

Травопрост: российский опыт применения

Е.А. Егоров, Ж.Г. Оганезова

РГМУ

Travoprost: Russian experience of usage (Trial review)

Е.А. Егоров, Ж.Г. Оганезова

**Department of Ophthalmology of Medical Faculty
GOU VPO Russian State Medical University of Roszdrazh, Moscow**

Literary review presents results of multicenter studies: «START» «Travatan long-term treatment» carried out in Russian sites during 2003–2007. It also includes results of independent research of effect and safety of Travatan usage in patients with low pressure glaucoma, angle-closed glaucoma and before phacoemulsification.

Препараты простагландинового ряда выделяются среди остальных средств, используемых для снижения внутриглазного давления (ВГД) при глаукоме, своим выраженным гипотензивным действием, отсутствием системных и незначительными местными побочными явлениями, отсутствием привыкания, стойким эффектом и удобным режимом использования (1 раз в сутки), что улучшает качество жизни пациентов и повышает их приверженность лечению [4,9,15, 17,27,29,30,37]. Благодаря этому, появившись на российском рынке в конце 90-х годов XX века, простагландины заняли прочное место в лечении больных глаукомой.

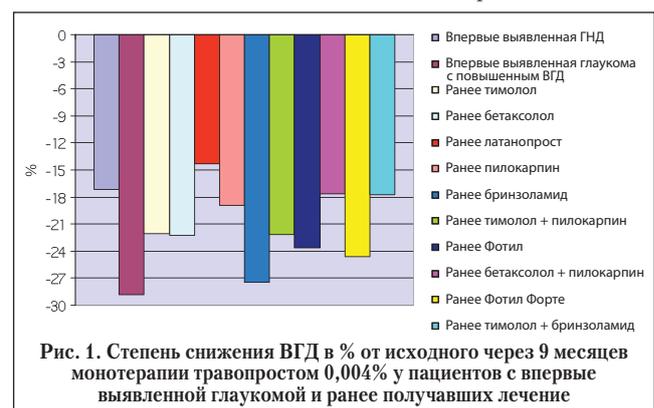
Траватан (травопрост 0,004%) – один из представителей данной группы, отмечающий в этом году восьмилетие своего успешного использования в мире и пятилетие в России. За это время был проведен ряд многоцентровых и инициативных исследований, посвященных применению Траватана у глаукомных больных в различных ситуациях.

Исследование «Траватан в качестве альтернативной терапии глаукомы (S.T.A.R.T)» было проведено во многих странах мира, включая Россию, в 2003–2005 годах. В России это было 12-недельное открытое исследование в 50 лечебных учреждениях, в котором приняло участие 1389 пациентов. Целью исследования стала оценка эффективности Траватана у пациентов с впервые выявленной глаукомой и пациентов, ранее получавших гипотензивную терапию, но не достигших адекватного контроля ВГД. При анализе результатов швейцарского [20] и российского исследований,

можно сказать, что среднее снижение ВГД через месяц после начала применения 0,004% раствора травопроста было сравнимо. Однако в российском исследовании во всех сопоставимых группах наблюдалось большее снижение уровня ВГД к 3 месяцу применения. Эта тенденция прослеживается относительно групп пациентов с впервые выявленной глаукомой с тонометрическим ВГД более 25 мм рт.ст. (по Маклакову), а также пациентов, применявших латанопрост, –адреноблокаторы, ингибиторы карбоангидразы.

В данном исследовании во всех случаях, как при применении Траватана у больных с впервые диагностированной глаукомой, так и у больных, у которых не удалось достичь адекватного снижения ВГД при терапии другими антиглаукомными препаратами, применявшихся в качестве моно- или комбинированной терапии, Траватан обеспечил дополнительное снижение ВГД от 2 до 9 мм рт. ст. (табл. 1, 2) Величина дополнительного снижения ВГД зависела от того, с препарата из какой группы антиглаукомных средств больной был переведен на Траватан. Однако исходя из данных о том, что снижение ВГД на 1 мм рт.ст. сокращает риск прогрессирования глаукомы на 10%, Траватан дает дополнительный шанс сохранить зрение больным глаукомой.

Исследование «Траватан Длительная Терапия» проводилось более чем в 50 клиниках 30 городов России и



течение 9 месяцев. Дизайн: открытое, проспективное, неконтролируемое, нерандомизированное. Цель: оценка эффективности длительной монотерапии Траватаном у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и тех, у кого продолжалось прогрессирование глаукомного процесса, несмотря на проводимую терапию другими препаратами.

1777 пациентов (2746 глаз) были включены в исследование, 1430 человек (2244 глаза) закончили его на монотерапии Траватаном (16% больных были переведены на комбинированную терапию или прооперированы).

Независимо от получаемого ранее лечения на протяжении всех 9 месяцев наблюдения монотерапия травопростом позволила стабилизировать течение заболевания, обеспечив дополнительное по сравнению с исходным снижение ВГД (рис. 1).

В группе пациентов с впервые выявленной глаукомой с повышенным ВГД уже через 4 недели монотерапии травопростом среднее по группе ВГД составляло менее 21 мм рт.ст. (исходное превышало 28 мм рт.ст.) и удерживалось на таком уровне до окончания исследования. Данный результат свидетельствует не только о высокой гипотензивной активности препарата, но и о стойкости эффекта, который был подтвержден результатами корреляционного анализа. Однако стоит отметить, что через 36 недель лечения у пациентов с IIIb стадией глаукомы произошел рост ВГД, которое стало достоверно более высоким, чем у пациентов с I и II стадиями ($<0,001$). Данная тенденция является закономерной для глаукомы, поэтому пациентам с продвинутыми стадиями рекомендуется более активная терапия для достижения более низких значений офтальмотонуса [2,5,15].

В группе пациентов с впервые выявленной глаукомой с нормальным ВГД (ГНД) снижение офтальмотонуса было менее выраженным и к окончанию исследования составило 17,17%. Рекомендуемого же снижения ВГД на 30% от исходного [5] через 36 недель монотерапии травопростом достигли лишь 15,79% пациентов с I стадией глаукомы и ни одного пациента со II и III стадиями. Полученные результаты согласуются с данными литературы [10,25,39] и в очередной раз подтверждают актуальность комбинированной терапии пациентов с ГНД и необходимость поиска сочетаний препаратов, которые могли бы для нее использоваться.

Еще одной группой с меньшим, чем у остальных, снижением ВГД стала группа пациентов, переведенных на лечение травопростом с монотерапии латанопростом. На сегодняшний день нет однозначного мнения о преимуществе одного препарата простагландинового ряда над другими [18,27,28,30,33,41]. Однако известно, что травопрост обладает более высокой селективностью по отношению к FP-рецепторам. Именно высокое сродство к рецепторам данного типа может обеспечить более выраженное влияние на офтальмотонус [2]. В данном исследовании через 36 недель травопрост обеспечил дополнительное статистически значимое снижение ВГД на 14,28%. Но на протяжении всего периода наблюдения уровень ВГД в данной группе был достоверно выше, чем у

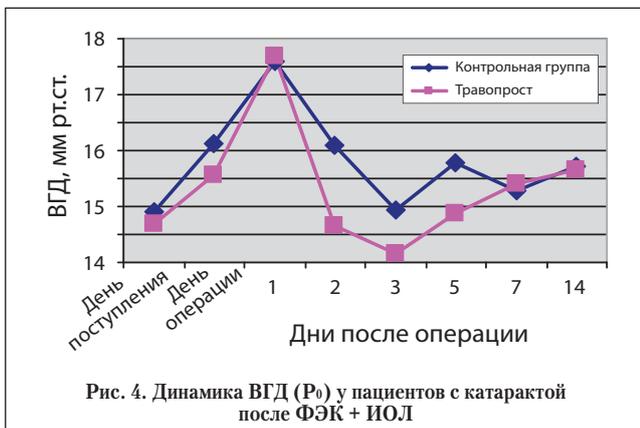
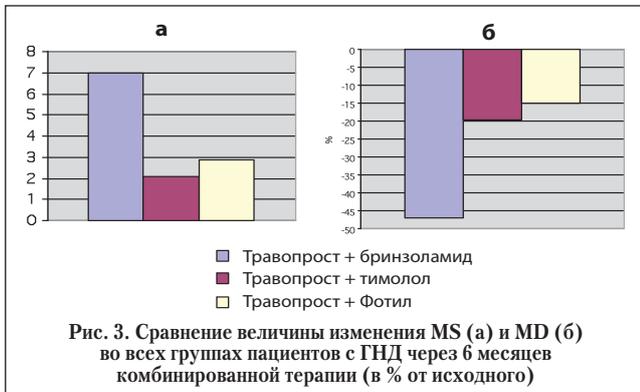
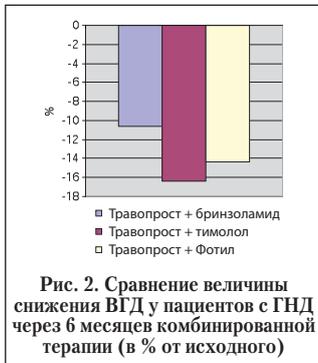
других пациентов ($p<0,02$). Кроме того, у 15% больных уровень ВГД превышал 25 мм рт.ст., у 16% пациентов наблюдалось повышение ВГД по сравнению с исходным. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у ряда пациентов травопрост может быть более эффективным, чем латанопрост, и замена одного препарата на другой может обеспечить стабилизацию глаукомного процесса. Но в то же время у почти трети пациентов подобное изменение лечения не является оправданным – более рациональной у них могла бы оказаться комбинированная терапия.

Что касается переносимости длительной монотерапии травопростом, то ни у одного пациента не было зафиксировано системных побочных эффектов. Побочные эффекты были выявлены у 621 пациента (43,43%) и представлены в основном гиперемией конъюнктивы различной степени выраженности (30,56% случаев), потемнением и усилением роста ресниц (7,41%). Лишь в 0,84% побочные явления стали причиной отмены препарата.

Следует отметить, что от продолжения участия в исследовании из-за финансовых затруднений отказались всего 0,73% пациентов, т.е. большинство больных продемонстрировали готовность приобрести травопрост. Этот аспект должен учитываться российскими врачами-офтальмологами при назначении лечения.

Применение комбинаций препаратов простагландинового ряда с препаратами других групп исследовалось нами в рамках инициативного исследования у пациентов с ГНД. Было произведено сравнение эффективности и переносимости 3 комбинаций: травопрост с бетаксололом, бринзоламидом, тимололом. Дизайн: длительное (6 месяцев), открытое, проспективное, сравнительное, рандомизированное, неконтролируемое.

Было включено 45 пациентов (82 глаза) с ГНД, которым после рандомизации назначалась одна из указанных комбинаций. Все комбинации обеспечили стабильное снижение ВГД у всех пациентов на протяжении 6 месяцев исследования. Однако к окончанию периода наблюдения ни в одной подгруппе среднее ВГД не было ниже исходного на рекомендуемые 30%. Наименьшим гипотензивным эффектом обладала комбина-

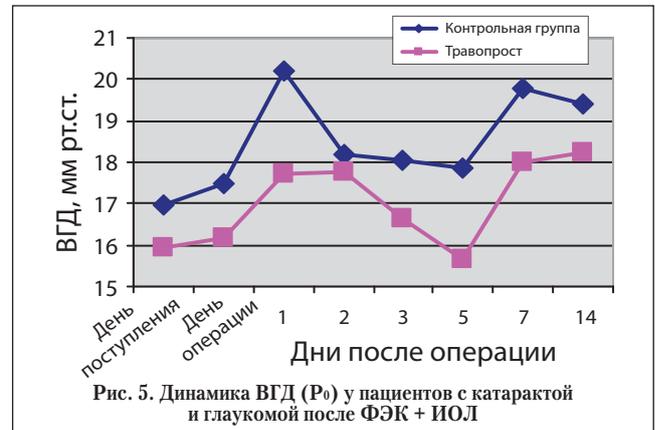


ция с бринзоламидом (рис. 2); на протяжении всего периода комбинированной терапии ВГД данных пациентов превышало ВГД остальных больных (<0,03). Остальные комбинации продемонстрировали сопоставимую активность.

Что касается периметрических показателей, то у всех пациентов наблюдалась положительная динамика в увеличении чувствительности сетчатки и снижении количества дефектов, причем наилучшей она была в подгруппе, дополнительно получающей бринзоламид, худшей – в подгруппе Фотила (рис. 3). У всех пациентов наблюдалась положительная динамика показателей РОГ и ЭРГ, причем более выраженные изменения регистрировались в подгруппе бринзоламида.

Худшая переносимость лечения была выявлена в подгруппе Фотила: треть пациентов отказалась от продолжения участия в исследовании из-за возникновения побочных эффектов, влияющих на качество их жизни.

Таким образом, комбинация травопроста с бринзоламидом, несмотря на достаточно слабую антигипертензивную активность, вызвала наиболее выраженное улучшение показателей периметрии, РОГ и ЭРГ и продемонстрировала хорошую переносимость.



Начальная терапия	Среднее снижение ВГД после перевода на альтернативную монотерапию Траватаном	
	Через 4 недели	Через 12 недель
Бетоптик + Пилокарпин	- 4,47	- 5,61
Тимолол + Пилокарпин	- 4,85	- 5,54
Фотил	- 2,41	- 3,39
Фотил-форте	- 1,62	- 2,60
Бетоптик + Азопт	- 1,91	- 3,12
Тимолол + Азопт	- 2,26	- 3,12

Начальная терапия	Среднее снижение ВГД после перевода на альтернативную монотерапию Траватаном			
	Через 4 недели		Через 12 недель	
	Россия	Швейцария	Россия	Швейцария
Впервые диагностированная глаукома: P _t > 25 мм рт.ст. (P ₀ > 21 мм рт.ст.)	- 8,37	- 8,6	- 9,86	- 8,5
Впервые диагностированная глаукома P _t < 25 мм рт.ст. (P ₀ < 20 мм рт.ст.)	- 2,24	- 4,4	- 2,77	- 4,3
Селективные б-блокаторы	- 4,76		- 5,36	
Неселективные б-блокаторы	- 5,08	- 4,9	- 5,58	- 4,9
Ингибиторы карбоангидразы	- 4,46	- 4,4	- 5,58	- 4,5
Пилокарпин	- 4,56		- 6,03	
Ксалатан	- 2,37	- 2,3	- 3,17	- 2,1

Такие результаты возможно объяснить исходя из особенностей патогенеза глаукомы нормального давления, немаловажную роль в котором играют сосудистые факторы, в частности, ишемия и вазоспазм [1]. Поэтому ориентация врача только на уровень ВГД не может быть признана правильной [1,7] – при выборе препарата следует учитывать не только его гипотензивную активность, но и возможное влияние на гемодинамику.

Изучение воздействия препаратов простагландинового ряда на течение глаукомного процесса проводилось нами и у пациентов с первичной закрытоугольной глаукомой (ПЗУГ). Описанные в литературе исследования были выполнены в большинстве своем на представителях монголоидной расы, в силу анатомо-физиологических особенностей более подверженных развитию ПЗУГ. У данных пациентов простагландины показали высокий антигипертензивный эффект, положительное влияние на глазную перфузию [12,13,19,34,38,40].

В нашем исследовании приняли участие 30 пациентов (56 глаз) европеоидной расы с оперированной лазером ПЗУГ. Дизайн: длительность – 3 месяца, открытое, проспективное. Монотерапия травопростом продемонстрировала выраженную гипотензивную активность и хорошую переносимость. Так, статистически значимое снижение ВГД наблюдалось уже через 2 недели и удерживалось на протяжении всего периода наблюдения, составив через 3 месяца лечения 20,89% от исходного. На 35% увеличилось значение коэффициента легкости оттока. Что касается влияния на зрительные функции, то увеличение остроты зрения не достигло уровня статистической значимости; количество скотом 1, 2 и 3 порядков уменьшилось через 3 месяца лечения на 32,44, 51,92 и 48,82% соответственно ($<0,03$). Динамика показателей РОГ и ЭРГ носила положительный характер, но изменения не достигли уровня статистической значимости. Наиболее частым побочным эффектом проводимого лечения была гиперемия конъюнктивы.

Таким образом, травопрост может использоваться и у пациентов с оперированной лазером ПЗУГ для стабилизации ВГД (что было подтверждено и зарубежными исследованиями).

Также нами было изучено влияние травопроста на течение **послеоперационного периода** после факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы (ФЭК+ИОЛ) у пациентов без глаукомы и с наличием данного заболевания. Дизайн: длительность – 2 недели, открытое, проспективное, сравнительное, рандомизированное, контролируемое.

В литературе не существует единого мнения о положительном или отрицательном влиянии простагландинов на выраженность послеоперационного реактивного синдрома. Ряд исследований говорят о гипотензивном воздействии данных препаратов в послеоперационном периоде [6,8,11,14,35], другие не отмечают значимого влияния на офтальмотонус [20,21,31,32]. Некоторые авторы сообщают об отсутствии побочных явлений, связанных с пред- и послеоперационным использованием простагландинов [16,26,36,42], другие свидетельствуют о повышении частоты развития макулярног отека [23,24].

В нашем исследовании за 2 часа до операции пациентам основных групп инстиллировали Траватан однократно, в контрольных группах закапывания не производилось. В зависимости от наличия или отсутствия глаукомы у оперированных больных мы получили несколько отличающиеся друг от друга результаты.

У всех пациентов, несмотря на проводимые общие мероприятия по снижению внутриглазного и артериального давления, перед операцией наблюдался рост ВГД,

связанный, вероятно, с психоэмоциональными факторами. Увеличение офтальмотонуса было более выраженным в контрольной группе и среди пациентов без глаукомы, что может свидетельствовать в пользу более активной местной гипотензивной терапии, которая должна применяться даже у пациентов без глаукомы.

Среди пациентов с **катарактой** максимально выраженное повышение офтальмотонуса наблюдалось в 1-й день после операции (рис. 4).

ВГД в контроле на протяжении первых 5 дней превышало ВГД основной группы, с чем, вероятней всего, связано большее число пациентов в ней с отеком роговицы ($<0,003$). А большая частота развития отека роговицы могла повлечь более низкие значения остроты зрения в контрольной группе по сравнению с основной: так, острота зрения была достоверно выше в группе травопроста на 3, 7 и 14-й дни после операции ($<0,04$). В то же время значимо больше пациентов с гиперемией конъюнктивы было, наоборот, в основной группе: на 1, 2, 3 и 14-й дни больше в группе травопроста, чем в контроле ($<0,04$).

Описанные результаты позволяют сделать вывод о важности и необходимости назначения пациентам без глаукомы, готовящихся к ФЭК + ИОЛ, инстилляций противоглаукомных препаратов как до операции, так и в первые дни после нее, с целью влияния на офтальмогипертензию, как составляющую реактивного синдрома и улучшения зрительных функций.

У больных с **глаукомой** наблюдалось 2 практически равных пика ВГД: на 1 и на 7-й день после операции, более выраженных в контрольной группе, чем в основной (рис. 5).

Однако статистически значимых различий в уровне ВГД на протяжении исследования между контрольной и основной группой не было ($>0,07$). Пациентов с отеком роговицы снова было больше в контрольной группе, но в данном случае различия не были статистически значимыми ($>0,06$). Не было обнаружено достоверных различий и в динамике значений остроты зрения ($>0,09$), что может быть связано с предыдущим показателем. Среди пациентов с глаукомой конъюнктивальная гиперемия наблюдалась чаще, чем у пациентов без этого заболевания, причем при сравнении контрольной и основной групп значимо больше пациентов с данным явлением в основной группе было только на 1-й день после операции ($<0,04$).

Полученные результаты свидетельствуют о большей продолжительности реактивного синдрома у больных с глаукомой и желательном назначении дополнительных к получаемым местными гипотензивных препаратов.

Подводя итог вышеизложенному, можно сделать заключение о высокой антигипертензивной активности, хорошей переносимости, безопасности и финансовой приемлемости Траватана. Данный препарат может быть рекомендован для широкого применения в виде монотерапии и в комбинации с препаратами других групп для лечения пациентов с ПОУГ (в том числе не стабилизированной на уже проводимой терапии), с ГНД и ПЗУГ, а также для предоперационной подготовки пациентов перед ФЭК + ИОЛ.

Литература

1. Алябьева Ж.Ю., *Нормотензивная глаукома и глаукома умеренно повышенного давления: роль системных и церебральных нарушений в патогенезе, особенности клиники, диагностики и лечения. Автореферат дис. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук, 2004.*
2. Егоров Е. А. и соавт. // *Офтальмофармакология. Москва, Изд. Дом «Геотар-Мед» 2004.*

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