

# Изучение влияния тафлупроста на гидродинамику глаза у пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы

И.Р. Газизова<sup>1</sup>, И.Ю. Тихомирова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский учебный центр повышения квалификации и переподготовки медицинских работников

<sup>2</sup> Специализированный консультативно-диагностический центр клиники ГБОУ ВПО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, Уфа

## РЕЗЮМЕ

**Цель:** изучить влияние тафлупроста на гидродинамику глаза у пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы.

**Материал и методы:** в исследовании участвовали пациенты с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) I и II стадий в возрасте от 59 до 74 лет. До включения в исследование все они находились на монотерапии латанопростом. Все пациенты были поделены на 3 группы: I группа — пациенты, получавшие латанопрост 0,005%; II группа — пациенты, получавшие тафлупрост 0,0015%; III группа — пациенты, получавшие фиксированную комбинацию (ФК) тафлупроста 0,0015% и тимолола 0,5% (Таптиком®). Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование и электронографию (ЭТГ) (GlauTest-60). Оценивали коэффициент легкости оттока (С) камерной влаги, минутный объем (F) водянистой влаги, истинный уровень ВГД ( $P_0$ ) и коэффициент Беккера (КБ). На последующих 2 визитах (через 1 мес. и 3 мес.) пациентам проводили только ЭТГ. Статистическая обработка проводилась при помощи непараметрических методов исследования для зависимых групп.

**Результаты:** через 1 мес. и 3 мес. лечения в группе с тафлупростом наблюдалось в среднем на 0,9 мм рт. ст. большее снижение  $P_0$  по сравнению с группой с латанопростом ( $p > 0,05$ ). Применение ФК тафлупрост/тимолол у пациентов с некомпенсированной глаукомой приводило к выраженному снижению  $P_0$  более чем на 34% от исходного ( $p < 0,05$ ). При изучении влияния препаратов на коэффициент С у пациентов с глаукомой выявили значимое увеличение его у пациентов всех групп, но в большей степени — в группах с тафлупростом и ФК тафлупрост/тимолол. По результатам анализа данных F показано, что ни латанопрост, ни тафлупрост не оказывают влияния на этот показатель. ФК тафлупрост/тимолол значимо снижает коэффициент F. В результате исследования выявили, что все препараты достоверно снижают КБ, и его значения становятся сравнимыми с нормальными цифрами в популяции. Глазные капли, не содержащие бензалкония хлорид (БАХ), характеризуются лучшей переносимостью, что может способствовать лучшему соблюдению назначений пациентами при длительной терапии глаукомы.

**Вывод:** выявлена высокая эффективность изучаемых препаратов с некоторыми несомненными преимуществами лекарственного средства без консерванта.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, гидродинамика, тонография, коэффициент легкости оттока, тафлупрост, латанопрост, фиксированная комбинация тафлупрост/тимолол (Таптиком®).

**Для цитирования:** Газизова И.Р., Тихомирова И.Ю. Изучение влияния тафлупроста на гидродинамику глаза у пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 3. С. 161–164.

## ABSTRACT

**A study of the effect of tafluprost on eye hydrodynamics in patients with initial and advanced stages of glaucoma**

Gazizova I.R.<sup>1</sup>, Tikhomirova I.Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg Training Center for Advanced Training and Retraining of Medical Professionals

<sup>2</sup> Specialized Consultative and Diagnostic Center of the Clinic of the Bashkir State Medical University, Ufa

**Aim:** To study the effect of tafluprost on eye hydrodynamics in patients with initial and advanced stages of glaucoma.

**Patients and Methods.** Patients with primary open angle glaucoma at initial and advanced stages aged from 59 to 74 years. Before entering the study, all patients were on monotherapy with latanoprost. All patients were divided into 3 groups: I group of patients received latanoprost 0.005%; II group of patients received tafluprost 0.0015%; III group of patients received a fixed combination of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% [Taptiqom®]. All patients underwent standard ophthalmologic examination and electro-tonography (GlauTest-60). The coefficient of ease of chamber moisture outflow (C), the minute volume (F) of aqueous humor, the true level of IOP ( $P_0$ ), and the Becker coefficient (KB) were estimated. At the next 2 visits (after 1 month and after 3 months), only electro-tonography was administered to patients. Statistical processing was carried out using nonparametric research methods for dependent groups.

**Results.** After 1 month and after 3 months of treatment, in the group with tafluprost, a greater decrease in  $P_0$  was observed on average 0.9 mm Hg compared with the group with latanoprost. The use of a fixed combination tafluprost/timolol in patients with uncompensated glaucoma results in a pronounced decrease in  $P_0$  by more than 34% of the original. When studying the effect of drugs on the coefficient C in patients with glaucoma a significant increase of C was found in patients of all groups, but it was higher in groups with tafluprost and a fixed combination tafluprost/timolol. Based on the analysis of the F data, it is shown that neither latanoprost nor tafluprost affects this indicator. The fixed combination of tafluprost/timolol significantly reduces the coefficient F. As a result of the study, the obtained data revealed that all drugs significantly reduce KB and its values become comparable with normal figures in the population. Eye drops without preservative are better tolerated, which may contribute to better treatment compliance of the patients during the prolonged therapy of glaucoma.

**Conclusion.** We have shown a high efficacy of the investigational drugs with some advantages of the unpreserved drug.

**Key words:** primary open-angle glaucoma, hydrodynamics, tonography, ease of outflow, tafluprost, latanoprost, fixed combination of tafluprost/timolol [Taptiqom<sup>®</sup>].

**For citation:** Gazizova I.R., Tikhomirova I.Yu. A study of the effect of tafluprost on eye hydrodynamics in patients with initial and advanced stages of glaucoma // *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2017. № 3. P. 161–164.

**П**роблема ПОУГ считается одной из приоритетных в силу своей высокой медико-социальной значимости. Глаукоматологи всего мира сходятся во мнении, что основной целью терапии является достижение уровня целевого давления. От этого во многом зависит возможность контролировать скорость и время прогрессирования глаукомного процесса. Поэтому в традиционном алгоритме комплексного лечения первичной глаукомы местным гипотензивным препаратам придается первостепенное значение. В течение последних 20 лет активно используются аналоги простагландинов, особенность которых — воздействовать на отток внутриглазной жидкости (ВГЖ) по увеосклеральному пути [1, 2]. Широкое применение простагландинов при глаукоме связано с их достаточным и стабильным гипотензивным эффектом, удобным режимом инстилляций, небольшим количеством противопоказаний, малым числом системных побочных реакций.

Пожизненное назначение таких капель неминуемо приводит к кумуляции токсического воздействия консервантов на глазную поверхность, особенно с уже имеющимися симптомами «сухого глаза» у возрастных пациентов [3]. К числу осложнений от капель, содержащих БАХ, относятся явления нестабильности слезной пленки, апоптоз клеток эпителия роговицы и конъюнктивы, усиленная осмолярность слезы и дисфункция мейбомиевых желез. Все эти состояния неблагоприятно влияют на качество жизни пациентов, резко снижают приверженность лечению и косвенно ухудшают его результаты. В клинической практике появился препарат Тафлотан<sup>®</sup> (тафлупрост) — аналог простагландинов без консерванта в форме юнит-дозы. По результатам многочисленных исследований авторы показали, что препарат не только эффективно и стабильно снижает уровень ВГД, но и не вызывает повреждения тканей передней поверхности глаза, в связи с чем повышается и комплаентность больных глаукомой. Тафлупрост представляет собой пролекарство активного вещества, кислоты тафлупроста, структурного и функционального аналога простагландина F2 (PGF 2 $\alpha$ ). Будучи селективным агонистом рецептора простагландина F2, он увеличивает увеосклеральный отток ВГЖ и тем самым снижает уровень ВГД [1].

Путем применения тонографии — метода изучения гидродинамики глаза с целью оценки результатов проводимого лечения, позволяющего получить количественные характеристики оттока ВГЖ из глаза [4], возможно сравнительное изучение данного показателя у пациентов, применяющих тафлупрост, и пациентов, применяющих другой аналог простагландина, содержащий консервант.

**Цель:** изучить влияние тафлупроста на гидродинамику глаза у пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы.

#### Материал и методы

Дизайн исследования: пациенты с ПОУГ начальной и развитой стадий (критериями исключения служили ранее

проведенные вмешательства с применением лазерных и хирургических методов лечения глаукомы). Возраст пациентов — от 59 до 74 лет (табл. 1). До включения в исследование все пациенты находились на монотерапии латанопростом в режиме 1 раз на ночь. ТонOMETрический уровень ВГД у больных на момент включения в исследование был компенсирован согласно стадии заболевания (для пациентов с начальной стадией ПОУГ — 22 $\pm$ 1 мм рт. ст.; с развитой стадией — 20 $\pm$ 1,5 мм рт. ст.). Включение пациентов в исследование и их перевод на сравнивавшиеся препараты производились после предшествующего «периода отмычки», во время которого они не получали никакого гипотензивного лечения в течение 2 нед. (для определения биоэквивалентности всех препаратов «период отмычки» должен составлять не менее шести периодов полувыведения. После 2-недельного периода без инстилляций гипотензивных препаратов уровень ВГД у всех пациентов повысился и составил в среднем Pt 28 $\pm$ 1,5 мм рт. ст. У 4 больных с развитой стадией глаукомы после 2 нед. перерыва уровень ВГД резко повысился — в среднем до Pt 32 $\pm$ 2 мм рт. ст., что послужило поводом назначить им ФК тафлупроста и тимолола. Причинами перевода пациентов на бесконсервантную гипотензивную терапию глаукомы послужили жалобы пациентов на сухость в глазах, покраснение и слезотечение при выходе на улицу, чувствительность к внешним факторам. Части больных глаукомой терапия латанопростом была возобновлена для сравнения влияния на гидродинамические параметры глаза тафлупроста и другого препарата простагландинового ряда. Таким образом, все пациенты были поделены на 3 группы:

I группа — пациенты, получавшие латанопрост 0,005%;

II группа — пациенты, получавшие тафлупрост 0,0015%;

III группа — пациенты, получавшие ФК тафлупроста 0,0015% и тимолола 0,5% (Таптиком<sup>®</sup>) без консерванта в юнит-дозе.

Все пациенты прошли стандартное офтальмологическое обследование. Также им дополнительно проводили комплексное обследование по поводу глаукомы (автоматическая пневмотонометрия, автоматическая рефрактометрия, визометрия, статическая компьютерная периметрия с использованием теста 24-2, биомикроскопия, гониоскопия, офтальмоскопия с использованием высокодиоптрийных линз, оптическая когерентная томография диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки, ЭТГ на стандартизованном электронном офтальмотонографе

**Таблица 1. Распределение пациентов по стадиям глаукомы и группам лечения**

Стадия	Количество пациентов (количество глаз)		
	I группа	II группа	III группа
Начальная	12 (21)	11 (20)	—
Развитая	9 (15)	7 (11)	4 (8)
Итого	21 (36)	18 (31)	4 (8)

GlauTest-60 по стандартной методике). Оценивали коэффициент легкости оттока (С) камерной влаги, минутный объем (F) водянистой влаги, истинный уровень ВГД ( $P_0$ ) и коэффициент Беккера (КБ).

На последующих 2 визитах (через 1 мес. и 3 мес.) пациентам проводили ЭТГ, активный опрос на наличие жалоб на сухость в глазах, покраснение и слезотечение при выходе на улицу, чувствительность к внешним факторам и анализ полученных результатов.

Статистическая обработка проводилась при помощи непараметрических методов исследования для зависимых групп (коэффициент Стьюдента, уровень значимости  $p < 0,05$ ). Данные описательной статистики представлены в виде  $M \pm SD$ .

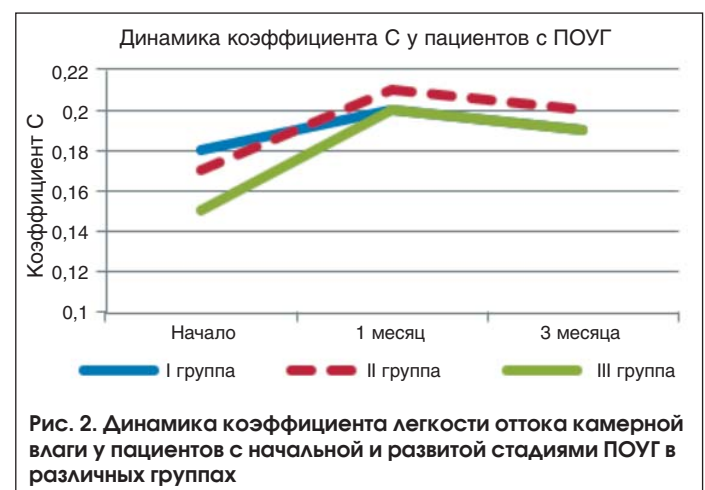
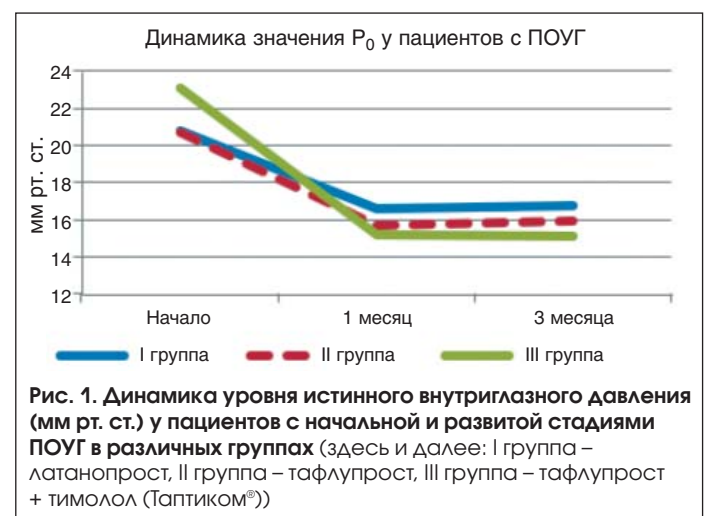
### Результаты и обсуждение

При первичном осмотре (до включения в исследование) пациентов всех групп опрашивали на наличие жалоб, связанных с возможным повреждением глазной поверхности. Было выявлено, что все обследуемые предъявляли в той или иной степени жалобы на незначительное покраснение глаз, сухость в глазах, слезотечение на улице и чувствительность к внешним факторам. Через 1 мес. после нашего наблюдения у пациентов I группы данные жалобы сохранялись; пациенты II и III групп, получавшие гипотензивные капли без консервантов, отмечали улучшение состояния глазной поверхности и в меньшей степени предъявляли жалобы на покраснение и сухость. Через 3 мес. применения бесконсервантной терапии пациенты также отмечали, что инстиллярия капель не вызывала у них никакого дискомфорта и жжения. Таким образом, глазные капли без БАХ характеризуются лучшей переносимостью, что может способствовать лучшему соблюдению пациентами назначений при длительной терапии глаукомы [1, 3].

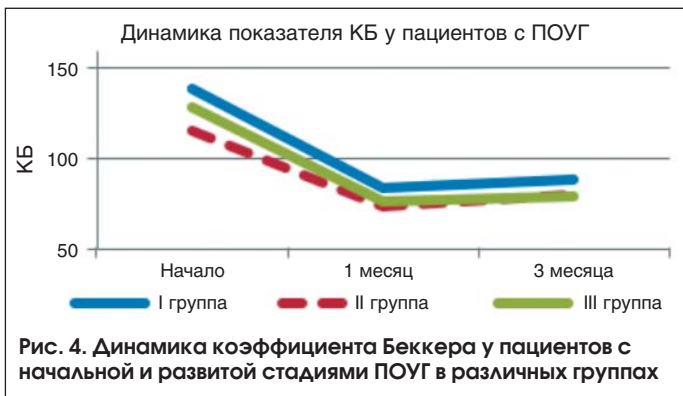
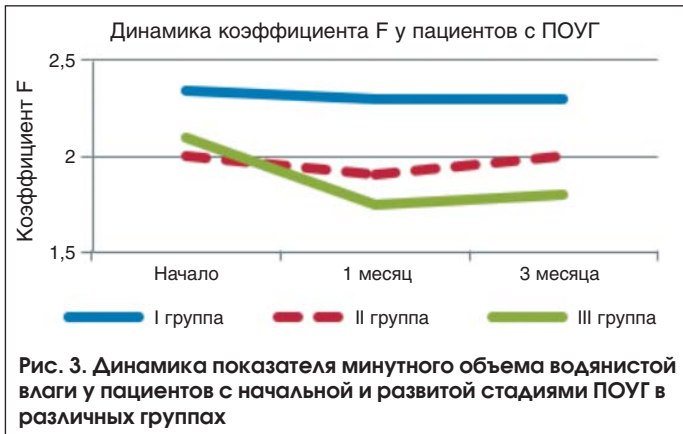
В группах сравнения во время включения пациентов в исследование, после «периода отмывки», когда они не получали гипотензивного лечения, уровень ВГД незначительно повысился (рис. 1). Значение истинного уровня ВГД ( $P_0$ ) в I и II группах у пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы было в пределах  $20,8 \pm 1,3$  и  $20,7 \pm 1,4$  мм рт. ст. соответственно. В III группе пациентов с развитой стадией ПОУГ значение  $P_0$  составило  $23,1 \pm 2,2$  мм рт. ст. Через 1 мес. применения в качестве монотерапии препаратов простагландинового ряда уровень  $P_0$  снизился как в I группе, так и во II группе. Однако в группе с тафлупростом уровень истинного ВГД снизился в большей степени – на 0,9 мм рт. ст., в сравнении с группой получавших латанопрост. В группе с ФК тафлупрост/тимолол значение  $P_0$  снизилось в среднем на 34,1% от исходных цифр, что позволило в III группе добиться рекомендованного уровня ВГД для соответствующей стадии заболевания. Через 3 мес. наблюдения регистрировали стабильный уровень ВГД во всех группах. Отдельно было отмечено, что в III группе наблюдалась тенденция к снижению показателя  $P_0$ .

Необходимо отметить, что у пациентов данной группы изначально был высокий уровень ВГД. Через 1 мес. и 3 мес. лечения в группе с тафлупростом наблюдалось в среднем на 0,9 мм рт. ст. большее снижение ВГД по сравнению с группой с латанопростом. Применение ФК тафлупрост/тимолол (Тапстиком®) у пациентов с некомпенсированной глаукомой приводит к выраженному снижению уровня истинного ВГД более чем на 34% от исходного.

У пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы значения коэффициента С находились в пределах, указанных на рисунке 2. Через 1 мес. после назначения исследуемых препаратов во всех группах наблюдалось увеличение коэффициента С. Однако в группе пациентов с глаукомой, получавших тафлупрост, данный параметр увеличился на 0,04, в группе с латанопростом – на 0,02. Необходимо отметить, что данная разница достоверна только по отношению к значениям до начала исследования препаратов в своих группах ( $p < 0,05$ ). В III группе с ФК тафлупрост/тимолол прирост коэффициента С ВГЖ был самым значимым и отличался от начального на 0,05. Через 3 мес. наблюдалась некоторая тенденция к снижению показателя С, однако значения были сравнимо выше, чем до включения пациентов в исследование. В группе с тафлупростом значения показателя С ВГЖ находились в пределах нормальных значений и отличались от исходного на 0,03. В то же время в группе с латанопростом разница с начальными значениями составила в среднем 0,01. Закономерно и снижение коэффициента С в группе с ФК тафлупрост/тимолол. Со временем снижение продукции ВГЖ за счет тимолола ( $\beta$ -блокатор), входящего в состав Тапстиком®, приводит к недостаточной гидродинамике внутри камер глаза. Это подтверждается и другими авторами при исследовании ФК простагландинов и тимолола [5, 6]. Таким образом, изучение влияния препаратов на коэффициент С ВГЖ у пациентов с глаукомой показало значимое увеличение его у пациентов всех групп, но в большей степени – у пациентов с тафлотаном и ФК тафлупрост/тимолол.







Результаты исследования влияния изучаемых препаратов на коэффициент F в динамике у пациентов с глаукомой представлены на рисунке 3. Как и ожидалось, препараты простагландинового ряда (в группах I и II) мало влияют на данный показатель, поскольку они увеличивают увеосклеральный отток ВГЖ. По-другому выглядят результаты применения ФК тафлупрост/тимолол. Через 1 мес. применения мы наблюдали значительное снижение коэффициента F ( $p < 0,05$ ). Данный уровень поддерживался и на протяжении 3 мес. наблюдения. Несомненно, этот факт положительно характеризует ФК тафлупрост/тимолол. У пациентов III группы с некомпенсированным уровнем ВГД мы наблюдали двойной механизм воздействия на гидродинамические показатели глаза (увеличение коэффициента C и уменьшение продукции ВГЖ). Таким образом, ни латанопрост, ни тафлупрост не оказывают влияния на показатель F. ФК тафлупрост/тимолол значительно снижает данный показатель.

Динамика изменения коэффициента, определяющего баланс между продукцией и оттоком камерной влаги (КБ), у пациентов 3-х групп представлена на рисунке 4. В результате исследования выявлено, что все препараты достоверно снижают КБ, и его значения становятся сравнимыми с нормальными цифрами в популяции. В большей степени это связано со значимым влиянием всех препаратов на увеличение оттока камерной влаги из глаза по увеосклеральному пути.

Мы провели исследование влияния тафлупроста на гидродинамические показатели глаз пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы в сравнении с другими

препаратами простагландинового ряда в монотерапии и в виде ФК и выявили высокую эффективность изучаемых препаратов с некоторыми несомненными преимуществами лекарственного средства без консерванта.

#### Выводы:

1. Через 1 мес. и 3 мес. лечения в группе с тафлупростом наблюдалось в среднем на 0,9 мм рт. ст. большее снижение уровня истинного ВГД ( $P_0$ ) по сравнению с группой с латанопростом. Применение ФК тафлупрост/тимолол (Тапстиком®) у пациентов с некомпенсированной глаукомой приводит к выраженному снижению уровня истинного ВГД ( $P_0$ ) более чем на 34% от исходного.

2. При изучении влияния препаратов на коэффициент легкости оттока (C) ВГЖ у пациентов с глаукомой выявили значимое увеличение его у пациентов всех групп, но в большей степени – в группах с тафлупростом и ФК тафлупрост/тимолол (Тапстиком®).

3. По результатам анализа данных минутного объема водянистой влаги показано, что ни латанопрост, ни тафлупрост не оказывают влияния на данный показатель. ФК тафлупрост/тимолол (Тапстиком®) значительно снижает коэффициент F.

4. В результате исследования выявили, что все препараты достоверно снижают КБ, и его значения становятся сравнимыми с нормальными цифрами в популяции.

5. Глазные капли без БАХ характеризуются лучшей переносимостью, что может способствовать лучшему соблюдению пациентами назначений при длительной терапии глаукомы.

#### Литература

- Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. и др. Оценка эффективности и безопасности глазных капель тафлупрост 0,0015% без консерванта у пациентов с офтальмогипертензией и открытоугольной глаукомой // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015. № 1. С. 1–6 [Egorov E.A., Astahov Yu.S., Erichev V.P. et al. Evaluation of the efficacy and safety of unpreserved eye drops Tafluprost 0.0015% in patients with ophthalmic hypertension and open-angle glaucoma // RMJ. Clinical ophthalmology. 2015. № 1. P. 1–6 (in Russian)].
- Газизова И.Р., Насырова Д.Р., Усманова Г.М. и др. Эффективность максимальной гипотензивной терапии некомпенсированной глаукомы // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. № 2(9). С. 45–48 [Gazizova I.R., Nasyrova D.R., Usmanova G.M. et al. Efficiency of the maximum antihypertensive therapy of uncompensated glaucoma // Medical Bulletin of Bashkortostan. 2014. № 2(9). P. 45–48 (in Russian)].
- Konstas A.-G., Boboridis K.G., Kapis P. et al. 24-Hour Efficacy and Ocular Surface Health with Preservative-Free Tafluprost Alone and in Conjunction with Preservative-Free Dorzolamide/Timolol Fixed Combination in Open-Angle Glaucoma Patients Insufficiently Controlled with Preserved Latanoprost Monotherapy // Advances in Therapy. 2017. Vol. 34(1). P. 221–235.
- Игнатъев С.Г., Шилкин Г.А., Ярцева Н.С., Игнатъева С.Г. Клиническая физиология внутриглазной гидродинамики // Глаукома. 2011. № 2. С. 12–16 [Ignatiev S.G., Shilkin G.A., Yartseva N.S., Ignatieva S.G. Clinical physiology of intraocular hydrodynamics // Glaucoma. 2011. № 2. P. 12–16 (in Russian)].
- Карлова Е.В. Фиксированная комбинация латанопрост/тимолол: механизм действия и новые аспекты клинической практики // Клиническая офтальмология. 2014. № 3(14). С. 127–131 [Karlova E.V. Fixed combination of latanoprost / timolol: the mechanism of action and new aspects of clinical practice // Clinical Ophthalmology. 2014. № 3(14). P. 127–131 (in Russian)].
- Столяров Г.М., Лебедев О.И. Влияние основных гипотензивных препаратов на гидродинамические и гемодинамические параметры глаза у больных с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы // Омский научный вестник. 2012. № 1(108). С. 69–72 [Stolyarov G.M., Lebedev O.I. The influence of the main antihypertensive drugs on the hydrodynamic and hemodynamic parameters of the eye in patients with the initial stage of primary open-angle glaucoma // Omsk Scientific Herald. 2012. № 1(108). P. 69–72 (in Russian)].