



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.2.014>
УДК [617.7-007.681+612.842.6]:615.225.2



Джумова М.Ф.¹ ✉, Марченко Л.Н.¹, Чекина А.Ю.¹, Муштина Т.А.², Дись О.В.²,
Катаркевич В.А.², Джумова А.А.², Колышкина Е.Е.², Житкевич Г.Н.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова, Минск, Беларусь

Применение бесконсервантной фиксированной комбинации аналога простагландина тафлупроста и бета-блокатора тимолола малеата в лечении первичной открытоугольной глаукомы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, статистическая обработка результатов, написание статьи – Джумова М.Ф.; обследование пациентов и набор в группы – Муштина Т.А., Дись О.В., Катаркевич В.А., Джумова А.А., Колышкина Е.Е., Житкевич Г.Н., Чекина А.Ю.; редактирование – Марченко Л.Н., Джумова М.Ф.

Подана: 02.05.2023

Принята: 10.05.2023

Контакты: marina_dzhumova@mail.ru

Резюме

Цель. Определить эффективность, переносимость и безопасность бесконсервантной фиксированной комбинации препарата 0,0015% тафлупроста / 0,5% тимолола малеата (ФКТТ) в терапии пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

Материалы и методы. В исследование были включены 69 пациентов (135 глаз). Пациентам 1-й группы (26 человек, 51 глаз) впервые была назначена бесконсервантная фиксированная комбинация 0,0015% тафлупроста / 0,5% тимолола малеата. Во второй группе монотерапия аналогами простагландина была заменена на ФКТТ для усиления гипотензивного режима. В 3-й группе (17 пациентов, 32 глаза) пациенты применяли аналог простагландина и тимолола малеат отдельно, терапия была изменена на бесконсервантную ФКТТ в связи с неудовлетворительной переносимостью консервантных форм и вопросами комплаентности. Протокол обследования включал визометрию, измерение тонометрического и истинного внутриглазного давления (ВГД), кинетическую и статическую периметрию, анализ состояния передней поверхности глаза. Фиксировали субъективные жалобы пациентов, переносимость препарата, степень приверженности лечению.

Результаты. В 1-й группе через 8 недель применения отмечено максимальное снижение ВГД по Маклакову на 9 мм рт. ст. (33,3%, $p < 0,001$), истинного – на 9,4 мм рт. ст. (33,6%, $p < 0,001$), во 2-й группе ВГД снизилось в среднем на 5,5 (22,9%) и 5,3 (22,3%) мм рт. ст. ($p < 0,001$), в 3-й группе значительно уменьшилось количество субъективных жалоб и гиперемии ($p < 0,001$, $p = 0,019$). Препарат безопасен, комфортен, обладает хорошей переносимостью.

Заключение. Применение бесконсервантной фиксированной комбинации аналога простагландина тафлупроста и бета-блокатора тимолола малеата обеспечивает эффективное снижение среднего ВГД в течение 8 недель применения у пациентов с

ПОУГ. Препарат безопасен при использовании, комфортен, обладает высокой переносимостью.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, бесконсервантная фиксированная комбинация аналога простагландина тафлупроста и бета-блокатора тимолола малеата, внутриглазное давление, гипотензивная терапия

Dzhumova M.¹✉, Marchenko L.¹, Chekina A.¹, Mushtina T.², Dzis O.², Katarkevich V.², Dzhumova A.², Kolyshkina E.², Zhitkevich G.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 3rd City Clinical Hospital named after E.V. Klumova, Minsk, Belarus

The Use of Preservative-Free Fixed Combination of Prostaglandin Analogue Tafluprost and Beta-Blocker Timolol Maleate in the Treatment of Patients with Primary Open-Angle Glaucoma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, statistical processing of the results, writing the article – Dzhumova M.; examination of patients and recruitment into groups – Mushtina T., Dzis O., Katarkevich V., Dzhumova A., Kolyshkina E., Zhitkevich G., Chekina A.; editing – Marchenko L., Dzhumova M.

Submitted: 02.05.2023

Accepted: 10.05.2023

Contacts: marina_dzhumova@mail.ru

Abstract

Purpose. To determine the efficacy, tolerability and safety of a preservative-free fixed combination of 0.0015% tafluprost / 0.5% timolol maleate (FCTT) in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma (POAG).

Materials and methods. The study involved examination and treatment of 69 patients (135 eyes). In group 1 (included 26 patients (51 eyes)), a preservative-free fixed combination of 0.0015% tafluprost / 0.5% timolol maleate was prescribed for the first time. In the second group, (26 patients, 52 eyes), monotherapy with prostaglandin analogues was replaced with FCTT to enhance the hypotensive regime. In group 3 (17 patients, 32 eyes), prostaglandin analog and timolol maleate, used separately, the therapy was changed to non-preservative FCTT due to unsatisfactory tolerance of preservative forms and compliance. The observation Protocol included visual acuity testing, intraocular pressure (IOP) determination using Maklakov tonometry, veritable IOP, kinetic and static perimetry, and condition of the anterior ocular surface. The subjective complaints of patients, the tolerability of the drug, adherence to treatment were recorded.

Results. In group 1, after 8 weeks, there was a maximum decrease IOP (Maklakov tonometry) by 9 mmHg (33.3%, $p < 0.001$), veritable IOP – by 9.4 mmHg (33.6%, $p < 0.001$); in group 2 decreased by an average of 5.5 mmHg (Maklakov) (22.9%, $p < 0.001$), veritable IOP – by 5.3 mmHg (22.3%, $p < 0.001$); in group 3 the number of complaints decreased significantly ($p < 0.001$, $p = 0.019$). The drug is safe, comfortable, and has good tolerability.



Conclusion. The use of preservative-free fixed combination of prostaglandin analogue tafluprost and beta-blocker timolol maleate in primary open-angle glaucoma offers an effective decrease in the average IOP level after 8 weeks. The tolerability and safety of the drug are very high.

Keywords: primary open-angle glaucoma, preservative-free fixed combination prostaglandin analog tafluprost and beta-blocker timolol maleate, intraocular pressure, ocular hypotensive therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Глаукома – нейродегенеративное хроническое заболевание и одна из главных причин необратимой слепоты в мире. Заболеваемость варьирует от 0,9 до 3,5% в разных регионах и среди различных рас [1]. Снижение ВГД до целевого уровня предотвращает прогрессирование глаукомной оптиконейропатии. Более 40% пациентов вынуждены применять одновременно несколько топических гипотензивных средств [2, 3]. Предпочтительно применение фиксированных комбинаций (ФК), так как при равноэффективном снижении уровня ВГД ФК минимизируют режим инстилляций в течение суток, выравнивают суточные колебания, компенсируют побочные эффекты, снижают частоту развития нежелательных явлений, повышают приверженность лечению [4]. Особого внимания заслуживают ФК аналогов простагландинов (АПГ) и бета-адреноблокаторов.

При длительной терапии переносимость лечения и качество жизни пациента становятся ключевыми факторами. Наиболее частой причиной развития побочных эффектов местной антиглаукомной терапии и отказа от регулярного применения капель является находящийся в их составе консервант. Одним из наиболее распространенных консервантов является бензалкония гидрохлорид (БГХ). БГХ вступает в реакцию с липидами слезной пленки, повреждает эпителий роговицы и конъюнктивы, вызывает хроническое воспаление, иммуноаллергические реакции, поражает нервные окончания роговицы, приводя к нарушениям чувствительности [5, 6]. Полное удаление консерванта из состава лекарственного препарата улучшает качество жизни, сохраняет зрительные функции и повышает приверженность пациента лечению [4]. В 2019 году в Республике Беларусь была зарегистрирована бесконсервантная фиксированная комбинация тафлупроста и тимолола малеата (Таптиком, Santen, Япония), что позволило начать применение этого лекарственного средства у пациентов с глаукомой. Исследования в реальной клинической практике дополняют рандомизированные клинические исследования и могут предоставить дополнительные достоверные доказательства переносимости и эффективности у пациентов в повседневной клинической практике [7].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено для оценки эффективности в понижении ВГД, переносимости и безопасности глазного раствора бесконсервантной фиксированной комбинации препарата 0,0015% тафлупроста / 0,5% тимолола малеата у пациентов с ПОУГ в реальных клинических условиях.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 69 пациентов (135 глаз) в возрасте от 42 до 82 лет (средний возраст 60,0 [52,0; 67,0] года), с верифицированным клиническим диагнозом ПОУГ, преимущественно с начальной и развитыми стадиями глаукомы (в соответствии с критериями включения и исключения, указанными в протоколе).

Пациенты были разделены на 3 группы по признаку ранее получаемой терапии.

Первая группа – 26 человек (51 глаз), гипотензивного лечения не получали, имели при постановке диагноза симптомы болезни поверхности глаза и высокие цифры ВГД, для снижения которого монотерапия представлялась недопустимой для нормализации офтальмотонуса. Пациентам впервые был назначен однократный режим инстилляций бесконсервантным тафлупростом 0,0015% в фиксированной комбинации с тимолола малеатом 0,5%. Средний возраст составил 61,0 [56,0; 67,0] года.

Вторая группа – 26 пациентов (52 глаза), получали монотерапию аналогами простагландина (разные производители, 1 раз в день). Уровень снижения ВГД был недостаточным, поэтому пациенты были переключены на фиксированную бесконсервантную ФКТТ. Средний возраст – 60,0 [53,0, 68,0] года.

Третья группа – 17 пациентов (32 глаза, у двух пациентов анофтальм), получали ранее назначенную терапию (аналог простагландина разных производителей 1 раз в день и тимолола малеат 0,5% 1 раз в день с консервантами). Терапия была изменена на однократный режим инстилляций бесконсервантной ФКТТ в связи с неудовлетворительной переносимостью назначенного лечения и вопросами комплаентности. Средний возраст – 61,0 [45,0; 67,0] года.

Осмотр пациентов проводили в день назначения терапии, а также через 4 и 8 недель. Всем пациентам измеряли тонометрическое (Pt, тонометр Маклакова) и истинное (Po, электротонметрия) ВГД перед назначением препарата, через 1 и 2 месяца.

Для диагностирования стадии глаукомы пациентам выполняли кинетическую периметрию на сферопериметре (Carl Zeiss Jena, Германия) и статическую автоматическую периметрию в пороговом режиме на периметре Humphrey Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec, model 745, Германия). Анализировали пороговые значения светочувствительности по сумме децибел (дБ) в каждом квадранте, по всему полю зрения, показатели среднего отклонения (mean deviation, MD) и стандартное отклонение паттерна (pattern standart deviation, PSD).

В медицинской документации фиксировали сообщаемые пациентами субъективные жалобы (зуд, жжение, покалывание, раздражение глаз, чувство инородного тела, сухость глаз), переносимость препарата пациентами (очень комфортно, комфортно и некомфортно), отмечали динамику нежелательных явлений до и после назначения препарата.

Оценивали степень выраженности гиперемии слизистой при биомикроскопии переднего отрезка.

Степень приверженности лечению оценивали по шкале Мориски – Грин от 0 до 2 баллов: 0 – высокая приверженность, 1 – недостаточная приверженность, 2 и более – неприверженность лечению. Пациенты отвечали на вопросы, в которых были отражены невнимательность, забывчивость, пропуски приема препаратов.

Статистическую обработку результатов проводили пакетом прикладных программ версии Statistica 10. Для оценки полученных данных использовали непараметрические методы. В исследуемых группах определяли медиану и интерквартильный



размах [25%; 75%] полученных показателей ВГД. Для сравнения двух зависимых выборок применяли критерий Вилкоксона. Для определения значимых различий качественных величин использовали критерий Пирсона хи-квадрат (χ^2), а также точный критерий Фишера (F) для небольших выборок. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Если значение p было меньше 0,001, то p указывали в формате $p < 0,001$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты измерения ВГД в установленные сроки наблюдения у пациентов 1-й группы, которым ФКТТ была назначена впервые, представлены в табл. 1.

Самый высокий процент снижения уровня ВГД достигнут в группе нативных пациентов с исходно более высокими базовыми цифрами давления и впервые начатым лечением. У пациентов, которым бесконсервантная ФКТТ была назначена впервые, уровень ВГД по Маклакову до лечения составил 27 [26; 29] мм рт. ст., через 4 недели значительно снизился до 19 [18; 21] мм рт. ст. ($p_{1,2} < 0,001$), к 8-й неделе составил 18 [17; 21] мм рт. ст. ($p_{1,3} < 0,001$). Таким образом, в первый месяц наблюдения среднее снижение ВГД составило 8 мм рт. ст. (29,6% от исходного уровня), к концу второго месяца – 9 мм рт. ст. (33,3%).

Аналогичные результаты наблюдали при оценке ВГД P_o : до лечения уровень P_o составил 28,1 [25,8; 40,2] мм рт. ст., через 4 недели после назначения бесконсервантной ФКТТ снизился до 20,5 [18,0; 23,0] ($p_{1,2} < 0,001$), через 8 недель – до 18,7 [17,0; 21,0], $p_{2,3} < 0,001$. Среднее снижение ВГД по показателю P_o составило 7,6 и 9,4 мм рт. ст. (27,1% и 33,6%) соответственно.

Снижение ВГД по Маклакову и P_o у большинства пациентов 1-й группы с начальными и развитыми стадиями ПОУГ при применении бесконсервантной ФКТТ достигло целевых значений.

Таким образом, бесконсервантная фиксированная комбинация 0,0015% тафлупрофт / 0,5% тимолола малеат обеспечивает эффективное снижение среднего ВГД у пациентов с впервые выявленной ПОУГ в течение 8 недель применения.

В табл. 2 представлены результаты детальной оценки степени выраженности гипотензивного эффекта по Маклакову в 1-й группе через 4 и 8 недель.

Особенно заметным гипотензивный эффект оказался по показателю снижения ВГД ≥ 6 мм рт. ст. в группе пациентов, которым гипотензивная терапия была назначена впервые (68,63% и 64,70% в указанные сроки). Через 8 недель гипотензивный

Таблица 1
Результаты измерения ВГД у пациентов 1-й группы, Ме [25%; 75%]
Table 1
IOP measurement results in Group 1 patients, Me [25%; 75%]

Показатели ВГД	ВГД1 до лечения, n=51	ВГД2 4 недели, n=51	ВГД3 8 недель, n=51	Достоверность различий
Pt (мм рт. ст.) по Маклакову	27 [26; 29]	19 [18; 21]	18 [17; 21]	$p_{1,2} < 0,001$, Z=6,2 $p_{1,3} < 0,001$, Z=6,2 $p_{2,3} < 0,001$, Z=5,4
P_o (мм рт. ст.) истинное	28,1 [25,8; 40,2]	20,5 [18,0; 23,0]	18,7 [17,0; 21,0]	$p_{1,2} < 0,001$, Z=6,2 $p_{1,3} < 0,001$, Z=6,2 $p_{2,3} < 0,001$, Z=5,1

Таблица 2

Динамика изменений внутриглазного давления по Маклакову через 4 и 8 недель после начала гипотензивной терапии у пациентов 1-й группы (% абс.)

Table 2

Dynamics of intraocular pressure changes according to Maklakov 4 and 8 weeks after the start of hypotensive therapy in Group 1 patients (% abs)

Гипотензивный эффект (мм рт. ст.)	1-я группа 4 недели (% абс.), n=51	1-я группа 8 недель (% абс.), n=51
Без изменений	0 (0)	0 (0)
1–5	19,61 (10)	13,73 (7)
6–10	68,63 (35)	64,70 (33)
11–15	11,76 (6)	21,57 (11)

эффект усилился, снижение ВГД по показателю ≥ 11 мм рт. ст. отмечено в 11 глазах, что составило 21,57%.

В табл. 3 представлены результаты оценки степени выраженности гипотензивного эффекта по показателю P_o в 1-й группе через 4 и 8 недель. Заметным оказался гипотензивный эффект по показателю снижения ВГД ≥ 6 мм рт. ст. (45,09 и 41,18% глаз). Снижение ВГД ≤ 5 мм рт. ст. достигнуто в 17,65% и 13,73% глаз соответственно. Выраженное снижение ВГД (более 16 мм рт. ст.) определено в 14 и 15 глазах через 4 и 8 недель, что, возможно, объясняется более высоким начальным уровнем P_o .

Результаты измерения ВГД у пациентов 2-й группы с недостаточным снижением давления на фоне монотерапии аналогами простагландина в установленные сроки наблюдения представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, у пациентов с недостаточным снижением ВГД на монотерапии аналогами простагландина уровень ВГД по Маклакову до лечения составил 24 [23,5; 25] мм рт. ст., через 4 недели после назначения бесконсервантной ФКТТ снизился до 19 [18; 21] мм рт. ст. ($p_{1,2} < 0,001$) и к концу 2-го месяца достиг 18,5 [18; 20] мм рт. ст. ($p_{2,3} = 0,002$). Таким образом, замена аналога простагландина на фиксированную комбинацию 0,0015% тафлупроста / 0,5% тимолола малеата позволила снизить ВГД в среднем на 5,5 мм рт. ст. в течение 2 месяцев (22,9%).

Таблица 3

Динамика изменений внутриглазного давления по показателю P_o через 4 и 8 недель после начала гипотензивной терапии у пациентов 1-й группы (% абс.)

Table 3

The dynamics of intraocular pressure changes according to P_o index in 4 and 8 weeks after the beginning of hypotensive therapy in the 1st group patients (% abs)

Гипотензивный эффект (мм рт. ст.)	1-я группа 4 недели (% абс.), n=51	1-я группа 8 недель (% абс.), n=51
Без изменений	0 (0)	0 (0)
1–5	17,65 (9)	13,73 (7)
6–10	45,09 (23)	41,18 (21)
11–15	9,81 (5)	15,69 (8)
16–20	23,53 (12)	13,73 (7)
>20	3,92 (2)	15,68 (8)

Таблица 4
Результаты измерения ВГД у пациентов 2-й группы, Ме [25%; 75%]
Table 4
Results of IOP measurement in group 2 patients, Ме [25%; 75%]

Показатели	ВГД1 до лечения, n=52	ВГД2 4 недели, n=52	ВГД3 8 недель, n=52	Достоверность различий
ВГД Pt по Макла- кову (мм рт. ст.)	24 [23,5; 25]	19 [18; 21]	18,5 [18; 20]	$p_{1,2}<0,001, Z=6,2$ $p_{1,3}<0,001, Z=6,2$ $p_{2,3}=0,002, Z=3,0$
ВГД Po (мм рт. ст.) истинное	23,8 [23,1; 25,3]	19,1 [17,8; 21,3]	18,5 [17,5; 19,1]	$p_{1,2}<0,001, Z=6,2$ $p_{1,3}<0,001, Z=6,2$ $p_{2,3}<0,001, Z=4,2$

Аналогичные результаты наблюдали при оценке показателя ВГД Po. До лечения уровень Po составил 23,8 [23,1; 25,3] мм рт. ст., через 4 недели – 19,1 [17,8; 21,3] ($p_{1,2}<0,001$), далее гипотензивный эффект усилился и к концу 8-й недели достиг 18,5 [17,5; 19,1] мм рт. ст. ($p_{2,3}<0,001$). Среднее снижение Po составило 5,3 мм рт. ст. (22,3%).

Таким образом, бесконсервантная ФКТТ обеспечивает статистически значимое дополнительное снижение среднего ВГД пациентам с недостаточной его компенсацией на монотерапии аналогами простагландина через 4 и 8 недель применения. Снижение ВГД у пациентов с начальными и развитыми стадиями ПОУГ достигло целевых значений по двум анализируемым показателям у большинства пациентов. Полученные результаты согласуются с данными Oddone F. и др. (2020): бесконсервантная ФКТТ снизила ВГД на 5,4 мм рт. ст. (23,6%) от исходного уровня после монотерапии аналогами простагландина начиная с 4-й недели и на протяжении 6 месяцев [7].

В табл. 5, 6 представлены результаты детальной оценки степени выраженности гипотензивного эффекта у пациентов 2-й группы (недостаточная гипотензивная эффективность предшествующей монотерапии).

Через месяц в группе изменений ВГД по Маклакову был заметный гипотензивный эффект, особенно по показателю снижения ВГД ≤ 5 мм рт. ст. (63,46%). Последующее наблюдение продемонстрировало усиление гипотензивного эффекта, через 8 недель снижение ВГД ≥ 6 мм рт. ст. отмечено у большинства пациентов (57,69%).

Похожая тенденция наблюдалась для показателя ВГД Po. Через месяц в 34 глазах гипотензивный эффект был определен по показателю снижения ВГД ≤ 5 мм рт. ст., что составило 65,38%. Через 8 недель гипотензивный эффект усилился, снижение ВГД ≥ 6 мм рт. ст. отмечено у 46,15% пациентов.

Таблица 5
Динамика изменений показателей ВГД по Маклакову через 4 и 8 недель у пациентов после смены монотерапии на фиксированную бесконсервантную терапию (%; абс.)
Table 5
Dynamics of changes in IOP values according to Maklakov after 4 and 8 weeks in patients after changing from monotherapy to fixed preservative-free therapy (%; abs)

Гипотензивный эффект (мм рт. ст.)	1-я группа 4 недели, n=52 (% (абс.))	1-я группа 8 недель, n=52 (% (абс.))
Без изменений	0 (0)	0 (0)
1–5	63,46 (33)	42,31 (22)
6–10	36,54 (19)	57,69 (30)

Таблица 6
Динамика изменений внутриглазного давления по показателю Po у пациентов через 4 и 8 недель после смены монотерапии на фиксированную бесконсервантную терапию (% абс.)
Table 6
Dynamics of changes in intraocular pressure according to Po parameter in patients in 4 and 8 weeks after changing from monotherapy to fixed preservative-free therapy (% abs)

Гипотензивный эффект (мм рт. ст.)	1-я группа 4 недели, n=52 (% абс.)	1-я группа 8 недель, n=52 (% абс.)
Без изменений	0 (0)	0 (0)
1–5	65,38 (34)	50,0 (26)
6–10	30,77 (16)	46,15 (24)
11–15	3,85 (2)	3,85 (2)

Результаты измерения ВГД у пациентов 3-й группы с неудовлетворительной переносимостью и недостаточной приверженностью лечению (перевод с раздельного лечения аналогом простагландина и тимолола малеатом на бесконсервантную ФКТТ) представлены в табл. 7.

В группе пациентов с переводом на бесконсервантную фиксированную комбинацию препаратом 0,0015% тафлупрост / 0,5% тимолола малеат уровень ВГД по Маклакову до лечения составил 21 [19; 22] мм рт. ст., через 4 недели после перевода снизился до 20 [18; 21] мм рт. ст. ($p_{1,2}=0,014$), через 8 недель достиг 18 [17; 18,5] мм рт. ст. ($p_{2,3}<0,001$). Среднее дополнительное снижение ВГД составило 3 мм рт. ст. (14,3%). Аналогичные результаты наблюдали при оценке показателя ВГД Po: до лечения уровень Po составил 20 [19,6; 21,5] мм рт. ст., через 4 недели после назначения ФКТТ снизился до 18,7 [18,0; 19,85] ($p_{1,2}<0,001$), через 8 недель – до 18,1 [18,7; 21,3] ($p_{2,3}<0,001$). Среднее дополнительное снижение Po составило 1,9 мм рт. ст. (9,5%). Снижение ВГД, несмотря на состав препарата из компонентов аналогичных фармацевтических групп, очевидно, связано с низким комплаенсом пациентов, поскольку причиной переключения на фиксированную комбинацию явилась плохая переносимость препарата и недостаточная приверженность лечению. Полагаем, дискомфорт на фоне применения гипотензивных препаратов при кажущемся отсутствии положительно-го эффекта заставляет многих пациентов отказываться от регулярного применения капель.

Согласно результатам, полученным [8] при переключении с раздельного лечения аналогом простагландина и тимолола малеатом на бесконсервантную ФКТТ, среднее дополнительное снижение ВГД составило $5,00\pm1,67$ мм рт. ст. ($22,41\pm6,50\%$).

Таблица 7
Результаты измерения ВГД у пациентов 3-й группы, Me [25%; 75%]
Table 7
IOP measurement results in group 3 patients, Me [25%; 75%]

Показатели ВГД	ВГД1 до лечения, n=32	ВГД2 4 недели, n=32	ВГД3 8 недель, n=32	Достоверность различий
Pt (мм рт. ст.) по Маклакову	21 [19; 22]	20 [18; 21]	18 [17; 18,5]	$p_{1,2}=0,014$, $Z=2,4$ $p_{1,3}<0,001$, $Z=4,5$ $p_{2,3}<0,001$, $Z=4,7$
Po (мм рт. ст.) истинное	20 [19,6; 21,5]	18,7 [18,0; 19,85]	18,1 [18,7; 21,3]	$p_{1,2}<0,001$, $Z=3,9$ $p_{1,3}<0,001$, $Z=4,4$ $p_{2,3}<0,001$, $Z=3,4$



Таблица 8

Частота побочных субъективных ощущений в 3-й группе до и после перевода на бесконсервантную фиксированную комбинацию (ФКТТ), n (%)

Table 8

Frequency of adverse subjective sensations in group 3 before and after switching to the preservative-free fixed combination (FCTT), n (%)

Побочные эффекты	До перевода, n=24	После перевода, n=24	Достоверность различий
Раздражение	24 (100%)	6 (25%)	F=0,6, p<0,001
Зуд, жжение, покалывание	10 (41,66%)	2 (8,3%)	F=0,1, p=0,009
Ощущение инородного тела	16 (66,66%)	4 (16,7%)	F=0,3, p<0,001
Сухость глаз	8 (33,33%)	2 (8,33%)	F=0,1, p=0,036
Гиперемия глаз	14 (58,33%)	6 (25%)	$\chi^2=5,5$, p=0,019

В 3-й группе о недостаточной приверженности лечению без наличия субъективных симптомов сообщили 4 пациента. После перехода на бесконсервантную фиксированную комбинацию с инстилляцией препарата 1 раз в день все пациенты отметили улучшение приверженности.

В табл. 8 представлены сообщаемые пациентами субъективные симптомы. В ряде случаев пациенты сообщали о нескольких симптомах одновременно.

Неудовлетворительную переносимость отметили 13 пациентов (24 глаза). Раздражение в глазах – 13 пациентов (24 глаза, 100%). После перехода на бесконсервантную фиксированную комбинацию препаратом 0,0015% тафлупрост / 0,5% тимолола малеат 3 пациента (6 глаз, 25%) отметили незначительное и кратковременное местное раздражение, возникающее непосредственно после инстилляций ФКТТ и купирующееся самостоятельно.

Зуд, жжение и покалывание в конъюнктивальной полости зафиксировали 5 пациентов (10 глаз, 41,66%). После перехода на бесконсервантную ФКТТ слабо выраженные симптомы остались у 1 пациента (2 глаза, 8,3%).

Ощущение инородного тела в глазу до перевода на ФКТТ отметили 8 пациентов (16 глаз из 24, что составило 66,6%). После назначения бесконсервантной ФКТТ ощущение инородного тела осталось у 2 пациентов (4 глаза, 16,7%).

Сухость глаза отметили 4 пациента (8 глаз, 33,3%), после перехода на бесконсервантное лечение улучшение отметили 3 пациента, у 1 пациента ощущение сухости осталось (2 глаза, 8,33%).

Гиперемия слизистой при биомикроскопии переднего отрезка зафиксирована на 14 глазах из 24, что составило 58,33%. После перехода на бесконсервантную ФКТТ гиперемия отмечена у 3 пациентов (6 глаз, 25%). По всем показателям достигнут статистически значимый уровень (табл. 8).

Таким образом, переключение на бесконсервантную ФКТТ позволило значительно уменьшить количество клинических признаков и субъективных симптомов. В 3-й группе пациентов уже ко второму месяцу лечения большее количество субъективных симптомов отсутствовало. Лечение было комфортным, все пациенты предпочли однократную инстилляцию фиксированной комбинацией инстилляциям двух самостоятельно действующих веществ.

Пациентами в 1-й и 2-й группах отмечена очень хорошая индивидуальная переносимость бесконсервантной фиксированной комбинации 0,0015% тафлупрост / 0,5% тимолола малеат. Изучение результатов опроса пациентов показало, что среди

пациентов, ранее не получавших лечение (1-я группа), 2 пациента из 26 (7,69%) отмечали незначительную гиперемию, кратковременное местное раздражение и ощущение инородного тела. При этом уже ко второму месяцу лечения жалобы отсутствовали. Пациенты, получающие текущую монотерапию аналогами простагландина, при переводе на бесконсервантную терапию отмечали улучшение состояния, только 1 пациент из 26 (3,85%) отметил ощущение инородного тела в глазу. У всех пациентов 1-й и 2-й групп применение ФКТТ было комфортным или очень комфортным, отмечено удобство однократного ежедневного дозирования.

За весь период наблюдения никто из 69 пациентов не отмечал никаких изменений со стороны сердечно-сосудистой или бронхолегочной систем. Серьезных нежелательных явлений, а также непредвиденных нежелательных явлений у обследуемых пациентов выявлено не было.

■ ВЫВОДЫ

1. Бесконсервантная фиксированная комбинация 0,0015% тафлупрост / 0,5% тимолола малеат (Таптиком) эффективно снижает среднее ВГД у пациентов с впервые выявленной ПОУГ, безопасна, не вызывает выраженных отрицательных воздействий на переднюю поверхность глазного яблока, хорошо переносится.
2. Пациентам с впервые выявленной ПОУГ для минимизации изменений глазной поверхности целесообразно в качестве стартовой терапии назначение препаратов, не содержащих в своем составе консервант.
3. Бесконсервантная ФКТТ обеспечивает статистически значимое дополнительное снижение среднего ВГД пациентам с недостаточной его компенсацией на монотерапии аналогами простагландина.
4. Пациентам с неудовлетворительной переносимостью и недостаточной приверженностью лечению на раздельном применении аналога простагландина и тимолола малеата с консервантами показано назначение бесконсервантной ФКТТ, что значительно уменьшает тяжесть большей части клинических признаков и субъективных симптомов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kapetanakis V.V., Chan M.P., Foster P.J. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):86–93.
2. European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. 5th ed. Savona, Italy: PubliComm; 2020, 138 p.
3. Marquis R.E., Whitson J.T. Management of glaucoma: focus on pharmacological therapy. *Drugs Aging*. 2005;22:1–21.
4. 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
5. Asiedu K., Abu S.L. The impact of topical intraocular pressure lowering medications on the ocular surface of glaucoma patients: A review. *J Curr Ophthalmol*. 2019;31(1):8–15. doi: 10.1016/j.joco.2018.07.003
6. Martone G., Frezzotti P., Tosi G.M., Traversi C., Mittica V., Malandrini A., Pichiéri P., Balestrazzi A., Motolese P.A., Motolese I., Motolese E. 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 e721. doi: 10.1016/j.ajo.2008.10.019
7. Oddone F., Tanga L., Kóthy P. Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension with Preservative-Free Tafluprost/Timolol Fixed-Dose Combination Therapy: The VISIONARY Study. *Adv Ther*. 2020. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01239-8>
8. Fursova A., Gusarevich O., Litvinova N., Ushakova S. Preserved fixed combination: a confident step towards effective treatment of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2017;16(4):3–10.