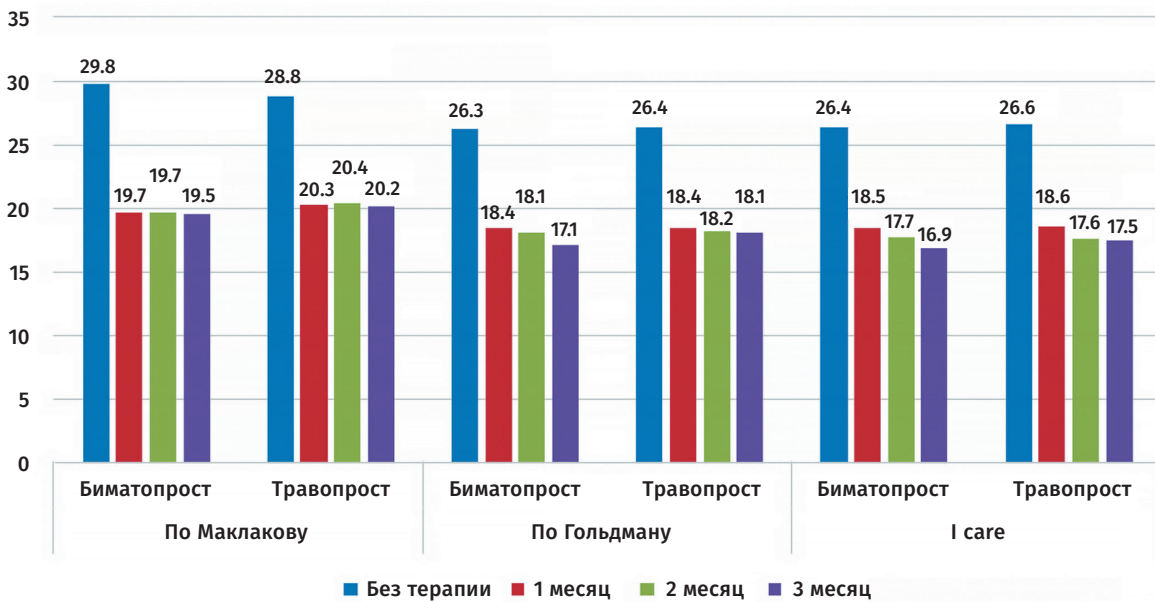


Рис. 2. Динамика внутриглазного давления, мм рт.ст.

Fig. 2. Time course of changes in intraocular pressure, mm Hg

В 1-й группе больные получали в течение 3 мес. терапию препаратом биматопрост 0,03% (Биматан, капли глазные, «Сентисс Фарма Пвт. Лтд.», Россия). В 1-ю группу вошли 36 пациентов (69 глаз), 25 женщин и 11 мужчин, средний возраст составил 64 года. Средняя площадь ДЗН — 2,26 мм², среднее значение центральной толщины роговицы 548±5 мкм.

Пациенты 2-й группы получали в течение 3 мес. терапию препаратом травопрост 0,004%. Составили 2-ю группу 35 пациентов (68 глаз), 23 женщины и 12 мужчин, средний возраст — 63 года. Средняя площадь ДЗН — 2,24 мм², среднее значение центральной толщины роговицы — 551±6 мкм.

Во всех группах ежемесячно определялись показатели: ВГД по Маклакову с помощью тонометра Icare, проводилось анкетирование по опроснику OSDI, определение времени разрыва слезной пленки, оценка окрашивания флюоресцеином по Оксфордской шкале, оценка гиперемии конъюнктивы. ТонOMETрия проводилась в утренние часы 11:00 ± 20 мин.

После 3 мес. терапии исследовалась субъективная переносимость препаратов по визуальной аналоговой шкале (рис. 1).

В течение наблюдаемого периода от рекомендованной терапии в группе получавших биматопрост отказались 5 пациентов из-за местных побочных эффектов (гиперемия, жжение), в группе получавших травопрост — 5 пациентов из-за местных побочных эффектов (гиперемия, жжение).

Результаты

Для анализа полученных результатов сравнивались данные тонометрии по Маклакову, данные среднего ВГД за период мониторинга и амплитуда колебаний офтальмотонуса. По данным тонометрии, в обеих группах получен гипотензивный эффект. Различия между уровнем ВГД до лечения и на фоне терапии статистически достоверны (p<0,001). Динамика ВГД представлена в табл. 1 и на рис. 2.

Таблица 1. Динамика внутриглазного давления, мм рт.ст.
Table 1. Time course of changes in intraocular pressure, mm Hg

	Биматопрост / Bimatoprost			Травопрост / Travoprost		
	по Маклакову Maklakov tonometry	по Гольдману Goldman tonometry	Icare	по Маклакову Maklakov tonometry	по Гольдману Goldman tonometry	Icare
Без терапии / No therapy	29,8	26,3	26,4	28,8	26,4	26,6
1 месяц / 1 month	19,7	18,4	18,5	20,3	18,4	18,6
2 месяц / 2 months	19,7	18,1	17,7	20,4	18,2	17,6
3 месяц / 3 months	19,5	17,1	16,9	20,2	18,1	17,5

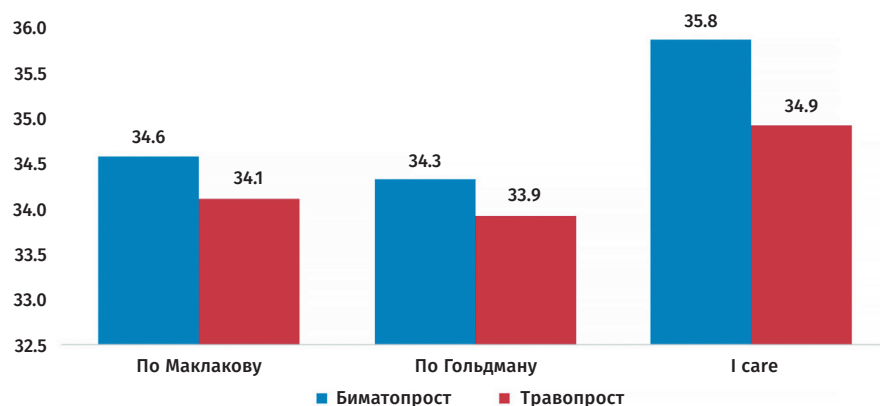


Рис. 3. Снижение внутриглазного давления через 3 мес. терапии (% от исходного)
Fig. 3. Reduction of intraocular pressure after 3 months of therapy (% of initial)

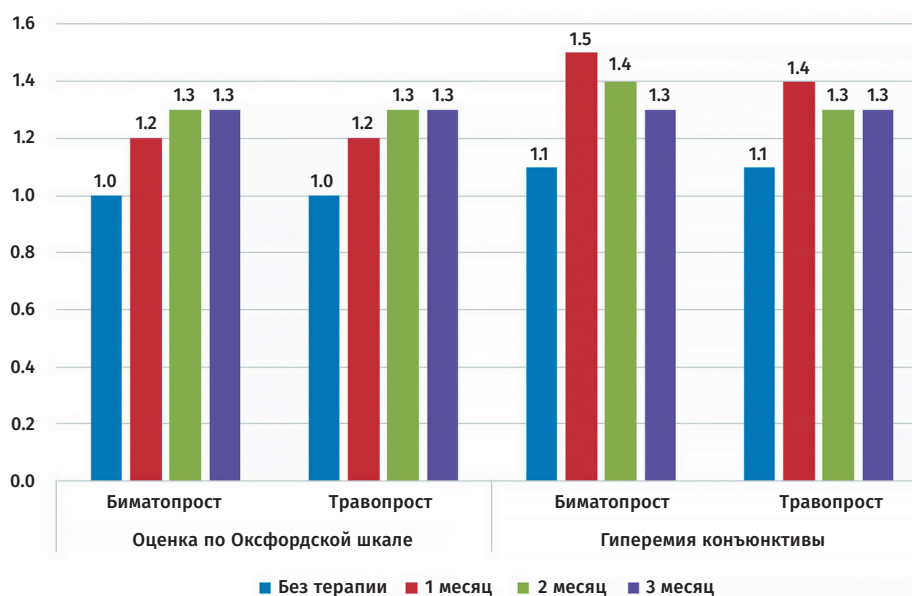


Рис. 4. Оценка гиперемии конъюнктивы и точечного прокрашивания роговицы и конъюнктивы флюоресцеином по Оксфордской шкале

Fig. 4. Evaluation of conjunctival hyperemia and pointed fluorescein staining of the cornea and conjunctiva using the Oxford scale

Независимо от метода тонометрии в группе пациентов, получавших биматопрост 0,03%, ВГД было ниже.

Для оценки гипотензивного эффекта по истечении 3 месяцев терапии рассчитано снижение ВГД в % от исходного уровня (рис. 3).

В обеих группах на фоне терапии не произошло изменение показателей времени разрыва слезной пленки, достоверного различия между группами не выявлено.

Оценка гиперемии конъюнктивы и точечного прокрашивания роговицы и конъюнктивы флюоресцеином по Оксфордской шкале выявила увеличение показателей гиперемии на фоне проводимой терапии в обеих исследуемых группах. Различия между пациентами, применявшими биматопрост и травопрост, статистически недостоверны ($p > 0,001$) (рис. 4).

Анализ результатов исследования субъективной оценки переносимости терапии показал более высокую оценку по визуальной аналоговой шкале в группе, получавшей Биматан, но достоверность отличий между группами низкая ($p > 0,001$).

Литература

1. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме. 2015.
2. Астахов Ю.С., Акопов А.Л., Потемкин В.В. Сравнительная характеристика современных методов тонометрии. *Вестник офтальмологии*. 2008; 5:11-14.
3. Camras C., Alm A., Watson P. Glaucoma treatment for 1 year with latanoprost, a prostaglandin analog, in the USA, Scandinavia and UK. American Academy of Ophthalmology, Annual Meeting: Atlanta; 1995. 89.
4. World Health Organization. Division of Drug Management and Policies. Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority. *World Health Organization*. 1999. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65175>
5. Linden C. et al. Prostaglandin analogues in the treatment of glaucoma. *Drugs and Aging*. 1999; 14:387-398.
6. Schuman J.S. Antiglaucoma medications: a review of safety and tolerability issues related to their use. *Clin Ther*. 2000; 22:167-208.
7. Eisenberg D.L. et al. A preliminary risk-benefit assessment of latanoprost and unoprostone in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drug Safety*. 1999; 20:505-514.
8. Gandolfi S. et al. Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Advances in Therapy*. 2001; 18:110-121.
9. Susanna R. et al. The pros and cons of different prostanoids in the medical management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001; 12:149-156.

Выводы

1. Оба препарата, биматопрост 0,03% и травопрост 0,004%, обеспечили стойкий гипотензивный эффект в течение 3 месяцев наблюдения. Однако биматопрост 0,03% (Биматан, «Сентисс Фарма Пвт. Лтд.», Россия) показал более значимую общую способность снижать ВГД, чем травопрост 0,004%.

2. Гипотензивный эффект препарата биматопрост 0,03% (Биматан, «Сентисс Фарма Пвт. Лтд.», Россия), полученный в процессе данного исследования, был сопоставим с данными многоцентровых исследований и метаанализов, проведенных для оригинального препарата.

3. В обеих группах выявлено влияние на состояние переднего отрезка глазного яблока в виде усиления гиперемии и увеличения точечного прокрашивания роговицы и конъюнктивы флюоресцеином по Оксфордской шкале. Однако достоверной разницы между действием препаратов биматопрост 0,03% и травопрост 0,004% не выявлено.

References

1. Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Yerichev V.P. Nacional'noe rukovodstvo po glaukome. [National Guidelines for Glaucoma]. 2015.
2. Astakhov Yu.S., Akopov A.L., Potemkin V.V. Comparative characteristics of modern tonometry methods. *Vestn Ophthalmol*. 2008; 5:11-14.
3. Camras C., Alm A., Watson P. Glaucoma treatment for 1 year with latanoprost, a prostaglandin analog, in the USA, Scandinavia and UK. American Academy of Ophthalmology, Annual Meeting: Atlanta; 1995. 89.
4. World Health Organization. Division of Drug Management and Policies. Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority. *World Health Organization*. 1999. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65175>
5. Linden C. et al. Prostaglandin analogues in the treatment of glaucoma. *Drugs and Aging*. 1999; 14:387-398.
6. Schuman J.S. Antiglaucoma medications: a review of safety and tolerability issues related to their use. *Clin Ther*. 2000; 22:167-208.
7. Eisenberg D.L. et al. A preliminary risk-benefit assessment of latanoprost and unoprostone in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drug Safety*. 1999; 20:505-514.
8. Gandolfi S. et al. Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Advances in Therapy*. 2001; 18:110-121.
9. Susanna R. et al. The pros and cons of different prostanoids in the medical management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001; 12:149-156.

Поступила / Received / 31.01.2021