

Бесконсервантные гипотензивные препараты: преимущества терапии

И.Б. Алексеев¹, И.А. Королева²

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В настоящее время, согласно данным ВОЗ, глаукома занимает 2-е место в мире среди причин слепоты. Консервативное лечение глаукомы предполагает длительную инстилляцию гипотензивных препаратов, и со временем растет число препаратов, которые пациент должен закапать в течение суток. В таких случаях удобно назначать несколько активных веществ в форме фиксированных комбинаций (ФК). К преимуществам ФК можно отнести: более низкую стоимость, снижение риска вымывания одного препарата другим, меньшее количество инстилляций, что уменьшает сложность выполнения предписанного режима терапии и экономит время. Все это в совокупности приводит к улучшению приверженности лечению. Крайне важным аспектом является также уменьшение количества консервантов, контактирующих с глазной поверхностью. Во многих исследованиях показано, что именно консервант служит причиной появления местных нежелательных явлений. Устранение или минимизация побочных эффектов, сопровождающих длительную терапию глаукомы, является одним из важных путей повышения комплаентности пациентов, а значит, позволит дольше сохранять их зрительные функции и поддерживать качество жизни. Поэтому представляется разумным избежать дополнительного риска развития симптомов поражения глазной поверхности, вызванного воздействием консервантов в составе гипотензивных препаратов.

Ключевые слова: глаукома, внутриглазное давление, монотерапия, комбинированная терапия, фиксированные комбинации, аналоги простагландинов, глазная поверхность, комплаенс, тафлупрост, Таптиком.

Для цитирования: Алексеев И.Б., Королева И.А. Бесконсервантные гипотензивные препараты: преимущества терапии. Клиническая офтальмология. 2019;19(3):137–142.

Preservative-free IOP-lowering medications: potential advantages

I.B. Alekseev¹, I.A. Koroleva²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

²City Clinical Hospital No. 15, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

According to the World Health Organization, glaucoma is the second leading cause of blindness in the world. Pharmacotherapy for glaucoma implies long-term instillations of IOP-lowering drugs. However, more glaucoma medications per day are required with time. In these cases, fixed-dose combinations containing several active ingredients are beneficial. Potential advantages of fixed-dose combinations include reduced costs, lower risk of washout, less instillations, reduced medication regimen complexity, and saved time. This results in better treatment compliance. Reduced preservative exposure is important as well. Many studies have demonstrated that preservatives induce local adverse reactions. Elimination or minimization of adverse reactions accompanying long-term glaucoma therapy is an important resource to improve treatment compliance and, therefore, to prevent vision loss and to maintain the quality of life. Hence, glaucoma patients may benefit from the avoidance of the additional risk of ocular surface disorders resulting from preservative exposure.

Keywords: glaucoma, intraocular pressure, monotherapy, combined treatment, fixed-dose combinations, prostaglandin analogues, ocular surface, compliance, tafluprost, Tapticom.

For citation: Alekseev I.B., Koroleva I.A. Preservative-free IOP-lowering medications: potential advantages. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2019;19(3):137–142.

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома представляет собой группу заболеваний, в основе которых лежит прогрессирующая нейропатия зрительного нерва, характеризующаяся гибелью ганглионарных клеток сетчатки, что и приводит к характерным для глаукомы изменениям головки зрительного нерва и функциональным нарушениям [1].

В настоящее время, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, глаукома занимает 2-е место в мире среди причин слепоты, уступая главенство катаракте. По разным оценкам, число пациентов, ослепших вследствие глаукомы, варьирует от 5,2 млн до 6,7 млн во всем мире, причем более высокая распространенность слепоты фиксируется в развивающихся странах из-за

ограниченных возможностей диагностики и лечения этого заболевания [2]. По прогнозам, к 2040 г. у 111,8 млн человек разовьется глаукома [3], причем 74% случаев будет приходиться на первичную открытоугольную глаукому (ПОУГ) [2].

Широко известно, что повышение внутриглазного давления (ВГД) выше индивидуально переносимого уровня является основным фактором риска развития и прогрессирования глаукомы. Несмотря на то, что патогенез ПОУГ до конца не изучен, установлено, что повышение уровня ВГД может оказывать прямое повреждающее воздействие на аксоны ганглионарных клеток и приводить к ухудшению кровоснабжения зрительного нерва, что в свою очередь ведет к развитию ишемии и нейродегенерации [4].

Поэтому снижение уровня ВГД — единственный доказанный способ лечения глаукомы. В исследовании The Early Manifest Glaucoma Trial показано, что у пациентов с начальной стадией заболевания при снижении ВГД на каждый 1 мм рт. ст. от исходного уровня риск прогрессирования заболевания снижался на 10% [5]. Несмотря на значительные успехи антиглаукомных операций, появление новых типов дренажей и достижений лазерной хирургии, основным подходом к лечению глаукомы остается применение местных гипотензивных препаратов.

ГИПОТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: В ФОКУСЕ ВНИМАНИЯ АНАЛОГИ ПРОСТАГЛАНДИНОВ

На сегодняшний день существует множество антигипертензивных препаратов с различными механизмами действия, направленными на снижение продукции или улучшение оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ): аналоги простагландина (аПГ) и простамида, бета-блокаторы (ББ), альфа-адренергические агонисты, ингибиторы карбоангидразы и холиномиметики. Согласно клиническим рекомендациям Национального руководства по глаукоме для практикующих врачей (Россия) [6] пациенту с впервые выявленной глаукомой следует назначить препараты первой линии — аПГ или ББ.

Аналоги ПГ представляют собой наиболее эффективный класс антиглаукомных препаратов, которые способны улучшать увеосклеральный отток посредством воздействия на рецепторы простагландина FP, расположенные в цилиарной мышце и трабекулярной сети [7, 8]. К преимуществам данной группы препаратов можно отнести выраженный продолжительный гипотензивный эффект, удобство применения (1 р./сут), высокий профиль безопасности с минимальными системными побочными эффектами. Среди представителей данной группы — широко применяемые препараты латанопрост, травопрост, биматопрост, тафлупрост.

Тафлупрост представляет собой пролекарство — эфир тафлупростовой кислоты, который в процессе проникновения в переднюю камеру гидролизуетсся с образованием свободной кислоты, являющейся мощным агонистом простаноидных FP-рецепторов [9]. Молекула была впервые синтезирована Т. Nakajima в 2003 г. в лаборатории компании Santen [10] и отличалась тем, что в β -цепи молекулы тафлупроста у 15-го атома углерода водород и гидроксильная группа были замещены двумя атомами фтора. Благодаря этому сродство тафлупростовой кислоты к FP-рецепторам оказалось в 12 раз более высоким, чем у латанопроста [11].

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ГЛАУКОМЫ

В случаях, когда не удается достичь целевого уровня ВГД и прогрессирование глаукомы продолжается, целесообразно усилить гипотензивный режим и добавить препарат, обладающий иным механизмом действия. Так, в исследовании ОНТС (The Ocular Hypertensive Treatment Study) показано, что за 5-летний период наблюдения для достижения 20% снижения ВГД от исходного уровня примерно 40% пациентов потребовалось два препарата, а 9% — 3 и более [12]. По данным L.U. Lundberg et al., в Дании 40% пациентов, страдающих глаукомой, используют несколько гипотензивных препаратов [13]. Препараты назначаются как по отдельности, так и в форме фиксированных комбинаций (ФК).

Наиболее часто используемым сочетанием гипотензивных препаратов является совместное применение аПГ и ББ. Поэтому весьма актуальным было проведение исследования для определения эффективности и безопасности сочетанного применения основных представителей этой группы с ББ как в разных флаконах, так и в виде ФК.

Согласно выводам систематического обзора J. Cox et al., ФК обеспечивают такие же эффективность и безопасность, что и нефиксированные [14, 15]. Режим инстилляций гипотензивных препаратов зависит от их 24-часовой активности. Кратность монотерапии тимололом составляет 2 р./сут, в то время как ФК, содержащие ББ и аПГ, используются лишь 1 р./сут. Это объясняется тем, что эффект аПГ сохраняется в течение 24 ч и потенцируется добавлением ББ [15].

Механизм аддитивного эффекта этих препаратов может быть объяснен следующим образом. Ключевым моментом является активация увеосклерального оттока аПГ, способствующая тому, что в зоне медленного тока жидкости в пространствах между волокон цилиарной мышцы оказываются оба действующих компонента ФК. Таким образом, тимолол дольше действует в своей основной точке приложения вместо того, чтобы быть выведенным из глаза по синусному пути. Этим можно объяснить тот факт, что при комбинированной терапии отмечается уменьшение выраженности системных побочных эффектов ББ. В то же время в условиях снижения продукции ВГЖ аПГ с меньшей скоростью выводится из глаза, что также способствует уменьшению побочных эффектов (прежде всего гиперемии и раздраженности глаз) [16].

M. Diestelhorst et al. представили результаты 12-недельного исследования, в котором 255 пациентов применяли латанопрост и тимолол в виде ФК и 247 пациентов — в виде отдельных препаратов [17]. Для групп с ФК и нефиксированной комбинацией средние уровни суточного ВГД в начале исследования составили 25,4 мм рт. ст. и 25,2 мм рт. ст. соответственно, а средние значения суточного снижения ВГД — 8,7 мм рт. ст. и 9,0 мм рт. ст. ($p=0,15$). На заключительном визите в конце исследования выявлено, что степень снижения ВГД у пациентов, получавших ФК, была ниже на 0,3–0,7 мм рт. ст., чем во 2-й группе. Подсчитано, что число пациентов с уровнем ВГД ниже 18 мм рт. ст. в 1-й группе составило 76%, во 2-й — 74% ($p=0,52$). Локальные нежелательные явления в виде конъюнктивальной гиперемии и раздражения глаз в группе ФК встречались реже (2,3% и 2,3%), чем в группе раздельного применения компонентов (7,1% и 4,3%). Это может быть объяснено разницей в количестве инстилляций: в 1-й группе пациенты закапывали по 1 капле в день, а во 2-й — по 3 капли, тем

самым глазная поверхность вынужденно контактировала с большим количеством вспомогательных веществ, что и могло привести к большей распространенности побочных реакций.

Сравнение эффективности применения аПГ и тимолола в разных флаконах и в форме ФК было проведено В.А. Hughes et al. [18]. В данном многоцентровом исследовании приняли участие 316 пациентов, которые были рандомизированы в 2 группы: 1-я группа выполняла инстилляцию тимолола утром и аПГ (травопроста) вечером; 2-я группа использовала ФК травопрост + тимолол утром. Длительность исследования составила 3 мес. Оба варианта применения препаратов показали хороший гипотензивный эффект: в 1-й группе значения составили 14,7–16,1 мм рт. ст., во 2-й — 15,2–16,5 мм рт. ст. Снижение ВГД от исходного уровня в среднем варьировало в пределах 7,4–9,4 мм рт. ст. в группе, применявшей ФК, по сравнению с 8,4–9,4 мм рт. ст. в 1-й группе. Анализ безопасности продемонстрировал эквивалентную безопасность в обеих группах лечения.

G. Holló et al. провели 6-месячное проспективное рандомизированное многоцентровое исследование оценки эффективности и безопасности применения консервантных препаратов в форме ФК и раздельного применения (не-ФК) тафлупроста 0,0015% и тимолола 0,5% у пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией [19]. В среднем снижение уровня ВГД от исходной величины в группе ФК составило от -7,3 до -9,1 мм рт. ст. (29,6–34,6%), а в группе не-ФК — от -7,5 до -9,4 мм рт. ст. (30,7–36,0%). На 6-м мес. терапии расчетная общая разница в показателях ВГД составила 0,308 мм рт. ст. Побочные эффекты со стороны глаз встречались редко, в обеих группах — в равном количестве. В другой работе G. Holló et al. было показано, что применение ФК тафлупроста и тимолола приводило к снижению ВГД на 40% (>13 мм рт. ст.) от исходной величины в случае, если средняя величина исходного ВГД пациента была не менее 31 мм рт. ст. [20].

Авторы представленных работ приходят к заключению, что препараты, назначаемые в форме ФК, не уступают по эффективности раздельному применению компонентов, а использование ФК помогает лучше выполнять предписания врача.

К преимуществам ФК по сравнению с одновременным применением их активных ингредиентов можно отнести [20]: более низкую стоимость, снижение риска вымывания одного препарата другим, меньшее количество инстилляций, что уменьшает сложность выполнения предписанного режима терапии и экономит время. Все это в совокупности приводит к улучшению приверженности лечению. Крайне важным аспектом является также уменьшение количества консервантов, контактирующих с глазной поверхностью.

Комплаентность в терапии глаукомы

Как и при многих хронических заболеваниях, требующих длительного и точного соблюдения предписанной терапии, приверженность лечению крайне важна для пациентов с глаукомой. Многие исследователи сходятся во мнении о низкой приверженности пациентов гипотензивному лечению [21–23]. По разным оценкам, степень приверженности лечению пациентов с глаукомой варьирует от 5 до 80% [24], что, безусловно, связано с теми

параметрами, на основании которых авторы проводили оценку комплаентности. Определение факторов, связанных с несоблюдением предписаний, имеет решающее значение. Факторы, ответственные за низкую приверженность, могут быть связаны с самим пациентом (сомнения, забывчивость, отрицание), факторами окружающей среды (стоимость, образ жизни, сопутствующие активности, путешествия и т. д.), режимом лечения (побочные эффекты, сложность схем лечения) и даже с врачом — с целью более полного включения пациентов в лечебный процесс врач должен предоставлять четкую и точную информацию о заболевании, об ожидаемых преимуществах лечения и рисках прогрессирования [25].

Одним из важных модифицируемых факторов, влияющих на комплаентность, считается развитие местных побочных эффектов.

В работе С. Wolfram et al. проводилась оценка самоотчетов о приверженности лечению 201 пациента с глаукомой на основании специально разработанной анкеты, состоящей из 16 пунктов [26]. Несоблюдение терапии было определено как пропуск $\geq 5\%$ предписанных доз гипотензивных препаратов. Важно, что в это исследование включались пациенты с длительностью терапии не менее 1 года, средняя длительность терапии на момент анкетирования составила 9,4 года. По результатам анкетирования 30,3% пациентов сообщили о несоблюдении режима терапии, а 69,7% — о приверженности. Пациенты, у которых возникали побочные эффекты, чаще не соблюдали гипотензивный режим, чем лица без нежелательных явлений (37,6% против 18,4%; $p=0,004$). 84,1% участников использовали глазные капли с консервантами, 11,9% применяли препараты с консервантами и без них и 4,0% — только без консервантов. Уровни несоблюдения режима, о которых сообщали респонденты, составили 32,0%, 25,0% и 12,5% соответственно для каждой из этих групп. У мужчин отмечалось больше пропусков инстилляций, чем у женщин (36,8% против 24,5%; $p=0,066$). Возраст, социальный статус, тяжесть заболевания и страх слепоты не были связаны с достоверными различиями в степени комплаентности.

В настоящее время признается, что консерванты ответственны за некоторые, а возможно, и за большинство из этих локальных побочных явлений, и удаление консерванта из состава лекарственного препарата может улучшить как качество жизни, так и приверженность пациента лечению [27–29].

Влияние консервантов на состояние глазной поверхности и переносимость препарата

Наиболее распространенным консервантом в офтальмологических препаратах является бензалкония хлорид (БАХ). Многочисленные исследования позволили установить, что систематические инстилляzioni глазных капель, содержащих БАХ, оказывают дозозависимое цитотоксическое действие на клетки конъюнктивы и роговицы, способствуют развитию воспалительных явлений, уменьшают время разрыва слезной пленки, разрушая липидный слой [27, 30]. В значительной концентрации БАХ был обнаружен в радужной оболочке, капсуле хрусталика и трабекулярной сети глаз кроликов после местного применения, что подтверждает проникновение БАХ в глубокие глазные структуры с потенциальными вредными эффектами, вызванными этим цитотоксическим соединением [21, 31].

В ряде исследований было высказано предположение, что консерванты ответственны за нейротоксические эффекты в роговице. Установлено, что снижение чувствительности роговицы у пациентов с глаукомой коррелирует с частотой закапывания препаратов с добавлением консервантов. В поддержку этого утверждения можно привести работу J. Sarkar et al., в которой продемонстрировано что у мышей, получавших БАХ-содержащие глазные капли, значительно снижено количество стромальных нервных волокон роговицы.

С помощью конфокальной микроскопии удалось выявить снижение плотности суббазальных нервных волокон у пациентов, получавших глазные капли с добавлением консервантов, по сравнению с таковой у пациентов, получавших глазные капли без консервантов, и у здоровых лиц [32, 33]. Такое снижение чувствительности роговицы может объяснить, почему пациенты с глаукомой часто имеют клинические признаки поражения глазной поверхности (ocular surface disease — OSD) при обследовании, но при этом довольны своим лечением и активно жалоб не предъявляют. С помощью конфокальной микроскопии нами было обнаружено, что у пациентов с впервые выявленной ПОУГ еще до назначения местной гипотензивной терапии имеются выраженные дистрофические изменения роговицы по сравнению с таковыми в контрольной группе [34]. Это свидетельствует о раннем вовлечении в патологический глаукомный процесс фиброзной капсулы глаза. Выраженность микроизменений роговичной ткани у этой категории пациентов напрямую коррелирует с уровнем ВГД и стадией глаукомного процесса. А межочулярная асимметрия в выраженности структурных изменений роговицы у больных разностадийной глаукомой подтверждает глаукомную природу дистрофии. Данные изменения усугубляются при начале терапии препаратами, содержащими БАХ, и манифестируют в виде синдрома «сухого глаза», требующего комбинированного лечения таких больных.

Со временем нарастающие симптомы OSD могут стать причиной необходимости замены лекарственного препарата, а также привести к снижению комплаентности. Ранее считалось, что БАХ помогает молекулам действующего вещества проникать через роговицу в переднюю камеру [35], однако это явление лучше рассматривать как гистологическую токсичность. Были опасения, что без помощи БАХ не удастся добиться достаточной для гипотензивного эффекта концентрации активных молекул во внутриглазных средах [36], однако ряд проведенных исследований продемонстрировал сопоставимую эффективность форм препаратов с консервантом и без него [37, 38]. Так, в исследовании T. Namacher et al. 43 пациентам с ПОУГ был назначен тафлупрост без консерванта или с содержанием БАХ [38]. При оценке уровня ВГД через 4 нед. от начала лечения установлено, что оба препарата оказывали выраженное гипотензивное действие (достоверных различий значения в группах не выявлено, разница составила 0,01 мм рт. ст., 95% доверительный интервал: 0,46; 0,49, $p=0,96$). Таким образом, снижение ВГД с помощью тафлупроста без консервантов эквивалентно тому, которое достигается с применением тафлупроста + БАХ.

Препарат или ФК без консервантов, как правило, лучше переносятся пациентами, что подтверждается во многих исследованиях. Так, N. Jaenen et al. показали, что имеются существенные различия в субъективных симптомах у пациентов, использующих глазные капли с консервантами

или без них: боль или дискомфорт во время инстилляций (48% против 19%), чувство инородного тела (42% против 15%), жжение (48% против 20%) и ощущение сухости глаз (35% против 16%) [39].

По данным P.J. Pisella et al., основанным на результатах обследования 4107 пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией, большая частота (>2 раза) жалоб отмечалась у тех, кто пользовался глазными каплями с консервантом [40]. 84% пациентов использовали глазные капли с консервантом, 13% — без консерванта и 3% — комбинацию этих двух вариантов. Все симптомы были более распространены у пациентов, применяющих препарат с консервантами, чем без них ($p<0,001$): дискомфорт при закапывании (43% против 17%), жжение (40% против 22%), ощущение инородного тела (31% против 14%), ощущение сухости глаз (23% против 14%), слезотечение (21% против 14%) и зуд век (18% против 10%). Распространенность и выраженность симптомов зависели от количества препаратов и частоты инстилляций. Существенное улучшение симптомов наблюдалось при переводе пациентов на глазные капли без консервантов ($p<0,001$). Авторы особенно подчеркивают, что большинство нежелательных реакций со стороны глаз, вызванных гипотензивными каплями, обратимы после удаления консервантов.

Вопросам эффективности, переносимости и безопасности ФК тафлупрост 0,0015% + тимолол 0,5% без консерванта (Тапстиком®) посвящено масштабное исследование L.E. Pillunat et al. [41]. В исследовании участвовали 1157 пациентов с глаукомой и офтальмогипертензией. 72,0% пациентов были переведены на эту комбинацию из-за того, что предыдущая гипотензивная терапия оказалась неэффективной для снижения ВГД, 33,3% пациентов — из-за явлений непереносимости, возникающих на фоне применения предыдущих глазных препаратов, 22,5% — по причине дальнейшего прогрессирования глаукомы, 9,8% — для улучшения комплаентности, 2,5% — вследствие конверсии офтальмогипертензии в глаукому. Всем пациентам измеряли уровень ВГД, оценивали выраженность гиперемии и конъюнктивальных складок, степень окрашивания конъюнктивы. Проводилось анкетирование пациентов с целью оценки субъективных симптомов и удовлетворенности лечением. По результатам исследования выявлено, что суммарный уровень ВГД у пациентов, переведенных на Тапстиком®, снизился с $21,4 \pm 4,6$ мм рт. ст. до $16,5 \pm 3,4$ мм рт. ст. ($p<0,001$), причем снижение ВГД на $\geq 20\%$ по сравнению с исходным уровнем было достигнуто у 56,5%, на $\geq 30\%$ — у 25,7% пациентов и на $\geq 40\%$ — у 10,3% пациентов. Более выраженное снижение ВГД отмечалось у лиц, ранее не получавших гипотензивную терапию (на 34,3%).

В начале исследования гиперемия конъюнктивы присутствовала у 65,5% пациентов, ранее получавших медикаментозное лечение, при этом у 5,5% отмечалась тяжелая степень гиперемии. При заключительном осмотре пациентов, получающих Тапстиком®, гиперемия конъюнктивы выявлена у 49,5% из них, а процент пациентов, страдающих тяжелой гиперемией, снизился до 0,7%. Анализ гиперемии конъюнктивы в различных подгруппах показал, что этот клинический признак чаще встречался у пациентов, ранее применявших аГП (как монотерапию, так и фиксированные или нефиксированные комбинации). Во всех этих подгруппах пациентов после смены лекарства наблюдалось значительное улучшение степени тяжести данного симптома. Также отмечалось улучшение клинической картины у пациентов, получавших предшествующую медикамен-

тозную терапию (окрашивание конъюнктивы — с 30,9% до 21,7%, конъюнктивальной складки — с 59,9% до 54,1%). Стоит подчеркнуть положительный эффект в отношении субъективных симптомов пациентов. Наиболее частыми жалобами в начале исследования были: сухость (56,4%), раздражение (54,0%), ощущение инородного тела (40,0%), зуд (36,0%), боль (18,0%). После перевода на ФК тафлупрост + тимолол без консерванта и примерно 12-недельного применения выраженность жалоб уменьшилась, составив 45,6%, 33,3%, 22,4%, 21,7% и 8,9% соответственно. Местный комфорт был оценен как «очень хороший» или «хороший» у 89,1% пациентов при последнем посещении. ФК тафлупрост + тимолол без консерванта (Таптиком®) в целом хорошо переносилась и показала благоприятный профиль безопасности: 92,7% пациентов продолжили прием лекарств после последнего посещения.

R.R.A. Bourne et al. провели исследование с участием ФК без консервантов: биматопрост + тимолол и тафлупрост + тимолол [42]. В исследование были включены 76 пациентов с компенсированным уровнем ВГД, использовавших ФК биматопрост + тимолол с БАХ, и 45 пациентов, применявших ФК биматопрост + тимолол без консерванта (не менее 4 нед.) и имевших конъюнктивальную гиперемии средней или тяжелой степени и по меньшей мере одну из следующих жалоб: жжение, слезотечение, зуд, ощущение инородного тела, ощущение сухости глаза или один из следующих симптомов: снижение времени разрыва слезной пленки, снижение слезопродукции, покрасивание флуоресцеином конъюнктивы или роговицы, блефарит. После перевода пациентов с биматопроста и тимолола на тафлупрост и тимолол было выявлено значительное снижение как степени выраженности конъюнктивальной гиперемии (с $2,26 \pm 0,45$ до $0,94 \pm 0,64$ на 12-й нед.; среднее снижение на 58,5%, $p < 0,012$), так и числа пациентов с этим симптомом (со 100% при скрининге до 66,2% и 72,1% в группах в конце исследования). Количество пациентов с наиболее выраженной из перечисленных выше жалоб снизилось с 51,2% и 9,9% при скрининге до 9,6% и 0,9% на 12-й нед. в подгруппах соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, становится очевидным, что устранение или минимизация побочных эффектов, сопровождающих длительную терапию глаукомы, является одним из важных путей повышения комплаентности пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия глаукомы направлена прежде всего на сохранение зрительных функций и качества жизни пациентов. Эффективной и доказанной стратегией для реализации этой цели является воздействие на основной фактор прогрессирования заболевания — ВГД, которое должно быть снижено до безопасного уровня. При этом, учитывая необходимость пожизненной терапии, следует принимать во внимание удобство терапии для пациента и его удовлетворенность лечением. Таким образом, минимизация местных негативных симптомов и улучшение качества жизни в целом могут повысить приверженность лечению и обеспечить постоянство терапии глаукомы, а в долгосрочной перспективе — сохранить зрение пациента. Поэтому представляется разумным избегать дополнительного риска развития симптомов поражения глазной поверхности, вызванного воздействием консервантов в составе гипотензивных препаратов.

Литература/References

- Gómez-Aguayo F, Paczka J.A., Leñero-Córdova R. et al. A Phase III Randomized Clinical Trial of a 0.5% Timolol + 0.2% Brimonidine + 2.0% Dorzolamide Fixed Combination, Preservative-Free Ophthalmic Solution vs. 0.5% Timolol + 0.2% Brimonidine + 2.0% Dorzolamide Fixed Combination in Patients with Controlled Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmol Ther.* 2018;7(1):145–156. DOI: 10.1007/s40123-018-0128-8.
- Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262–267. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224.
- Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- Quaranta L., Riva I., Katsanos A. et al. Safety and efficacy of travoprost solution for the treatment of elevated intraocular pressure. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:633–643. DOI: 10.2147/OPHT.S61444.
- Leske M.C., Heijl A., Hyman L. et al. Factors for progression and glaucoma treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15(2):102–106. PMID: 15021220.
- Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [National Glaucoma Guide for Practitioners. Ed. E.A. Egorov, Yu.S. Astakhov, V.P. Erichev. M.: GEOTAR-Media; 2015 (in Russ.).]
- Sharif N.A., Kelly C.R., Crider J.Y. Agonist activity of bimatoprost, travoprost, latanoprost, unoprostone isopropyl ester and other prostaglandin analogs at the cloned human ciliary body FP prostaglandin receptor. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2002;18(4):313–324. DOI: 10.1089/10807680260218489.
- Sharif N.A., Kelly C.R., Crider J.Y. Human trabecular meshwork cell responses induced by bimatoprost, travoprost, unoprostone, and other FP prostaglandin receptor agonist analogues. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(2):715–721. DOI: 10.1167/iov.02-0323.
- Ota T., Aihara M., Saeki T. et al. The IOP-lowering effects and mechanism of action of tafluprost in prostanoid receptor-deficient mice. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:673–676. DOI: 10.1136/bjo.2006.105585.
- Nakajima T., Matsugi T., Goto W. et al. New fluoroprostaglandin F (2alpha) derivatives with prostanoid FP-receptor agonistic activity as potent ocular-hypotensive agents. *Biol Pharm Bull.* 2003;26(12):1691–1695. DOI: 10.1248/bpb.26.1691.
- Takagi Y., Nakajima T., Shimazaki A. et al. Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug. *Exp. Eye Res.* 2004;74(4):767–776. DOI: 10.1016/j.exer.2003.12.007.
- 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; discussion 829–830. DOI: 10.1001/archoph.120.6.701.
- Lundberg L.U., Thygesen J., Damgaard-Jensen L. et al. Glaucoma patients treated by practicing ophthalmologists in Denmark. Estimated number of patients and the extent of visual field defects. *Ugeskr Laeger.* 2000;162(21):3028–3033. PMID: 10850191.
- Cox J.A., Mollan S.P., Bankart J., Robinson R. Efficacy of antiglaucoma fixed combination therapy versus unfixed components in reducing intraocular pressure: a systematic review. *The British journal of ophthalmology.* 2008;92(6):729–734. DOI: 10.1136/bjo.2008.139329.
- Петров С.Ю., Зинина В.С., Волжанин А.В. Роль фиксированных комбинаций лекарственных средств в лечении открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2018;4:100–107. [Petrov S. Yu., Zinina V.S., Volzhanin A.V. The role of fixed drug combinations in the treatment of open angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii.* 2018;4:100–107 (in Russ.).]
- Карлова Е.В. Фиксированная комбинация латанопрост/тимолол: механизм действия и новые аспекты клинической практики. *Клиническая офтальмология.* 2014;3:127–130. [Karlova E.V. The fixed combination latanoprost / timolol: mechanism of action and new aspects of clinical practice. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2014;3:127–130 (in Russ.).]
- Diestelhorst M., Larsson L.I.; Europaen-Canadian Latanoprost Fixed Combination Study Group. A 12-week, randomized, double-masked, multicenter study of the fixed combination of latanoprost and timolol in the evening versus the individual components. *Ophthalmology.* 2006;113(1):70–76. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.06.027.
- Hughes B.A., Bacharach J., Craven E.R. et al. A three-month, multicenter, double-masked study of the safety and efficacy of travoprost 0.004%/timolol 0.5% ophthalmic solution compared to travoprost 0.004% ophthalmic solution and timolol 0.5% dosed concomitantly in subjects with open angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma.* 2005;14(5):392–399. PMID: 16148589.
- Holló G., Hommer A., Antón López A., Ropo A. Efficacy, safety, and tolerability of preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015%/timolol 0.5% versus concomitant use of the ingredients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30(6):468–475. DOI: 10.1089/jop.2013.0229.
- Holló G., Topouzis F., Fechtner R.D. Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular hypertension: advantages in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(12):1737–1747. DOI: 10.1517/14656566.2014.936850.
- Nordstrom B.L., Friedman D.S., Mozaffari E. et al. Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(4):598–606. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.04.051.
- Reardon G., Kotak S., Schwartz G.F. Objective assessment of compliance and persistence among patients treated for glaucoma and ocular hypertension: a systematic review. *Patient Prefer Adherence.* 2011;5:441–463. DOI: 10.2147/PPA.S23780.

23. Yeaw J., Benner J.S., Walt J.G., Sian S., Smith D.B. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(9):728–740. DOI: 10.18553/jmcp.2009.15.9.728.
24. Olthoff C.M., Schouten J.S., van de Borne B.W., Webers C.A. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology.* 2005;112(6):953–961. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.12.035.
25. Nordmann J.P., Akesbi J. Improve adherence in glaucoma patients: a doctor's duty. *Fr Ophthalmol.* 2011 Jun;34(6):403–408. DOI: 10.1016/j.jfo.2011.04.003.
26. Wolfram C., Stahlberg E., Pfeiffer N. Patient-Reported Nonadherence with Glaucoma Therapy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2019;35(4):223–228. DOI: 10.1089/jop.2018.0134.
27. Baudouin C., Labbé A., Liang H. et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010; 29(4):312–334. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.001.
28. Bayer A., Weiler W., Oeverhaus U., Skrotzki F.E., Stewart W.C., Xplore Observation Group Two-year follow-up of latanoprost 0.005% monotherapy after changing from previous glaucoma therapies. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2004;20(6):470–478. DOI: 10.1089/jop.2004.20.470.
29. Nordmann J.P., Akesbi J. Améliorer l'adhérence au traitement des patients glaucomateux: le rôle du médecin. *J Fr Ophthalmol.* 2011;34(6):403–408. DOI: 10.1016/j.jfo.2011.04.003.
30. Pellinen P., Huhtala A., Tolonen A. et al. The cytotoxic effects of preserved and preservative-free prostaglandin analogs on human corneal and conjunctival epithelium in vitro and the distribution of benzalkonium chloride homologs in ocular surface tissues in vivo. *Curr Eye Res.* 2012;37(2):145–154. DOI: 10.3109/02713683.2011.626909.
31. Desbenoit N., Schmitz-Afonso I., Baudouin C. et al. Localisation and quantification of benzalkonium chloride in eye tissue by TOF-SIMS imaging and liquid chromatography mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2013;405(12):4039–4049. DOI: 10.1007/s00216-013-6811-7.
32. Sarkar J., Chaudhary S., Namavari A. et al. Corneal neurotoxicity due to topical benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(4):1792–1802. DOI: 10.1167/iovs.11-8775.
33. Martone G., Frezzotti P., Tosi G.M. et al. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(4):725–735.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.10.019.
34. Алексеев И.Б., Страхов В.В., Мельникова Н.В., Попова А.А. Изменения фиброзной оболочки глаза у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома.* 2016;15(1):13–24. [Alekseev I.B., Strakhov V.V., Melnikova N.V., Popova A.A. Changes in the fibrous membrane of the eye in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyy zhurnal glaukoma.* 2016;15(1):13–24 (in Russ.).]
35. Majumdar S., Hippalgaonkar K., Repka M.A. Effect of chitosan, benzalkonium chloride and ethylenediaminetetraacetic acid on permeation of acyclovir across isolated rabbit cornea. *Int J Pharm.* 2008;348(1–2):175–178. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.08.017.
36. Pellinen P., Lökkila J. Corneal penetration into rabbit aqueous humor is comparable between preserved and preservative-free tafluprost. *Ophthalmic Res.* 2009;41(2):118–122. DOI: 10.1159/000192082.
37. Kitazawa Y., Smith P., Sasaki N. et al. Travoprost 0.004%/timolol 0.5%-fixed combination with and without benzalkonium chloride: a prospective, randomized, doubled-masked comparison of safety and efficacy. *Eye (Lond).* 2011;25(9):1161–1169. DOI: 10.1038/eye.2011.134.
38. Hamacher T., Airaksinen J., Saarela V. et al. Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf).* 2008;242:14–19. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01381.x.
39. Jaenen N., Baudouin C., Pouliquen P. et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17(3):341–349. PMID: 17534814.
40. Pisella P.J., Pouliquen P., Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(4):418–423. PMID: 11914211.
41. Pillunat L.E., Erb C., Ropo A. et al. Preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension: results of an open-label observational study. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:1051–1064. DOI: 10.2147/OPTH.S128453.
42. Bourne R.R.A., Kaarniranta K., Lorenz K. et al. Changes in ocular signs and symptoms in patients switching from bimatoprost-timolol to tafluprost-timolol eye drops: an open-label phase IV study. *BMJ Open.* 2019;9(4):e024129. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024129.

Сведения об авторах:

¹Алексеев Игорь Борисович — д.м.н., профессор, ORCID iD 0000-0002-4506-4986;

²Королева Ирина Анатольевна — к.м.н., врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0003-1679-5701.

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

²ГБУЗ «ГКБ №15 ДЗМ». 111539, Россия, г. Москва, ул. Вешняковская, д. 23.

Контактная информация: Королева Ирина Анатольевна, e-mail: tvoya-z@ya.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 24.06.2019.**

About the authors:

¹Igor B. Alekseev — MD, PhD, Professor, ORCID iD 0000-0002-4506-4986;

²Irina A. Koroleva — MD, PhD, ophthalmologist, ORCID iD 0000-0003-1679-5701.

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation.

²City Clinical Hospital No. 15. 23, Veshnyakovskaya str., Moscow, 111539, Russian Federation.

Contact information: Irina A. Koroleva, e-mail: tvoya-z@ya.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 24.06.2019.**