

Santen

G. Hollo, J. Vuorinen, J. Tuominen и соавт.

Фиксированная комбинация тафлупроста и тимолола в лечении открытоугольной глаукомы и повышения внутриглазного давления: сравнение с другими фиксированными комбинациями

Относительно недавно разработана новая фиксированная комбинация (ФК) без консервантов, предназначенная для лечения открытоугольной глаукомы (ОУГ) и повышения внутриглазного давления (ВГД), содержащая тафлупрост (0,0015%) и тимолол (0,5%), – препарат Таптиком (производитель «Сантен»).

Цель данной статьи – сравнить эффективность терапии Таптикомом (0,0015% тафлупроста и 0,5% тимолола, производитель «Сантен») с другими оригинальными препаратами, содержащими ФК простагландина/тимолола, доступными в настоящее время на фармацевтическом рынке: Ксалакомом (0,005% латанопроста и 0,5% тимолола; фирма-производитель «Пфайзер», г. Нью Йорк, США), ДуоТравом (0,004% травопроста и 0,5% тимолола; фирма-производитель «Алкон», г. Форт-Уорт, США) и Ганфортом (0,03% биматопроста и 0,5% тимолола; фирма-производитель «Аллерган», г. Ирвайн, США). Сопоставление указанных препаратов проводилось на основании результатов уже опубликованных двойных слепых контролируемых клинических исследований (ККИ) III фазы. В обзоре рассматривается способность перечисленных медикаментов снижать ВГД, а также резюмируется профиль побочных действий с учетом фармакологических свойств каждого компонента и наличия/отсутствия консервантов.

Методы

Данная статья основывается на обзоре результатов двойных слепых ККИ с применением четырех ФК простагландина и тимолола: Ксалакома, ДуоТрава, Ганфорта и Таптикома. Основное внимание уделяется сведениям, полученным при использовании указанных комбинаций лекарственных средств; исследования, проведенные с контрольными препаратами, в обзор не включались. Например, значительный интерес представляло установление взаимосвязи между исходными значениями ВГД и их изменениями на фоне лечения. В начале июля 2014 г. проведен поиск в электронной базе данных PubMed по ключевым словам «латанопрост, травопрост, биматопрост, фиксированная комбинация с тимололом». Обязательным условием для включения исследований в обзор являлось наличие периода вымывания лекарственного средства, использовавшегося ранее для снижения ВГД, перед началом лечения комбинированным препаратом. Поэтому исследования с перекрестным дизайном или активной вводной фазой до начала терапии исследуемым препаратом не использовались при сравнении гипотензивных свойств перечисленных ФК. Например, в эту категорию попали несколько исследований с препаратом Ксалаком. Кроме того, в обзор не включали исследования, проведенные с преимущественным участием пациентов азиатского происхождения. Исследования с открытым дизайном или использованием маскирования только для исследователя (односторонние слепые) в обзор не включали по причине потенциального наличия систематической ошибки. Требовалось также учитывать такие факторы, как длительность лечения (она варьировала в исследованиях) и тип конечной точки. Именно поэтому мы сфокусировались на анализе динамики средних значений ВГД (сВГД) спустя 3 мес терапии (это стандартизированная длительность периода наблюдения, которая

используется во многих исследованиях и позволяет достичь четких конечных точек). В дальнейшем оценивалась надежность первичных результатов с учетом всех отобранных для анализ исследований. Следует отметить, что динамику снижения ВГД (мм рт. ст.) определяли, преимущественно используя средние значения этого показателя, приведенные в публикациях, поскольку исходные первоначальные показатели ВГД указывались только в двух исследованиях Таптикома. Таким образом, полученные данные представляют собой приемлемую приблизительную оценку ВГД, а не точные значения.

При анализе безопасности терапии основное внимание уделялось диагностике гиперемии и раздражению глаза (дискомфорт) как наиболее частым побочным эффектам при применении простагландинов. Такие признаки, как усиление пигментации радужки, гиперпигментация кожи, избыточный рост ресниц, не оценивались, поскольку в большинстве исследований длительность лечения составляла ≤3 мес. Распространенность нежелательных явле-

ний (%) оценивали путем суммирования частоты возникновения индивидуальных побочных реакций в определенной категории. Например, субъективные симптомы различных видов дискомфорта (жжение, резь, зуд, ощущение дискомфорта, сухости или инородного тела в глазу) объединяли в одну группу и характеризовали как «раздражение» глаза. В большинстве публикаций нежелательные явления, связанные с приемом лекарственных средств, указывались в таблицах или упоминались в тексте только в том случае, если их распространенность превышала 2%.

Настоящая статья основывается на анализе результатов ранее опубликованных исследований и не содержит данных каких-либо новых исследований с участием людей / лабораторных животных или выполненных любыми другими авторами.

Результаты ВГД

Первичные результаты, под которыми подразумевали динамику изменений сВГД по истечении 3 мес терапии различными ФК простагландина/тимолола по сравнению с исходными сВГД, представлены на рисунке 1 в виде диаграммы рассеяния.

Нижние и верхние границы исходных сВГД фиксировались в исследованиях, проведенных с препаратом ДуоТрав: Hughes и соавт., Schuman и соавт. сообщили, что сВГД составили приблизительно 24 мм рт. ст., а Varnebey и соавт. – около 29 мм рт. ст. Интересен тот факт, что минимальное снижение сВГД зафиксировано в первых двух исследованиях (около 8 мм рт. ст.), максимальное – в третьем исследовании (около 10 мм рт. ст.). Другими словами, исходные сВГД могли повлиять на величину снижения данного показателя в динамике лечения. Фактически выполненный нами регрессионный анализ подтвердил эти данные: в 10 исследованиях ФК простагландин/тимолол отмечена статистически значимая линейная взаимосвязь между исходными сВГД и динамикой снижения ВГД на фоне проводимой терапии. Рассчитав скорректированный коэффициент детерминации для этой регрессии, мы установили, что 96% случаев среднего снижения ВГД объяснялись исключительно вариациями исходных средних значений ВГД. Результаты, полученные в ходе регрессионного анализа, соответствовали ранее опубликованным данным: например, среднее снижение ВГД на 8 мм рт. ст. (32%) прогнозировалось при исходных сВГД, равных 24 мм рт. ст., а среднее снижение на 10 мм рт. ст. (36%) – при исходном сВГД 29 мм рт. ст. Естественно, гетерогенность результатов значительно увеличилась при включении в анализ исследований с различной продолжительностью и разными конечными точками (16 исследований); тем не менее этот дополнительный регрессионный анализ подтвердил надежность полученных нами первичных данных.

Комбинированный анализ двух ККИ III фазы с Таптикомом продемонстрировал подобную линейную взаимосвязь между исходными значениями ВГД и величиной его снижения в динамике лечения (рис. 2).

Необходимо подчеркнуть, что Таптиком обладал превосходной эффективностью в снижении ВГД при

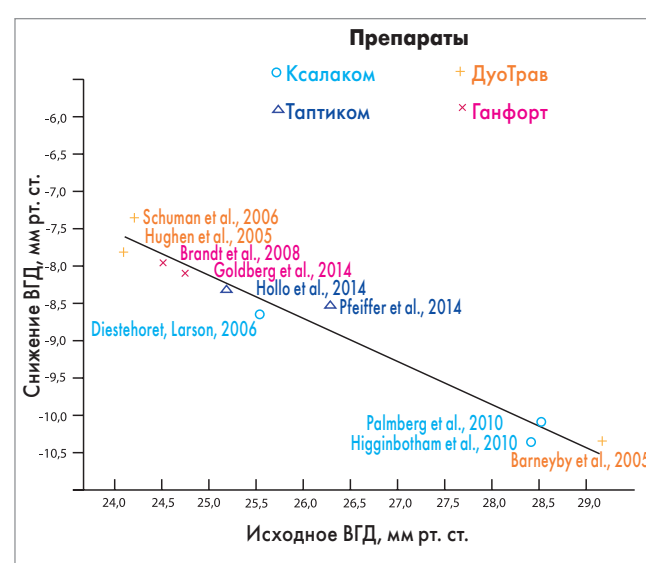


Рис. 1. Диаграмма рассеяния исходных средних значений ВГД vs снижение среднего ВГД спустя 3 мес терапии по результатам двойных слепых рандомизированных исследований препаратов, содержащих фиксированные комбинации

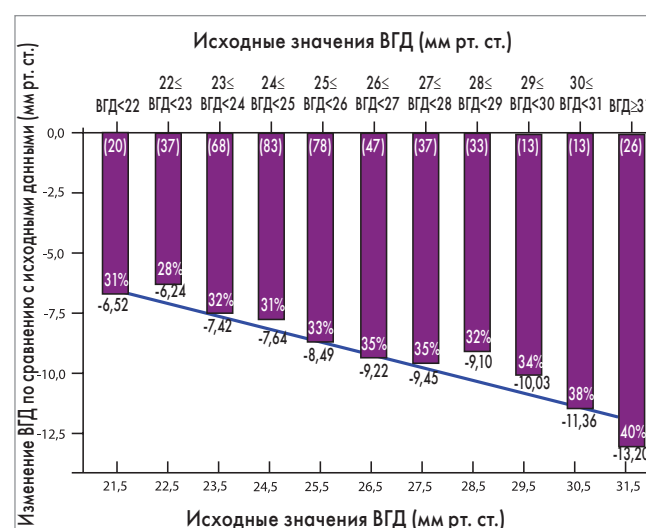


Рис. 2. Динамика изменения ВГД спустя 3 мес лечения Таптикомом

превышении вышеупомянутого диапазона первоначальных значений ВГД: зарегистрировано снижение ВГД до 40% (>13 мм рт. ст.), если исходные сВГД составляли ≥31 мм рт. ст.

Побочные эффекты

Наиболее выраженные отличия использованных ФК заключались в частоте возникновения побочных действий и переносимости лекарственных средств. Наиболее часто гиперемия конъюнктивы возникала при применении препарата Ганфорт: приблизительно у 20-25% пациентов устойчиво развивалась гиперемия. Удивительно, но между препаратами, содержащими консерванты (бензалкония хлорид, БАХ) или без таковых, не было зафиксировано различий в распространенности гиперемии, что подтверждает тем самым неотъемлемое свойство самого биматопроста провоцировать возникновение гиперемии.

Обсуждение

В основу данного обзора легли результаты двойных слепых ККИ III фазы с использованием препаратов, содержащих ФК простагландина/тимолола: Ксалаком, ДуоТрав, Ганфорт и Таптиком. Механизм снижения ВГД аналогичен у всех перечисленных препаратов; тимолол индуцирует снижение продукции водянистой влаги, а усиление ее оттока достигается путем активации рецепторов простаноида FP, вызванной другим компонентом – простагландином. Таким образом, результаты нашего обзора демонстрируют способность перечисленных выше препаратов снижать ВГД у пациентов с ОУГ/ВГД приблизительно на 32-36% при исходных средних значениях этого показателя около 24-29 мм рт. ст.

Регрессионный анализ также подтвердил, что перечисленные четыре ФК можно считать одинаково

эффективными, поскольку различия в величине снижения ВГД четко объясняются вариациями исходных значений этого показателя. Несомненно, наш подход в виде анализа результатов двойных слепых ККИ III фазы в параллельных группах и надлежащим периодом вымывания снижал вероятность систематической ошибки, но в то же время уменьшал спектр доступных исследований и данных, соответствовавших критериям включения.

Наиболее очевидные отличия между комбинированными препаратами заключались в распространенности нежелательных явлений и переносимости лекарственных средств; как правило, применение Таптикома и Ксалакома ассоциировалось с минимальным количеством побочных действий.

Профиль безопасности тимолола хорошо изучен и не изменяется в ФК. Все аналоги простагландинов являются селективными агонистами рецепторов простаноида FP, также как и биматопрост после гидролиза амида. Однако существуют некоторые нюансы, которые могут объяснить выявленные отличия. Ниже мы рассмотрим данный вопрос, а также обсудим роль консервантов.

Предполагается, что возникновение гиперемии провоцируется именно аналогом простагландина; кроме того, доказано, что тимолол не вызывает появления либо индуцирует минимальную гиперемию (раздражение) глаза либо даже уменьшает выраженность гиперемии, вызванной другим компонентом ФК. Вазодилатация, опосредованная воздействием на FP-рецептор, представляет собой достаточно сложный процесс, который может сопровождаться выбросом вторичных медиаторов. Концентрация простагландина/простамида (компонента таких препаратов, как ДуоТрав, Ганфорт и Таптиком) достаточна высока в этих лекарственных средствах (с точки зрения значений ЕС₅₀: 50% концентрации препарата, обеспечивающей

максимально возможный эффект), что может привести к чрезмерной стимуляции FP-рецептора на поверхности глаза и провоцировать частое появление гиперемии по сравнению с Ксалакомом, который содержит менее сильный агонист FP-рецептора – латанопрост. С другой стороны, Таптиком стимулирует EP3-рецепторы, вызывая сужение сосудов и противодействуя тем самым вазодилатации, индуцированной стимуляцией FP-рецепторов. Это объясняет тот факт, что гиперемия на фоне применения Таптикома возникает реже (и она менее выражена), чем при использовании Ганфорта и ДуоТрава.

Выводы

Таким образом, выполненный нами обзор результатов двойных слепых ККИ III фазы с ФК простагландина/тимолола продемонстрировал, что использованные препараты способствуют сопоставимому снижению ВГД приблизительно на 32-36% при не подвергшемся терапии исходном ВГД около 24-29 мм рт. ст.

Дальнейшее рассмотрение результатов исследований с применением Таптикома подтвердило, что более выраженное снижение ВГД ≥40% может быть достигнуто при не подвергшемся терапии исходном ВГД ≥31 мм рт. ст.

Таптиком и Ксалаком вызывают минимальное количество побочных эффектов, при этом Таптиком не содержит консервантов.

Hollo G. et al. Fixed-Dose Combination of Tafluprost and Timolol in the Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: Comparison with Other Fixed-Combination Products, 2014. DOI 10.1007/s12325-014-0151-7

Статья печатается в сокращении.

Перевела с англ. Татьяна Можина



Media.med

Шановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю

«АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ»

16-17 травня 2018 року

Місце проведення конференції

16 травня 2018 року
адреса: м. Київ, вул. Раїси Окіпної, 2,
Конференц-зал "Театральний", Готель "Турист"

17 травня 2018 року
адреса: м. Київ, вул. Автозаводська, 68,
кафедра фізіатрії та пульмонології

Захід внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що проводяться в 2018 році МОЗ і НАМН України» (№ 121)

Організатори:
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Центр Громадського здоров'я МОЗ України
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця МОЗ України,
кафедра фізіатрії та пульмонології

Куратор - Петренко Василь Іванович
Завідувач кафедри фізіатрії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України



Наукова тематика конференції:
1. Нові підходи до діагностики туберкульозу
2. Зміна концепції лікування хворих на туберкульоз: пріоритет амбулаторного лікування
3. Нові режими лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз
4. Ведення випадків поєднаної інфекції ТБ/ВІЛ
5. Робота в осередках туберкульозної інфекції. Відстеження контактів.
6. Молекулярно-епідеміологічні особливості туберкульозної інфекції в Україні

До участі у роботі конференції запрошуються: фізіатри, пульмонологи, лікарі-інфекціоністи, лікарі загальної практики/сімейної медицини, завідувачі та спеціалісти науково-дослідних лабораторій, лікарі станції/відділення швидкої та невідкладної медичної допомоги, терапевти, наукові співробітники кафедр фізіатрії та пульмонології, лікарі-спеціалісти, які надають допомогу хворим на туберкульоз

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів - на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

Шукайте нас в Соціальній мережі  @mediamedconferences

ВІДВІДУВАННЯ БЕЗКОШТОВНЕ - за попередньою реєстрацією!

+38 044 374 50 65 E-mail: info@mediamed.com.ua www.mediamed.com.ua

Media.med

Шановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю

«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДИТЯЧОЇ ГЕПАТОЛОГІЇ»

17-18 травня 2018 року

Місце проведення конференції
м. Київ, вул. П. Майбороди, 8
(Конференц-зала ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»)

Захід внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що проводяться в 2018 році МОЗ і НАМН України» (№ 127)

Організатори:
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Асоціація педіатрів України

Куратор - Березенко Валентина Сергіївна
Завідувач відділення дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», завідувач кафедри педіатрії №1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук



Наукова тематика конференції:
1. Організація надання допомоги дітям з хворобами печінки
2. Епідеміологічні та етіологічні аспекти захворювань печінки у дитячому віці
3. Клініка, діагностика, лікування та профілактика інфекційних та паразитарних захворювань печінки у дітей
4. Клініка, діагностика та лікування аутоімунних захворювань печінки у дітей
5. Спадкові метаболічні захворювання печінки у дітей (клініка, діагностика, лікування)
6. Пігментні гепатози
7. Вроджені та спадкові захворювання печінки, які характеризуються холестазом
8. Медикаментозне ураження печінки у дітей
9. Ураження печінки при соматичній патології у дітей (запальні захворювання кишечника, дифузні захворювання сполучної тканини та ін.)
10. Невідкладні стани в дитячій гепатології
11. Жовчокам'яна хвороба в дитячому віці
12. Нутритивна підтримка дітей з хронічними захворюваннями печінки
13. Сучасні стандарти діагностики та фармакотерапії хвороб печінки у дітей
14. Сучасні можливості діагностики в дитячій гепатології (лабораторні, інструментальні, морфологічні, генетичні та ін.)
15. Хірургічні аспекти в лікуванні захворювань печінки
16. Трансплантація печінки у дітей

До участі у роботі конференції запрошуються: обласні (міські) спеціалісти зі спеціальностей «Дитяча гастроентерологія», «Дитячі інфекційні хвороби», лікарі педіатри та загальної практики сімейної медицини, завідувачі та співробітники педіатричних кафедр та кафедр сімейної медицини вищих навчальних закладів та закладів післядипломної освіти, профільних науково-дослідних установ МОЗ та НАМН України

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів - на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

Шукайте нас в Соціальній мережі  @mediamedconferences

ВІДВІДУВАННЯ БЕЗКОШТОВНЕ - за попередньою реєстрацією!
+38 044 374 50 65 E-mail: info@mediamed.com.ua www.mediamed.com.ua