

Лікування відкритокутової глаукоми й очної гіпертензії за допомогою безконсервантної фіксованої комбінації тафлупросту/тимололу: результати дослідження VISIONARY

Комбінація аналога простагландину та β -блокатора є однією з найбільш широко застосовуваних схем корекції внутрішньоочного тиску (ВОТ) при глаукомі. Метою дослідження VISIONARY був аналіз ефективності та безпеки безконсервантної фіксованої комбінації аналога простагландину тафлупросту та β -блокатора тимололу в пацієнтів із відкритокутовою глаукомою й очною гіпертензією за умови недостатньої дієвості попередньої монотерапії.

Відомо, що підвищений ВОТ є найважливішим фактором ризику розвитку відкритокутової глаукоми [1]. Водночас є переконливі дані, що зниження ВОТ уповільнює прогресування хвороби та подальше порушення полів зору. Отже, цей фактор є критично важливим для збереження зору при глаукомі [1-5].

Основою лікування глаукоми залишаються топічні препарати, що знижують ВОТ [1-5]. Ключовими вимогами до них є не тільки виражена ефективність в зниженні ВОТ, а й зручний режим застосування та добра переносимість, від яких залежить прихильність до терапії.

На жаль, у багатьох випадках монотерапія не забезпечує досягнення цільових показників ВОТ, що змушує застосовувати комбіновану терапію [6]. Однією з найбільш широко застосовуваних схем лікування глаукоми є комбінація аналогів простагландину та блокаторів β -рецепторів (зазвичай тимололу) [6, 8].

Порівняно з використанням окремих препаратів фіксована комбінація дає змогу спростити режим лікування та зменшити кількість щоденних інстиляцій, підвищуючи цим прихильність до лікування [1, 6, 7, 9-11]. Ще однією перевагою фіксованих комбінацій є зменшення загальної кількості консервантів, які потрапляють в око. Показано, що консерванти (зокрема, найвідоміший із них – бензалконію хлорид) можуть погіршувати перебіг захворювань поверхні ока [7, 19-24]. Із цією проблемою стикаються 45-60% пацієнтів із глаукомою, котрі отримують тривале топічне лікування [7, 19-27]. Оптимальним показником є відсутність у топічних препаратах консервантів, що покращує переносимість і підвищує комплаєнс. Фіксована комбінація тафлупросту 0,0015% і тимололу 0,5% була однією з перших безконсервантних фіксованих комбінацій для лікування відкритокутової глаукоми й очної гіпертензії [10, 14-18].

Рандомізовані контрольовані дослідження продемонстрували нижчу частоту гіперемії кон'юнктиви при застосуванні безконсервантної фіксованої комбінації тафлупросту/тимололу порівняно з вільною комбінацією цих лікарських засобів [14, 15]. Нещодавно проведене 24-годинне дослідження також показало, що безконсервантна комбінація тафлупросту/тимололу асоціюється з менш частою та менш вираженою гіперемією порівняно з лікуванням монопрепаратом латанопросту, що містить консервант [10].

Рандомізовані проспективні контрольовані дослідження залишаються золотим стандартом оцінки ефективності та безпеки лікарських засобів. Однак унаслідок достатньо жорстких критеріїв включення та виключення в таких дослідженнях повний спектр можливих клінічних випадків, які трапляються в повсякденній практиці, не може бути вивченим. Обсерваційні дослідження можуть надати додаткову інформацію про ефективність і переносимість препаратів у реальному житті, адже зазвичай охоплюють і пацієнтів із супутніми

захворюваннями, що є критеріями виключення в більшості рандомізованих проспективних клінічних досліджень. Зокрема, топічну терапію глаукоми застосовують у пацієнтів із захворюваннями очної поверхні. Крім того, спостережні дослідження відображають реальний досвід переведення пацієнтів з одних ліків на інші без т. зв. періоду вимивання (washout).

У цій статті розглянуто спостережне дослідження VISIONARY, під час якого було проведено оцінку ефективності та переносимості безконсервантної фіксованої комбінації тафлупросту/тимололу при відкритокутовій глаукомі й очній гіпертензії в умовах реальної клінічної практики.

Методи

Дані для 6-місячного спостережного багатоцентрового європейського проспективного клінічного дослідження були зібрані під час звичайних візитів пацієнтів у період із 10 квітня 2017 року по 9 січня 2019 року в 66 офтальмологічних клініках Австрії, Данії, Угорщини, Ірландії, Італії,

Латвії, Нідерландів, Норвегії, Росії, Іспанії, Швеції та Великої Британії.

До дослідження було залучено дорослих пацієнтів із діагнозом відкритокутової глаукоми чи очної гіпертензії, котрі раніше отримували монотерапію аналогами простагландинів або β -блокаторами, з недостатнім контролем ВОТ та/або незадовільною переносимістю цих препаратів.

Критеріями виключення були офтальмологічна операція менш ніж за 6 міс до включення в дослідження, попереднє використання безконсервантної фіксованої комбінації тафлупросту/тимололу, вагітність або годування груддю під час скринінгового візиту, протипоказання до застосування досліджуваного препарату.

Вихідні показники реєстрували протягом 7 днів до зміни терапії на комбінацію тафлупросту/тимололу. Досліджуваний препарат пацієнти застосовували протягом 6 міс по одній краплі щодня вранці чи ввечері.

Результати

Усього було обстежено 721 пацієнта, з яких 713 призначили тафлупрост/тимолол. До аналізу долучили дані 577 учасників, які відвідали лікаря через 6 міс лікування.

Середній вік пацієнтів – 67,8 року (діапазон – 23,7-96,1 року); 59,6% кінцевої вибірки становили жінки.

Найчастішими діагнозами, щодо яких застосовувалося досліджуване лікування, були первинна відкритокутова глаукома (73,7%), очна гіпертензія (19,1%), псевдоексfolіативна глаукома (3,3%) та глаукома нормального тиску (2,3%).

Більшість пацієнтів (72,1%) попередньо приймали аналог простагландину, решта (27,9%) – блокатори β -рецепторів (тимолол).

Середні початкові показники: ВОТ – 21,55 мм рт. ст., оцінка тесту CFS (фарбування рогівки флюоресцеїном) – 0,76, найкраща коригована гострота зору – 0,9.

Первинною кінцевою точкою дослідження була абсолютна зміна середнього показника ВОТ через 6 міс. Середній ВОТ на 6-му місяці становив 15,8 мм рт. ст.; відповідно, зниження від початкового рівня становило 5,7 мм рт. ст. (на 24,9%). Ця різниця виявилася статистично значущою ($p < 0,0001$). Отже, первинна кінцева точка була досягнута. Також достовірними були зміни середнього ВОТ на кожному проміжному візиті (рис. 1).

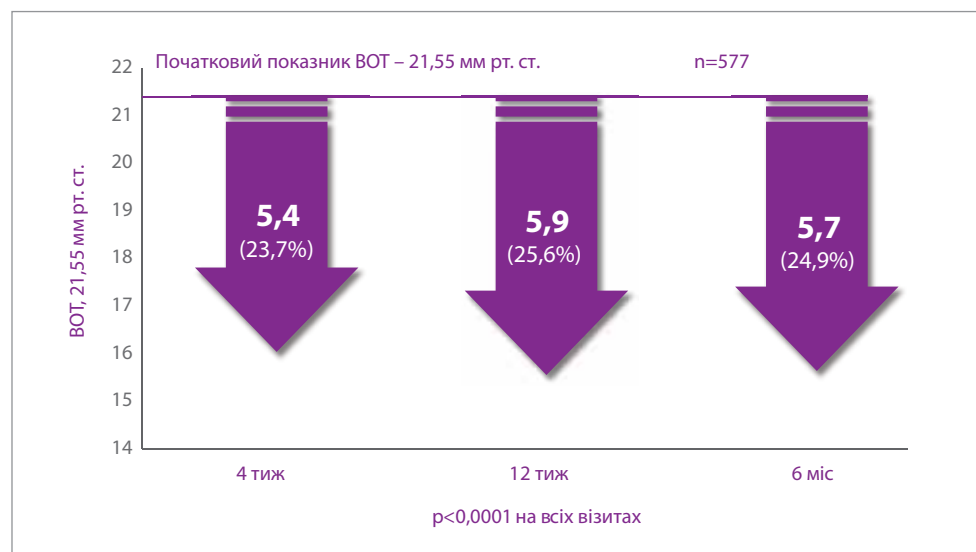


Рис. 1. Зниження ВОТ на тлі терапії фіксованою комбінацією тафлупросту/тимололу

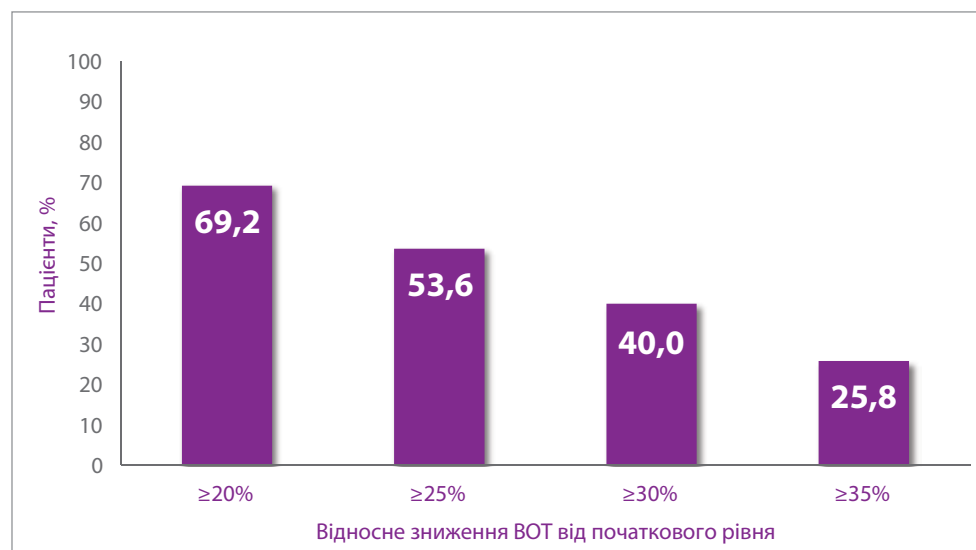


Рис. 2. Частка пацієнтів, які відповідали на лікування

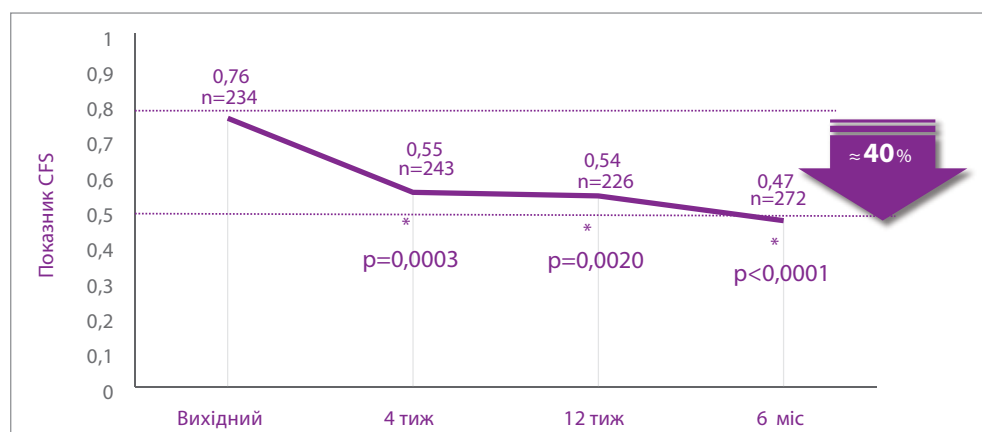


Рис. 3. Зменшення вираженості ураження рогівки в тесті CFS

Зниження ВОТ принаймні на 20% через 6 міс лікування досягли 69,2% пацієнтів, на $\geq 25\%$ – 53,6%, на $\geq 30\%$ – 40,0%, на $\geq 35\%$ – 25,8% учасників (рис. 2).

Із 577 пацієнтів, яких було включено до аналізу, 469 осіб (81,3%) були переведені на лікування комбінацією тафлупросту/тимололу через неконтрольований ВОТ, а 106 (18,4%) – через погану переносимість попереднього гіпотензивного лікування (незалежно від успішності контролю ВОТ). Через 6 міс середнє відносне зниження ВОТ становило 26,6% у підгрупі з недостатнім контролем ВОТ і 19,6% у підгрупі з незадовільною переносимістю попередньої терапії (p<0,001).

Ще один підгруповий аналіз показав, що зниження ВОТ у пацієнтів, які раніше отримували блокатори β -рецепторів, було дещо більшим, ніж у тих, які застосовували монотерапію аналогами простагландинів (28,5% vs 23,6%), при порівняльному початковому показнику ВОТ у цих підгрупах 21,4 та 21,9 мм рт. ст. відповідно.

Цікаво, що не було суттєвої різниці в середньому зниженні ВОТ між тими, хто приймав досліджуваний препарат уранці чи ввечері (5,50 vs 5,67 мм рт. ст.). Також статистично значущих відмінностей не зафіксовано в підгрупах із різними діагнозами.

Щодо тесту CFS, який оцінює ступінь ураження рогівки, його показник був зменшений під час усіх контрольних візитів на тлі терапії комбінацією тафлупросту/тимололу (рис. 3). Середній показник CFS на 6-му місяці становив 0,47, тобто на 0,29 менше порівняно з початковим значенням (p<0,0001). Також було виявлено статистично значуще зниження гіперемії кон'юнктиви на 4-му, 12-му тижнях і 6-му місяці (p<0,0001 для кожного дослідного візиту). Найвиразніше покращення спостерігали в пацієнтів,

які раніше отримували біматопрост і травопрост.

На 6-му місяці повідомлялося про статистично значуще зменшення вираженості таких суб'єктивних симптомів, як сухість очей, подразнення, свербіж і відчуття чужорідного тіла (p<0,001 для кожної категорії). Зміни вираженості болю в очах на 6-му місяці не досягли достовірного рівня (p=0,058).

На підставі клінічного обстеження більшість дослідників (84,7%) оцінили контроль ВОТ на тлі лікування комбінацією тафлупросту/тимололу як ефективніший, ніж за допомогою попереднього лікування (рис. 4). Зі свого боку, більшість пацієнтів повідомили, що переносимість безконсервантної комбінації тафлупросту/тимололу була доброю чи дуже доброю на 4-му тижні (87,9%), 12-му тижні (92,4%) та 6-му місяці терапії (91,4%).

Загалом 98 пацієнтів (17%) припинили лікування комбінацією тафлупросту/тимололу протягом 6-місячного періоду дослідження. Серед встановлених причин відмови від терапії були недостатній контроль ВОТ у 2 пацієнтів, незадовільна локальна переносимість у 12, поганий комплаєнс у 4. Тринадцять учасників дослідження наводили інші причини. Слід зауважити, що це спостережене дослідження, тому порівняно багато учасників залишили його, не повідомляючи лікарям причини дострокового припинення терапії.

Серед 577 осіб, залучених до аналізу безпеки, було зареєстровано 129 випадків небажаних явищ (17,2%) протягом 6-місячного періоду дослідження. Більшість із них (94,6%) виявилися несерйозними. Лише 69 (53,5%) вважалися пов'язаними з лікуванням. Один серйозний випадок мав алергічну природу (астматичний статус). Переважна більшість небажаних явищ зникла чи суттєво

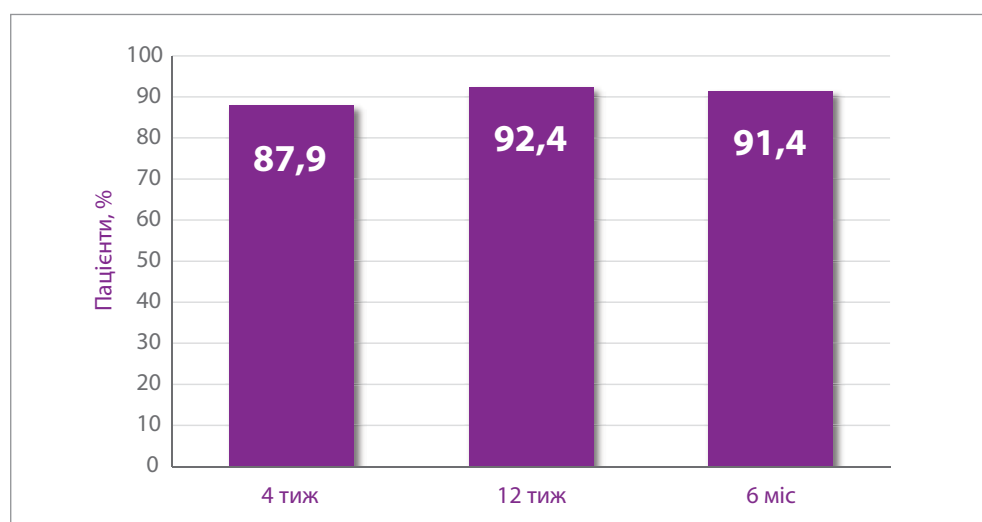


Рис. 4. Оцінка переносимості лікування пацієнтами «добре» та «дуже добре»

ДОВІДКА «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку представлений безконсервантний комбінований препарат тафлупросту/тимололу під назвою Таптіком.

Сьогодні саме комбінацію аналогів простагландинів і β -блокаторів вважають однією з найефективніших схем лікування глаукоми, адже це поєднання двох лікарських засобів із різним механізмом дії на гідродинаміку ока. Тафлупрост (як й інші аналоги простагландину) покращує увеосклеральний відтік водянистої вологи ока в ділянках дренажної зони та міжклітинних проміжків циліарного тіла. Тимолол є неселективним β -блокатором. Він блокує β_2 -адренорецептори в епітелії циліарного тіла, пригнічуючи цим продукцію водянистої вологи.

зменшилася до завершення терапії без переривання лікування (71,3%).

Дослідники зазначають, що отримані результати не можуть бути екстрапольованими на хворих із закритокутовою глаукомою та дітей, оскільки учасниками були лише дорослі пацієнти з відкритокутовою глаукомою й очною гіпертензією.

Висновки

У масштабному багатоцентровому спостережному дослідженні безконсервантна фіксована комбінація тафлупросту/тимололу продемонструвала статистично та клінічно значуще зниження ВОТ у пацієнтів із відкритокутовою глаукомою й очною гіпертензією, щодо яких не було досягнуто контролю захворювання за допомогою монотерапії блокаторами β -рецепторів або аналогами

простагландинів та/або спостерігалася незадовільна попередня переносимість лікування. Зниження ВОТ до цільового рівня було зафіксовано вже через 4 тиж терапії, а надалі ефективність комбінації тафлупросту/тимололу зберігалася протягом усього 6-місячного періоду дослідження. Вираженість більшості клінічних ознак і суб'єктивних очних симптомів значно зменшилася порівняно з попереднім лікуванням. Загалом лікування безконсервантною фіксованою комбінацією тафлупросту/тимололу добре переносилося пацієнтами.

Список літератури знаходиться в редакції.

Oddone F. et al. Treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension with preservative-free tafluprost/timolol fixed-dose combination therapy: the VISIONARY study. Adv. Ther. 2020 Feb 18.

Переклад з англ. В'ячеслав Килимчук



ТАПТІКОМ®
(15 мкг/мл тафлупросту + 5 мкг/мл тимололу малеату краплі очні)

**ПОТУЖНИЙ ЗАСІБ,
ЩО НЕ МІСТИТЬ КОНСЕРВАНТІВ,
ДЛЯ ДОВГОТРИВАЛОГО
ЗАСТОСУВАННЯ**

- Потужне зниження ВОТ на 28-40%^{1,4}
- Додаткове зниження ВОТ при переключенні пацієнтів з іншої терапії^{2,4}
- Низький ризик виникнення гіперемії ока й інших супутніх небажаних явищ^{3,4}

Довгострокове лікування — Таптіком®

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТАПТІКОМ® (TAPTICOM®)

Склад: діюча речовина: тафлупрост, тимолол; 1 мл краплів очних містить 0,015 мг тафлупросту та 5 мг тимололу, що відповідає 6,84 мг тимололу малеату. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються в офтальмології. Препарати проти глаукоми та міотичні засоби. Код АТХ S01E D51. **Клінічні характеристики. Показання.** Зниження внутрішньочесного тиску (ВОТ) у дорослих пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією, які недостатньо реагують на місцеву монотерапію бета-блокаторами або аналогами простагландинів і потребують комбінованої терапії та/або показане застосування очних краплів, що не містять консервантів. **Протипоказання.** Алергічні реакції на діючі речовини або на будь-який із допоміжних компонентів препарату. Подразнення дихальних шляхів, а також бронхіальна астма або бронхіальна астма в анамнезі, тяжке хронічне обструктивне захворювання легень. Синусова брадикардія, синдром слабкості синусового вузла, а також синоатриальна блокада, атріовентрикулярна блокада другого або третього ступеня, що не контролюється кардіостимулятором, виражена серцева недостатність або кардіогенний шок. **Спосіб застосування та дози.** Дози. Рекомендованою терапією є закапування 1 краплі очної в кон'юнктивальний мішок ураженого ока (очей) один раз на день. У разі пропуску дози лікування слід продовжувати наступною дозою, як заплановано. Доза не повинна перевищувати однієї краплі у уражене око (очі) 1 раз на добу. **Спосіб застосування.** Офтальмологічне використання. Щоб знизити ризик потенційної шкіри локві, пацієнти повинні витерти надлишкову рідину зі шкіри. При слизно-носовій оклюзії або закритті носових прохідних протягом 2-х хвилин системна абсорбція зменшується. Це може призвести в результаті до зменшення системних побічних ефектів і збільшення місцевої активності. Якщо призначено більш, ніж один офтальмологічний лікарський засіб, інтервал між закапуваннями кожного з цих препаратів повинен становити щонайменше 5 хвилин. **Побічні реакції.** У клінічних дослідженнях понад 484 пацієнти проходили лікування препаратом Таптіком®. Найчастішою побічною реакцією, пов'язаною з лікуванням, про яку повідомлялося, була кон'юнктивальна/очна гіперемія. Вона виникала приблизно у 7% пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях; у більшості випадків вона була легкою та у 1,2% пацієнтів була пов'язана з припиненням лікування. **Термін придатності.** 3 роки. Після відкриття пакета з фольги зберігати 28 діб. Після одноразового використання тюбик-крапельницю слід викинути разом із залишком краплів очних. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 до 8 °C (в холодильнику) в оригінальній упаковці. **Після відкриття пакета з фольги зберігати при температурі не вище 25 °C в захищеному від світла місці.** Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 0,3 мл у тюбик-крапельницю. По 10 тюбиків-крапельниць у пакеті. По 3 пакети (по 10 тюбиків-крапельниць) у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Laboratoire Unither. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Зі де ла Гіри, 50211 Кутанс Седекс, Франція/ZI de la Guerie, 50211 Coutances Cedex, France. **Р.П.** № UA/15538/01/01 від 10.11.2016.

Цей матеріал не є рекламою лікарського засобу, містить виключно наукову та медичну довідкову інформацію, призначений для персонального використання і/або надано за запитом. Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого у цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції виробника щодо застосування препарату. SANTEN не рекомендує застосовувати продукти з метою, як відзначається від тих, які описані в інструкції по застосуванню цієї продукції. Справжній матеріал призначений лише для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і для друку в спеціалізованих медичних журналах. Витовлений: серпень 2018. Дієсний по серпень 2020.

Представництво «Сантен Ой» в Україні: м Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корпус 7-В, офіс 15. Тел.: +38 044 200 68 85.

1. Holló G. et al. Adv Ther 2014; 31: 932-944. 2. Pfeiffer N. et al. Adv Ther 2014; 31: 1228-1246. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Таптіком®. 4. Oddone F, Tanga L, Köthy P. et al. Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension with Preservative-Free Tafluprost/Timolol Fixed-Dose Combination Therapy: The VISIONARY Study. Adv Ther (2020). <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01239-8>

PP-TAPTICOM-UA-0003