

Азарга глазная суспензия, новый комбинированный антиглаукомный препарат

С.Ю. Петров

Учреждение Российской академии медицинских наук НИИ глазных болезней РАМН, Москва

Azarga ophthalmic suspension, a new combined antiglaucomatous agent (Literal review)

С.Ю. Петров

Scientific Research Institute of Eye Diseases of the Russian Academy of Medical Sciences

In the review the analysis of results of clinical researches of hypotensive efficacy and safety of Azarga ophthalmic suspension, a new combined antiglaucoma agent is presented.

Согласно данным «The Ocular Hypertension Treatment Study», большинство пациентов через 5 лет получают лечение двумя и более препаратами, что, как известно, снижает приверженность к лечению [4]. Возможность объединения гипотензивных препаратов с разным механизмом действия «в одном флаконе», т.е. применение фиксированных комбинаций, позволяет преодолеть целый ряд трудностей, поскольку такие препараты обладают более выраженным гипотензивным эффектом, более удобны в применении, у них отсутствует эффект вымывания, а также снижено количество побочных эффектов за счет уменьшения числа инстилляций. Этот фактор также способствует повышению комплаентности пациентов.

В начале осени 2011 г. в российской аптечной сети появится новый комбинированный препарат Азарга в форме глазной суспензии (фирма Alcon). Это фиксированная комбинация 0,5% тимолола и 1% бринзоламида.

Бринзоламид является высокоспецифичным неконкурентным и обратимым ингибитором карбоангидразы, основного изофермента в отростках цилиарного тела, который регулирует образование внутриглазной жидкости в задней камере глаза. Его селективное ингибирование бринзоламидом блокирует образование бикарбонатных ионов, что ведет к уменьшению транспорта натрия через ресничный эпителий и, следовательно, подавлению продукции внутриглазной жидкости, уменьшая таким образом внутриглазное давление (ВГД).

Тимолол является неселективным антагонистом β -адренергических рецепторов, блокирующим их в цилиарном теле, что ведет к снижению зависимой от циклической формы аденозинмонофосфата продукции водянистой влаги в глазу. Тимолол также оказывает антиоксидантный эффект на эндотелиальные клетки *in vitro*. Он не обладает внутренней симпатомиметической активностью, не оказывает прямого угнетающего воздействия на сердечную мышцу, не имеет местного анестезирующего эффекта и, кроме того, оказывает незначительное влияние на давление в эписклеральных венах и отток водянистой влаги из глаза.

Согласно инструкции по медицинскому применению, Азарга показана для снижения ВГД у взрослых при офтальмогипертензии и открытоугольной глаукоме при неэффективности составляющих его препаратов в моноте-

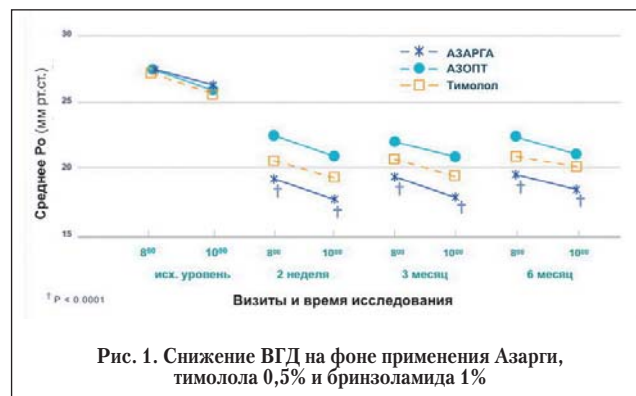
рапии. Заявлено снижение ВГД в среднем на 7–9 мм рт.ст., что составляет 28–35%. Рекомендуемая дозировка – 2 раза/сут., условия хранения препарата обычные.

В 2009 г. были опубликованы данные рандомизированного двойного слепого параллельного мультицентрового исследования сравнительной эффективности Азарги с его компонентами в монотерапии: 0,5% тимололом и 1% бринзоламидом [3]. Пациенты с открытоугольной глаукомой или офтальмогипертензией. Во включаемых в исследование глазах уровень ВГД составил 24–36 мм рт.ст. в 8:00 и 21–36 мм рт.ст. в 10:00 на 2 отборочных визитах после соответствующего периода отмыкания после предшествующего лечения. Пациентам случайным образом назначалось лечение Азаргой (n=174), бринзоламидом 1% (n=174) или тимололом 0,5% (n=175) в виде двукратных ежедневных закапываний; на фоне лечения пациенты наблюдались в течение 6 мес. В некоторых центрах проводились дополнительные измерения ВГД в 12:00, 16:00 и 20:00 на двух отборочных визитах и на визитах на 3-м и 6-м месяцах.

Азарга вызвала статистически достоверное и клинически существенное снижение ВГД от базового уровня на 8,0–8,7 мм рт.ст., что статистически и клинически превосходит эффект бринзоламида 1% (5,1–5,6 мм рт.ст.) и тимолола 0,5% (5,7–6,9 мм рт.ст.).

Среди пациентов, которым проводилась суточная тонометрия, у 57% в группе с Азаргой удалось добиться ВГД порядка 18 мм рт.ст. или менее через 8 ч (16:00) после закапывания хотя бы при одном измерении на 6-м мес. по сравнению с 30% пациентов в группе бринзоламида и 26% в группе тимолола (рис. 1).

В 2009 г. Manni с соавт. публикует результаты исследования по сравнению гипотензивной эффективности двух фиксированных комбинаций: Азарги и Косопта, при использовании каждой 2 раза/сут. у пациентов с открытоугольной глаукомой или офтальмогипертензией [5]. Это было 12-месячное многоцентровое рандомизированное двойное слепое активно контролируемое параллельное исследование. После отбора пациентов предусматривался период вымывания от 5 до 28 дней. Уровень ВГД у включаемых в исследование пациентов составлял 24–36 мм



рт.ст. в 8:00 и 21–36 мм рт.ст. в 10:00 хотя бы в одном глазу и не превышал 36 мм рт.ст. в любом глазу в любое время. Первичную эффективность оценивали в основном на 6-м мес. при измерениях ВГД в 8:00, 10:00 и 16:00. Визиты на 9-м и 12-м мес. проводили для оценки безопасности препаратов. Разницы по базовому уровню ВГД между группами не было. Всего исследование завершили 393 пациента (204 на Азарге и 189 на Косопте).

Разница в среднем уровне ВГД между Азаргой и Косоптом на 3 временных точках на 6-м мес., по которым



Рис. 2. Снижение ВГД на фоне применения Азарги и Косопта

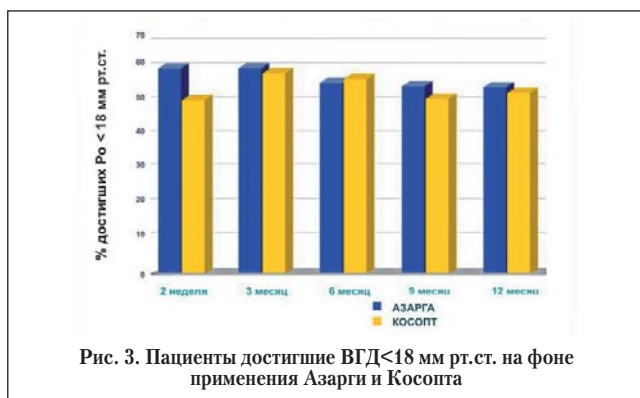


Рис. 3. Пациенты достигшие ВГД<18 мм рт.ст. на фоне применения Азарги и Косопта

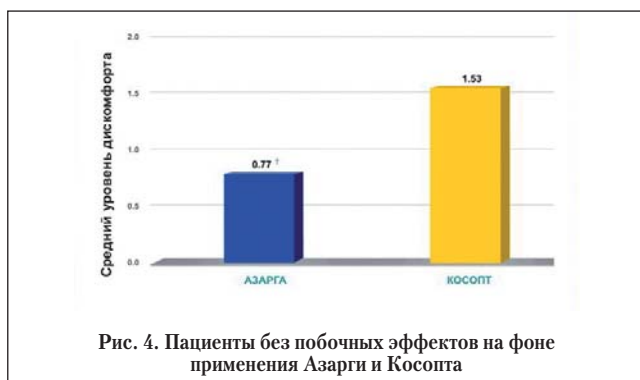


Рис. 4. Пациенты без побочных эффектов на фоне применения Азарги и Косопта

Таблица 1. Частота побочных эффектов на фоне применения Азарги и Косопта			
		Азарга (n = 220)	Косопт (n = 217)
N больных с побочными эффектам (%)		31 (14,1)	50 (23,0)
МЕСТНЫЕ	Раздражение	6 (2,7)	23 (10,6)
	Болезненность	6 (2,7)	14 (6,5)
	Затуманивание	8 (3,6)	1 (0,5)
	Чувство инородного тела	3 (1,4)	1 (0,5)
ОБЩИЕ	Дисгезия (плохое восприятие вкуса)	7 (3,2)	6 (2,8)

оценивалась первичная эффективность, составила $-0,5$, $-0,1$ и $0,1$ мм рт.ст. в 8:00, 10:00 и 16:00 соответственно ($p > 0,05$). Гипотензивная эффективность Азарги не уступала эффективности Косопта, причем числовая разница ВГД в среднем по группе в 9 из 12 временных точек была в пользу первого препарата. Оба препарата вызывали статистически достоверное снижение ВГД от базового уровня, которое в обеих группах было сходным на каждом визите и в каждое время (рис. 2.). Среднее снижение ВГД в группе с Азаргой составило $7,2-9,1$ мм рт.ст. ($28,4-34,9\%$).

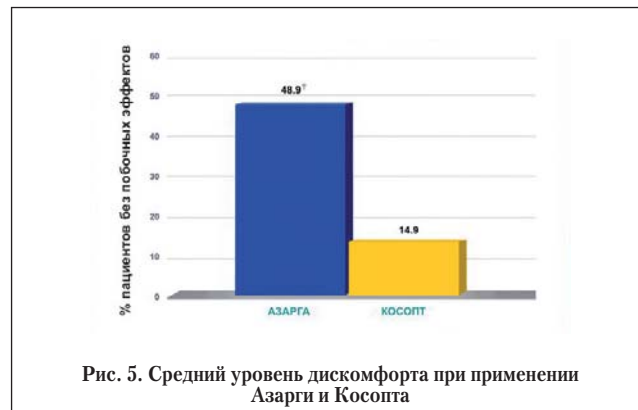


Рис. 5. Средний уровень дискомфорта при применении Азарги и Косопта

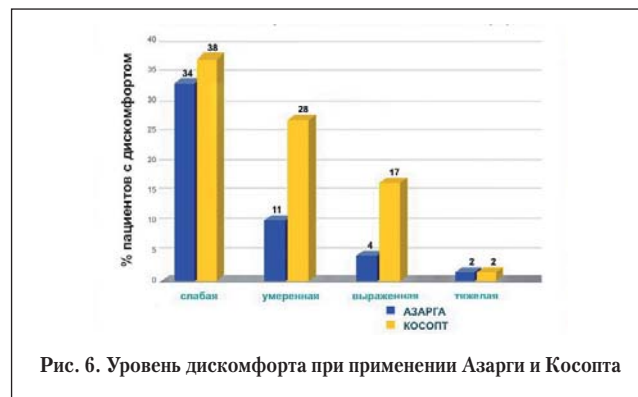


Рис. 6. Уровень дискомфорта при применении Азарги и Косопта

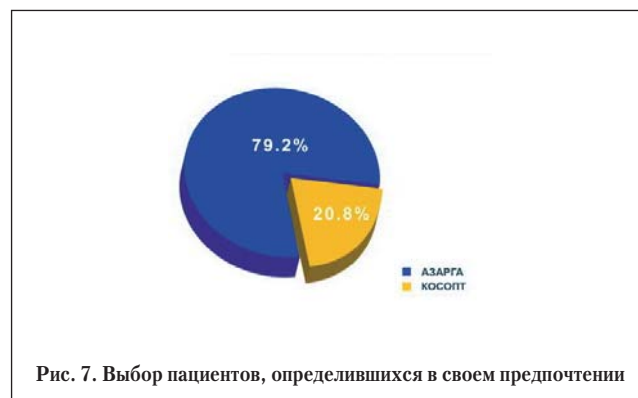


Рис. 7. Выбор пациентов, определившихся в своем предпочтении

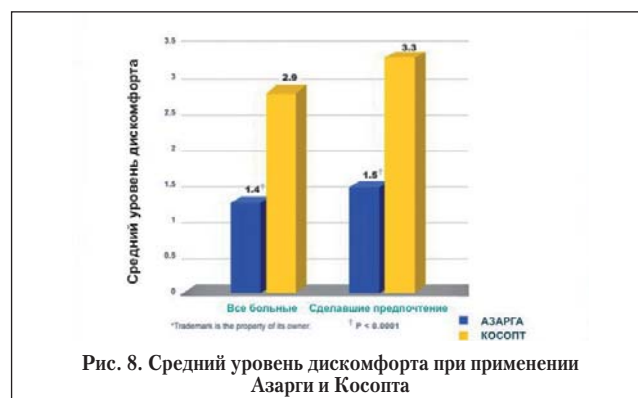
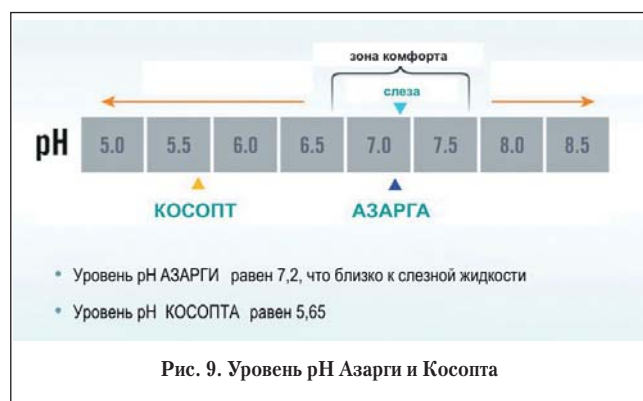


Рис. 8. Средний уровень дискомфорта при применении Азарги и Косопта



Среднее снижение ВГД в группе с Косоптом составило 7,4–8,9 мм рт.ст. (29,7–33,9%). Процент глаз, в которых удалось добиться ВГД < 18 мм рт.ст. при каждом измерении, составил 35–61% на Азарге и 30–59% на Косопте (рис. 3.).

Одиннадцать больных отказались от дальнейшего участия в исследовании по причине возникновения побочных эффектов: у 3 пациентов на фоне лечения Азаргой и у 8 пациентов на фоне лечения Косоптом (рис. 3, 4 и 5). У одного пожилого пациента на фоне лечения Косоптом был отмечен единственный серьезный побочный эффект, связанный с лечением (госпитализация по причине генерализованной аллергической реакции на исследуемый препарат). Ни в одной группе не было выявлено факторов, которые бы ставили под сомнение безопасность использования сравниваемых препаратов (табл. 1).

Потенциальными преимуществами фиксированных комбинаций являются меньшее число закапываний в день, меньше флаконов с лекарствами (и потенциально меньше затрат на них), уменьшение воздействия консервантов на глаз, исключение эффекта вымывания. Пациенты, испытывающие дискомфорт при использовании своих гипотензивных препаратов, могут быть склонны к нарушениям режима закапывания. Целью исследования переносимости Азарги стало определение уровня глазного дискомфорта при использовании Азарги 2 раза/сут. по сравнению с Косоптом 2 раза/сут. при многократном использовании у пациентов с открытоугольной глаукомой или офтальмогипертензией [9]. В исследование включались взрослые пациенты, получающие один гипотензивный препарат. Оценивали комфортность использования текущего препарата от 0 (дискомфорта нет) до 4 (очень тяжелый дискомфорт) по 5-балльной шкале глазного дискомфорта. Пациенты рандомизировались на получающих Азаргу (n=48) или Косопт (n=48) и закапывали препарат в течение недели. Пациенты оценивали глазной дискомфорт на фоне использования исследуемого препарата на визите на 1-й нед. Безопасность оценивалась на основании комплекса глазных параметров и побочных эффектов.

Средний уровень глазного дискомфорта на визите на 1-й нед. был значимо больше ($p=0,0003$) в группе, получавшей Косопт (1,53), по сравнению с группой, получавшей Азаргу (0,77). Среднее увеличение глазного дискомфорта от базового уровня было существенно меньше в группе, получавшей Азаргу (0,49), чем в группе, получавшей Косопт (1,32). Существенно больший процент пациентов в группе, получавшей Азаргу (49%), не отмечал глазного дискомфорта (0 по шкале) после недели использования ($p=0,0004$), по сравнению с группой, получавшей Косопт (15%; рис. 4–6).

В следующем исследовании 2008 г. Mundorf с соавт. попытался оценить предпочтение пациентами Азарги по

сравнению с Косоптом после закапывания каждого препарата в оба глаза [7]. В проспективном двойном слепом рандомизированном активно контролируемом перекрестном многоцентровом исследовании пациенты получали случайным образом Азаргу или Косопт в оба глаза в течение нескольких дней. Глазной дискомфорт оценивался спустя минуту после закапывания каждого препарата по десятибалльной шкале (0 – отсутствие дискомфорта, 9 – выраженный дискомфорт), а предпочтение (или его отсутствие) отмечалось на 2-й день.

Всего в исследование было включено 127, из 106 пациентов, которые высказали свое предпочтение тому или иному препарату, 79,2% предпочли Азаргу Косопту ($p<0,0001$). Существенно большее число пациентов отмечали боль в глазу и раздражение после закапывания Косопта, чем Азарги, и существенно большее число пациентов отмечали преходящую замутненность зрения после закапывания Азарги, чем Косопта (рис. 7 и 8).

Секрет хорошей переносимости Азарги кроется в уровне ее pH. Согласно данным Carney и Hill, физиологический уровень pH равен 7,45, а уровень pH глаза составляет от 6,6 до 7,80. Для достижения максимального комфорта раствор глазных капель должен иметь тот же уровень pH, что и слезная жидкость, либо уровень pH раствора должен укладываться в диапазон комфортных для глаза уровней pH. В нескольких исследованиях было показано, что уровень pH растворов для контактных линз поддерживается на комфортном для глаза уровне, и поэтому эти растворы так хорошо переносятся [2, 6, 10] (рис. 9).

Таким образом, исследования показали, что по гипотензивной эффективности Азарга статистически достоверно превосходит бринзоламид 1% и тимолол 0,5% в монотерапии, Азарга снижает ВГД в среднем на 9,1 мм рт.ст. (на 35% от исходного уровня), а также обеспечивает клинически значимое снижение ВГД, сравнимое с Косоптом.

Препарат показал себя как значительно более комфортный для пациентов в сравнении с Косоптом. Значительно больший процент пациентов, применяющих Азаргу (49%), в сравнении с Косоптом (15%) не испытывали побочных эффектов. Среди пациентов, определившихся в своем предпочтении, Азаргу выбрали 79%. По результатам 12-месячного исследования 10,6% больных на Косопте испытывали выраженный дискомфорт, в сравнении с 2,7% на Азарге. Хочется надеяться, что хорошая переносимость препарата должна привести к повышению комплаентности у больных с глаукомой [1, 8].

Литература

1. Chan K., Testa M., McCluskey P. Ocular comfort of combination glaucoma therapies: brimonidine 0.2%/timolol 0.5% compared to dorzolamide 2%/timolol 0.5% // J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 23. P. 372–376.
2. Garcia-Valldecabres M., Lopez-Aleman A., Refojo M.F. PH stability of ophthalmic solutions // Optometry. 2004. Vol. 75. P. 161–168.
3. Kaback M., Scoper S.V., Arzeno G. et al. Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination compared with brinzolamide 1% and timolol 0.5% // Ophthalmology. 2008. Vol. 115. P. 1728–1734.
4. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma // Arch. Ophthalmol. 2002. Vol. 120. P. 701–713.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>