

Марченко Л.Н.<sup>1</sup>, Джумова М.Ф.<sup>1</sup>, Бирич Т.А.<sup>1</sup>, Далидович А.А.<sup>1</sup>, Батютова А.В.<sup>1</sup>, Джумова А.А.<sup>2</sup>, Катаркевич В.А.<sup>2</sup>, Колышкина Е.Е.<sup>2</sup>, Дись О.В.<sup>2</sup>, Житкевич Г.Н.<sup>2</sup>, Муштина Т.А.<sup>2</sup>  
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь<sup>1</sup>  
3-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь<sup>2</sup>

## Тафлупрост в лечении первичной открытоугольной глаукомы

Поступила в редакцию 15.11.2011

Контакты: liudmila.marchenko@gmail.com

---

### Резюме

---

В статье приведены результаты лечения первичной открытоугольной глаукомы 0,0015% глазными каплями тафлупроста (Тафлотан®, АО Сантен, Финляндия) во флаконах с консервантом и в тубик-капельницах без консерванта бензалкония хлорида.

**Ключевые слова:** тафлупрост, консервант бензалкония хлорид, капли без консерванта, первичная открытоугольная глаукома.

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Выбор оптимальной гипотензивной терапии для больных первичной открытоугольной глаукомой является важной проблемой современной офтальмологии. Поскольку медикаментозное лечение назначается длительно, глазные капли должны обладать стойкой эффективностью, хорошей переносимостью с минимумом побочных эффектов, а также быть удобными в применении.

Препараты группы аналогов простагландинов зарекомендовали себя как высокоэффективные современные антиглаукоматозные средства, способные нормализовать повышенные уровни внутриглазного давления (ВГД) с незначительными суточными колебаниями. Механизм снижения ВГД реализуется через улучшение увеосклерального пути оттока водянистой влаги. Получены данные, что аналоги простагландинов, помимо нормализации ВГД, оказывают и нейропротекторный эффект за счет вазодилатации и коррекции метаболизма оксида азота [1]. Это способствовало их все более широкому применению в офтальмологии.

В 2008 г. появилась информация о возможности применения без консерванта нового гипотензивного препарата Тафлотан (0,0015% раствор тафлупроста) [2]. Этот дифторированный синтетический аналог

простагландина F<sub>2α</sub> является пролекарством и во время проникновения внутрь глаза через роговицу под действием эстераз трансформируется в активную форму – тафлупростную кислоту. При этом проникновение препарата через наружную оболочку глаза происходит без участия консерванта. Установлено, что оба варианта тафлупроста имеют одинаковую фармакокинетику [3].

В последние годы ведется активное изучение влияния консервантов, входящих в состав местных гипотензивных средств, на глазную поверхность. Известно, что бензалкония хлорид оказывает токсическое действие на клетки эпителия, приводя к их гибели, и разрушает липидный слой слезной пленки, вызывая ее ускоренную эвапорацию [4]. Клинически это проявляется развитием синдрома «сухого глаза» у пациентов, длительное время получающих антиглаукомные препараты с бензалконием хлорида [5]. Дискомфорт от лечения снижает уровень комплаентности и ухудшает качество жизни больных. Это определило актуальность разработки и внедрения медикаментозных средств с менее токсичными консервантами либо не содержащих их. В работе Liang H. et al. было показано отсутствие отрицательного воздействия тафлупроста без консервантов на поверхностные клетки роговицы и конъюнктивы [6].

Тафлупрост назначают по 1 капле 1 раз в сутки в конъюнктивальный мешок каждого глаза. Оптимальный результат достигается при применении препарата вечером. ВГД снижается через 2 часа после инстилляций тафлупроста, а максимальный эффект достигается через 12 часов. Гипотензивное действие длится как минимум одни сутки. Таким образом, тафлупрост обладает выраженным длительным и стойким гипотензивным эффектом у больных первичной открытоугольной глаукомой. Помимо этого он оказывает положительное влияние на гемодинамику глаза.

Представленная работа была выполнена в рамках observationalного исследования в условиях реальной клинической практики для мониторинга нового фармацевтического препарата после вывода его на рынок.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить клиническую эффективность, безопасность и переносимость тафлупроста 0,0015% (Тафлотан®, АО Сантен, Финляндия) в гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с впервые установленным диагнозом и у ранее получавших лечение другими аналогами простагландинов.

В задачу входило определение функциональных результатов, качества жизни пациентов при применении препарата тафлупрост и выяснение, связаны ли побочные эффекты простагландинов с наличием консерванта в составе глазных капель или они могут индуцироваться самим действующим веществом.

## ■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое контролируемое клиническое исследование 40 больных (80 глаз) с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. У пациентов установлена характерная глаукомная оптическийневропатия с изменениями полей зрения.

Критериями исключения из исследования были ранее выполненные глазные операции, непереносимость простагландинов и некомпенсированные сердечно-сосудистые, бронхо-легочные, печеночные и

почечные заболевания. На каждого пациента заводились индивидуальные карты наблюдения.

Все больные были разделены на четыре группы. Первые две группы были сформированы из пациентов с впервые выявленным заболеванием. В группу I вошли 15 больных (30 глаз) со средним возрастом  $67,5 \pm 5,5$  года, лечение которых проводили инстилляциями тафлупроста 0,0015% без консерванта 1 раз в сутки. Исходное ВГД равнялось  $25,3 \pm 1,6$  мм рт. ст. В группе II (15 больных, 30 глаз, средний возраст –  $66,8 \pm 6,2$  года) тафлупрост 0,0015% с консервантом применяли 1 раз в сутки. Исходное ВГД равнялось  $25,6 \pm 1,3$  мм рт. ст. Группа III насчитывала 6 больных (12 глаз), средний возраст –  $68,5 \pm 3,5$  года. Предшествующая терапия заключалась в монотерапии латанопростом (Ксалатан®). Применение препарата обеспечивало хороший гипотензивный эффект (ВГД равнялось  $17,5 \pm 1,5$  мм рт. ст.). Группа IV состояла из 4 больных (8 глаз), средний возраст –  $68,0 \pm 4,0$  года. Предшествующая терапия включала применение травопроста (Траватан®), которая нормализовала ВГД на уровне  $18,2 \pm 1,7$  мм рт. ст. Больным III и IV групп было назначено лечение тафлупростом 0,0015% без консерванта 1 раз в сутки в связи с ощущениями дискомфорта и выраженной гиперемией слизистой глаз при использовании аналогов простагландина с бензалконием хлорида.

Обследование пациентов проводили с использованием методов визометрии, кинетической и статической периметрии, офтальмоскопии, биомикроскопии, тонометрии методом Маклакова до и через 1 и 3 месяца после начала лечения, оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего отрезка глаза для измерения центральной толщины роговицы – ЦТР (Visante, Zeiss), ОКТ глазного дна для определения центральной толщины сетчатки в области фовеа – ЦТФ (Stratus, Zeiss).

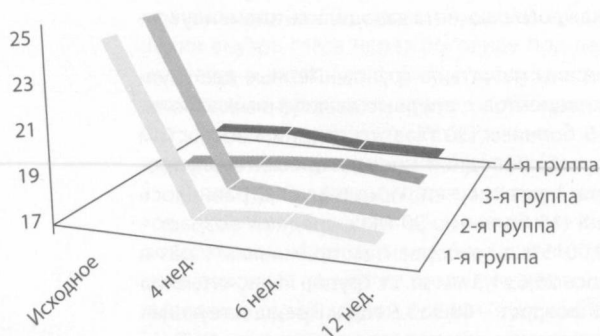
Критерии эффективности и безопасности включали: выраженность гипотензивного эффекта, изменение глазных симптомов и клинических признаков через 4, 6 и 12 недель исследования, влияние на ЦТР, ЦТФ, определение системных и местных побочных эффектов, а также оценку пациентом субъективных глазных симптомов.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Острота зрения в I группе исходно равнялась  $0,76 \pm 0,05$  и  $0,77 \pm 0,03$  – через три месяца. Во II группе первичные показатели визометрии равнялись  $0,75 \pm 0,06$  и  $0,75 \pm 0,08$  – через 12 недель. Как видно из представленных данных, применение в срок до трех месяцев тафлупроста как без консерванта, так и с консервантом позволило пациентам сохранить остроту зрения.

Особый интерес вызывало исследование гипотензивного влияния препарата. Во второй группе ВГД с  $25,6 \pm 1,3$  мм рт. ст. понизилось к окончанию третьего месяца на 30,5%. Не отличалось по эффективности и воздействию тафлупроста без консерванта в первой группе. Исходное ВГД с  $25,3 \pm 1,6$  мм рт. ст. понизилось к четвертой неделе до  $17,6$  и удержалось на этом уровне к окончанию исследования –  $17,5$  мм рт. ст., то есть понижение составило 30,4%. Перевод пациентов с Ксалатана на Тафлотан сопровождался колебаниями ВГД при определении его через 4, 6 и 12 недель в пределах 2–4% от исходного. В конечной точке исследования в третьей группе оно равнялось  $17,7$ , а в четвертой –  $17,9$  мм рт. ст.

Полученные клинические данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .



**Рис.**  
**Динамика среднего уровня внутриглазного давления у больных исследованных групп**

Степень снижения офтальмотонуса была более выражена у пациентов с уровнем повышения ВГД «b» и «с» и не зависела от стадии глаукомного процесса.

Препарат с консервантом и без консерванта не оказывал статистически значимого влияния на ЦТР. Так, в первой группе она равнялась  $542,25 \pm 7,56$  мкм до и  $544,63 \pm 4,34$  – в конце наблюдения. Во второй группе этот параметр в соответствующие сроки обследования составил  $533,53 \pm 5,76$  и  $537,24 \pm 7,57$  мкм ( $p > 0,05$ ). Исследование влияния тафлупроста на центральную толщину роговицы свидетельствует об отсутствии отрицательного воздействия данного простагландина на степень ее гидратации.

Аналогичные результаты были получены и при определении центральной толщины фовеа. Учитывая возможное развитие макулярных отеков под воздействием препаратов простагландинового ряда, нами в динамике исследован данный параметр. В первой группе ЦТФ равнялась  $192,3 \pm 15,1$  мкм до применения препарата и  $194,6 \pm 13,4$  мкм – через три месяца ( $p > 0,05$ ). Во второй группе –  $198,5 \pm 11,6$  мкм изначально и  $195,9 \pm 12,1$  мкм – через три месяца ( $p > 0,05$ ). Ни у одного из пациентов не зарегистрировано статистически значимого увеличения толщины центра макулярной области.

Через 12 недель инстилляций тафлупроста субъективные глазные симптомы существенным образом отличались при применении препарата с консервантом и без него. Так, чувство жжения, раздражения ощущали в 3,3% глаз пациенты первой группы и в 10,0% глаз – во второй. Чувство сухости имелось соответственно в вышеперечисленных группах в 6,7% и 16,7% глаз. Слезотечение отмечали в 3,3% и 6,7% глаз, зуд – в 3,3% и 10,0%, чувство инородного тела – в 3,3% и 13,3% глаз. Параллельная оценка объективных признаков показала, что окрашивание флюоресцеином поверхности глаза имелось в 3,3% глаз больных во второй группе и ни у одного пациента – в первой группе, гиперемия

конъюнктивы была выявлена в 13,3% глаз больных в первой и в 23,3% глаз пациентов – во второй группе, при этом гиперемия конъюнктивы при применении тафлупроста без консерванта носила слабо выраженный характер. Большинство пациентов не отказывались от дальнейшего использования препарата из-за возникновения указанных явлений.

Что касается динамики гиперемии конъюнктивы и окрашивания флюоресцеином глазной поверхности в третьей и четвертой группах, то они были оценены в них суммарно через три месяца применения тафлупроста. В результате замены препаратов простагландинового ряда покраснение слизистой уменьшилось с 90,0% до 65,0% глаз, а окрашивание – с 70% до 55% глаз.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Глазные капли 0,0015% тафлупроста с консервантом и без консерванта обладают сходной клинической эффективностью по снижению внутриглазного давления у больных с ПОУГ.
2. При сохранении гипотензивного действия глазные капли 0,0015% тафлупроста без консерванта реже вызывают местные побочные эффекты у больных с ПОУГ.
3. Глазные капли 0,0015% тафлупроста характеризуются хорошим профилем системной и местной безопасности, а также переносимости пациентами.
4. Применение глазных капель 0,0015% тафлупроста без консерванта в терапии больных с ПОУГ может способствовать более тщательному соблюдению пациентами предписанного режима гипотензивной терапии.

Системные побочные эффекты не наблюдались ни в одной из четырех групп больных, что, по-видимому, ассоциировано с низкой концентрацией действующего вещества в препарате, а также подтверждает прежний опыт использования препаратов простагландинового ряда.

---

## Resume

---

Marchenko L.N.<sup>1</sup>, Dzhumova M.F.<sup>1</sup>, Birich T.A.<sup>1</sup>, Dalidovich A.A.<sup>1</sup>, Batutova A.V.<sup>1</sup>, Dzhumova A.A.<sup>2</sup>, Katarkevich V.A.<sup>2</sup>, Kolyshkina E.E.<sup>2</sup>, Dzis O.V.<sup>2</sup>, Zytkevich H.N.<sup>2</sup>, Mushtina T.A.<sup>2</sup>  
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus<sup>1</sup>  
3d City Clinical Hospital, Minsk, Belarus<sup>2</sup>

# Tafluprost in the treatment of primary open-angle glaucoma

In article to be told about the results of treatment patients with primary open-angle glaucoma by preserved (0,01% BAK) and preservative-free tafluprost 0,0015% ophthalmic solution (Taflotan®, Santen Oy, Finland).

**Key words:** tafluprost, benzalkonium chloride, preservative-free ophthalmic solution, primary open-angle glaucoma.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Ishida, N., Odani-Kawabata, N., Shimazaki, A., et al. Prostanoids in the therapy of glaucoma // *Cardiovasc Drug Rev.* – 2006. – Vol. 24. P. 1-10.
2. Hamacher, T., Airaksinen, J., Saarela, V. 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.* – 2008. – Vol. 86. – Suppl. 242: S14-S19.
3. Hommer, A., Mohammed, R.O., Burchert, M., Kimmich, F. IOP-lowering efficacy and tolerability of preservative-free tafluprost 0.0015% among patients with ocular hypertension or glaucoma // *Curr Med Res Opin.* – 2010. – Vol. 26. – № 8. – P. 1905-1913.
4. Erb, C., Gast, U. German register for glaucoma patient with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 246. – P. 1593-1601.
5. Еричев, В.П., Филиппова, О.М., Ловпаче, Дж.Н., Василенкова, Л.В. Синдром «сухого глаза» и местная гипотензивная терапия глаукомы // *Офтальмология в Беларуси.* – 2009. – № 1. – С. 123-126.
6. Liang, H., Baudouin, C., Pauly, A., Brignole-Baudouin, F. Conjunctival and corneal reactions in rabbits following short- and repeated exposure to preservative-free tafluprost, commercially available latanoprost and 0.02% benzalkonium chloride // *Br. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 92. – № 9. – P. 1275-1282.