

Бесконсервантная форма фиксированной комбинации биматопроста и тимолола в повышении комплаенса и эффективности лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

И.А. Лоскутов — д-р мед. наук, заведующий офтальмологическим отделением¹

А.В. Корнеева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог²

¹ Офтальмологическое отделение Научно-практического центра ООО «РЖД»,
123567, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84

² ООО «Три-З», 129301, Москва, Бориса Галушкина, д. 3

Цель обзора — анализ данных новейших клинических исследований эффективности и безопасности фиксированных комбинаций как средства первоочередного выбора в терапии пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Анализируются данные о применении фиксированной комбинации биматопроста 0,03 % и тимолола 0,5 %, а также влияние применения данной фиксированной комбинации без консерванта на повышение приверженности к лечению, сохранение зрительных функций и повышение качества жизни пациентов на всех стадиях глаукомного процесса.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, биматопрост, тимолол, фиксированная комбинация, бесконсервантная форма.

Для цитирования: Лоскутов И.А., Корнеева А.В. Бесконсервантная форма фиксированной комбинации биматопроста и тимолола в повышении комплаенса и эффективности лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (2): 95-101.
doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-95-101.

Глаукома остается одной из ведущих причин слепоты во всем мире [1, 2]. В 2013 г. распространенность глаукомы в мире составляла 3,54 %, при этом, по оценкам, страдают от этого заболевания 64,3 млн человек. Ожидается, что это число вырастет на 18,2 % в 2020 г. и на 73,8 % в 2040 г., до 76,0 и 111,8 млн человек во всем мире соответственно [3].

Немаловажным является то, что нарушение зрения вследствие глаукомы значительно снижает качество жизни пациентов; лица с глаукомой в 3 раза чаще сообщают о трудностях в повседневной деятельности (например, при чтении, ходьбе и

вождении) по сравнению с людьми, глаукомой не страдающими [1, 4].

Известно, что одним из основных факторов прогрессирования данного заболевания является повышенное внутриглазное давление (ВГД). Рядом проспективных клинических рандомизированных исследований, в том числе Early Manifest Glaucoma Trial Group (EMTG) [5] и Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) [6], четко показано преимущество снижения ВГД в профилактике прогрессирования глаукомы. Важность снижения уровня ВГД для сохранения зрительных функций была

доказана целым рядом клинических исследований [7–9]. Так, продемонстрировано, что снижение ВГД на 1 мм рт. ст. связано с уменьшением риска прогрессирования глаукомного процесса на 10–19 % [7, 10].

Вместе с тем одной из наиболее актуальных проблем, учитывая большое медико-социальное значение глаукомы, ее высокую распространенность и тяжесть исходов, остается поиск оптимальных средств местного гипотензивного медикаментозного лечения [1, 11, 12]. При этом препаратами первого выбора являются аналоги простагландинов (АПГ). Недавнее исследование United Kingdom Glaucoma Treatment Study (UKGTS) показало, что АПГ в качестве монотерапии значительно снижают риск прогрессирования глаукомы в течение 2 лет в сравнении с плацебо [13]. АПГ стали препаратами первого выбора благодаря своей доказанной высокой эффективности в снижении ВГД, колеблющейся в диапазоне 31–33 % при однократном использовании, и отличному профилю безопасности с небольшим количеством местных и системных побочных эффектов [14]. Кроме того, АПГ эффективны в контроле суточных колебаний ВГД [15].

В клинической практике используется ряд препаратов АПГ с различной степенью гипотензивной активности. В ходе метаанализа, включающего восемь рандомизированных контролируемых клинических исследований, включающих 1610 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и офтальмогипертензией (ОГ), биматопрост 0,03 % показал максимальную способность к снижению ВГД по сравнению с латанопростом и травопростом [16]. Важным является также то, что клинические исследования показали высокую эффективность и хорошую переносимость биматопроста при нормотензивной глаукоме [17], в том числе при недостаточной эффективности латанопроста [18], резистентность к которому при нормотензивной глаукоме довольно высока. В ряде исследований биматопрост показал высокую эффективность и безопасность и у пациентов с псевдоэкссфолиативной глаукомой (ПЭГ), обеспечив достижение целевого давления у большинства пациентов [19]. Это имеет большое практическое значение, ведь известно, что ПЭГ характеризуется более тяжелым клиническим течением и худшим прогнозом, чем ПОУГ [20], а уровень ВГД, его суточные колебания и дефекты полей зрения более выражены, чем при ПОУГ [21]. Кроме того, Т. Takmaz и соавт. [22] отметили высокую гипотензивную эффективность биматопроста в раннем послеоперационном периоде после фактоэмульсификации у пациентов с псевдоэкссфолиативным синдромом, у которых нередко наблюдается транзиторное повышение ВГД (особенно в первый день после операции), способное провоцировать отек роговицы, переднюю ишемическую оптическую нейропатию, окклюзии вен сетчатки, сужение полей зрения [23].

В то время как АПГ остаются препаратами первого выбора для монотерапии, комбинация АПГ и тимолола выступает в качестве первоочередного назначения при выборе комбинированной терапии больным ПОУГ в большинстве стран Европы [2, 10, 24]. Это связано прежде всего с тем, что входящие в них компоненты относятся к лекарственным средствам, позволяющим добиться максимального гипотензивного эффекта при минимальной частоте закапывания (1 раз в сутки). Совместное применение АПГ и бета-блокаторов в виде фиксированной комбинации (ФК) приводит к выраженному снижению ВГД за счет двух механизмов действия: усиления увеосклерального оттока и снижения продукции внутриглазной жидкости. При этом применение ФК позволяет свести к минимуму и стабилизировать циркадианные колебания ВГД, а также снижает риск развития возможных побочных эффектов, свойственных бета-адреноблокаторам [25, 26].

В нашей стране биматопрост применяется в фиксированной комбинации с тимолола малеатом (ганфорт). Показано, что фиксированная комбинация биматопрост/тимолол (ФКБТ) обеспечивает более выраженное снижение ВГД, чем ее компоненты (биматопрост и тимолол), используемые в сочетании, но в качестве моноагентов [27]. Дополнительными преимуществами ФК признаются: их более продолжительный эффект, упрощенная схема дозирования, большая приверженность лечению и меньший риск заболеваний глазной поверхности (вследствие меньшей экспозиции консервантов) по сравнению с сочетанным использованием каждого компонента в отдельности [28].

В результате многих мультицентровых исследований выявлено, что ФК, включающие АПГ и бета-блокаторы, позволяют в большей мере достичь комплаенса и тем самым остановить прогрессирование заболевания, отсрочить применение лазерных и хирургических методов лечения. Лазерные и хирургические вмешательства по поводу глаукомы являются эффективными методами снижения ВГД, однако, как известно, этот эффект имеет ограниченную продолжительность. Хирургическое лечение сопряжено с послеоперационными рисками. Поэтому большое значение имеет возможность длительного эффективного медикаментозного гипотензивного лечения пациентов с разными стадиями ПОУГ. Возможность отсрочить оперативное лечение с целью снижения ВГД является несомненным преимуществом комбинированных лекарственных форм. Важной эта проблема является и потому, что глаукома на начальной стадии сложна для диагностики и нередко выявляется в развитой и далеко зашедшей стадиях, когда монотерапия не позволяет достичь целевого уровня ВГД и стабилизации зрительных функций. По данным литературы, такая ситуация отмечается в 40–75 % случаев [29, 30]. В настоящее время ФК местных гипотензивных средств применяются как

препараты выбора для лечения ПОУГ и на начальной стадии заболевания. Кроме того, применение ФК улучшает исходы антиглаукоматозных операций. При выборе терапии важна не только эффективность и безопасность лекарственной формы, но и влияние ее применения на качество жизни пациента — хорошая переносимость, которая позволяет повысить приверженность к лечению.

В мировой офтальмологической практике накоплен достаточно большой положительный опыт применения ФКБТ. При этом часть авторов считает использование биматопростсодержащих комбинаций более перспективным (по сравнению с препаратами, одним из компонентов которых является травопрост или латанопрост), отмечая их лучшую переносимость пациентами при сопоставимой гипотензивной эффективности [31]. В сравнительных клинических исследованиях I. Stalmans и соавт. [32] гипотензивный эффект биматопроста оказался более выраженным, чем латанопроста. В сравнении с латанопростсодержащей комбинацией, колебания средних значений ВГД при которой составили 5,9 мм рт. ст., ФКБТ показала значительно более низкие значения средних суточных колебаний ВГД — 4,8 мм рт. ст. В ходе метаанализа 20 клинических исследований, посвященных сравнению ФК АПГ/тимолола с агонистами простагландиновых рецепторов в качестве монотерапии, выявлено, что ФКБТ обеспечивала значительно более выраженное снижение ВГД, чем комбинации на основе латанопроста и травопроста, а также биматопроста в монотерапии (в большинстве исследований) [33]. Анализ большой популяции пациентов с глаукомой ($n = 5556$) в 5 комбинированных исследованиях показал, что использование ФКБТ позволяло достичь выраженного снижения ВГД как у пациентов, которые ранее лечились, так и у тех, кто ранее лечения не получал [34].

Современная тенденция лечения пациентов с глаукомой направлена не только на предотвращение ухудшения зрительных функций, но и на улучшение качества жизни пациента, которое, по данным литературы, снижается с момента постановки диагноза [1, 4]. С повышением частоты закапывания повышается вероятность несоблюдения пациентом режима. В англоязычной литературе эту проблему обозначили словом «compliance». Комплаентность — это согласие или желание больного следовать назначениям врача, что является особенно важным при глаукоме, поскольку лечение дает надежду на сохранение зрительных функций лишь при его регулярности. Основными причинами, снижающими комплаенс, являются: забывчивость, техническая сложность в закапывании капель, необходимость частых закапываний, недостаточное понимание механизмов заболевания, высокая стоимость препаратов, наличие побочных эффектов [35, 36]. При смене двух отдельных препаратов на ФК на-

блюдается увеличение приверженности пациента к лечению. Важным преимуществом является также то, что при применении ФК отсутствует вымывание одного препарата при закапывании второго. Однократное применение приводит к лучшему соблюдению режима дозирования, повышению эффективности терапии и снижению затрат на лечение. Кроме того, при применении ФК наблюдается уменьшение частоты развития местных и общих побочных эффектов (по сравнению с монотерапией бета-адреноблокаторами), а также уменьшение токсического влияния на глазную поверхность ввиду снижения количества консерванта, который поступает в ткани глаза.

ФКБТ показала высокую эффективность у пациентов с наиболее тяжелой формой глаукомы — вторичной неоваскулярной глаукомой при сахарном диабете. Даже в случае отсутствия достижения целевого уровня ВГД она рекомендована для подготовки пациента к оперативному вмешательству для уменьшения риска геморрагических послеоперационных осложнений как во время хирургического вмешательства, так и в раннем послеоперационном периоде [37].

В многоцентровом обсервационном открытом исследовании пациентов с недостаточным снижением ВГД ФКБТ эффективно снижала ВГД, с улучшенной или эквивалентной переносимостью в сравнении с предыдущими препаратами, с хорошей приверженностью к лечению [33].

Основной тенденцией в повышении эффективности местной гипотензивной терапии при глаукоме в настоящее время является создание бесконсервантных форм препаратов. Особое внимание уделяется созданию бесконсервантных форм ФК (АПГ и бета-блокаторы) ввиду, как указывалось выше, их доказанной в ходе многочисленных многоцентровых рандомизированных исследований высокой гипотензивной эффективности, высокого профиля безопасности, хорошей переносимости.

В последние годы получено все больше доказательств того, что антиглаукомные препараты, содержащие консерванты, могут вызывать местные токсические эффекты, вызывают или обостряют заболевание глазной поверхности и, реже, вызывают аллергические реакции. Это может привести к плохому соблюдению режима терапии или его прекращению (нарушению комплаенса), что подчеркивает необходимость в терапии без консервантов (БК) [3, 38]. Многократные инстилляционные на протяжении длительного времени приводят к накоплению препарата и консерванта в тканях глаза. Наиболее часто используемый консервант для офтальмологических средств — это бензалкония хлорид (БХ). Кроме антибактериальной активности, он повышает проницаемость роговицы для лекарственных препаратов за счет разрушения межклеточных соединений ее эпителия, нередко оказывая на него при этом токсическое действие. Особенно важно, что при

закапывании препаратов с БХ снижается жизнеспособность клеток, степень этого эффекта коррелирует с концентрацией консерванта. Кроме того, БХ может оказывать провоспалительное действие, усиливая симптомы блефарита, конъюнктивита. За счет негативного влияния на бокаловидные клетки конъюнктивы, разрушения липидного и муцинового слоев слезной пленки БХ нередко провоцирует развитие синдрома сухого глаза (ССГ) [39]. У пациентов с глаукомой, получающих препараты, содержащие консервант, выявлена повышенная осмолярность слезной пленки, что коррелировало с заболеваниями поверхности глаза и временем разрыва слезной пленки. Кроме того, обнаружена корреляция между количеством применяемых препаратов и симптомами поражения глазной поверхности, а также с осмолярностью слезы [40]. В то же самое время ССГ — это заболевание глазной поверхности, при котором гиперосмолярность слезы является центральным фактором, вызывающим апоптоз эпителиальных клеток роговицы и воспаление глаз [40]. Предполагается, что БХ повышает проницаемость барьера крови — водянистая влага, вызывая субклиническое воспаление переднего отрезка. Кроме того, известно, что фильтрационная хирургия менее успешна у пациентов, которые до вмешательства использовали БХ-содержащие препараты [41], и противовоспалительное лечение в ближайшем предоперационном периоде у таких пациентов оказывает благоприятное воздействие [42]. Это подтверждает предположение, что хроническое субклиническое воспаление глазной поверхности, индуцированное БХ, может послужить причиной снижения эффективности оперативного лечения глаукомы (способствовать процессам рубцевания и провоцировать несостоятельность фильтрационной подушки).

Эти вопросы очень актуальны для успешного ведения пациентов с глаукомой, и для ответа на них необходимы инновационные клинические и экспериментальные исследования. В качестве одного из возможных решений рассматривается широкое внедрение в практику бесконсервантных антиглаукомных лекарственных препаратов. Наблюдательное исследование 516 пациентов с глаукомой показало, что 40 % из них испытывали необходимость смены препарата из-за проблем с глазной поверхностью, и продемонстрировало, что непереносимость антиглаукомных препаратов может повлиять на управляемость глаукомным процессом и ухудшить прогноз заболевания [43]. При этом ощущение дискомфорта, жжения, инородного тела и другие проявления ССГ значительно реже отмечаются на фоне применения бесконсервантных форм, чем содержащих консерванты [43, 44].

Поскольку БК формы АПГ становятся все более популярными и часто используемыми в клинической практике, требуется сравнительный анализ их переносимости и эффективности. Ведь в конечном счете препарат с максимальной терапевтической эффек-

тивностью в сочетании с лучшей переносимостью, повышая комплаенс, уменьшит бремя ежедневной терапии в повседневной жизни пациентов с глаукомой. В мультицентровом сравнительном исследовании I. Stalmans и соавт. [32] впервые оценили эффективность и безопасность БК форм биматопроста и латанопроста у пациентов с ПОУГ и ОГ в течение 6 мес терапии и обнаружили большую эффективность в снижении ВГД БК форм биматопроста по сравнению с БК формами латанопроста.

S. Pfennigsdorf и соавт. [34, 45] исследовали ФКБТ БК и также показали ее высокую эффективность и переносимость: пациенты отмечали значительное улучшение окулярных симптомов, в том числе снижение умеренной/сильной гиперемии, сухости глаз и умеренной/сильной боли в глазах. ФКБТ БК редко ассоциировалась с побочными эффектами, и никакие непредвиденные побочные реакции не отмечались [34, 45]. Авторы считают ФКБТ БК оптимальным препаратом для пациентов, чувствительных к консерванту. Подчеркивается также рациональность назначения ФКБТ БК пациентам с недостаточно контролируемым на предшествующей терапии уровнем ВГД. К такому же выводу пришли и L. Pillunat и соавт. [3], исследование которых показало, что в клинической практике переход на биматопрост 0,03 % связан со значительным снижением ВГД по сравнению с базовым уровнем на фоне низкой частоты побочных эффектов, и, таким образом, биматопрост 0,03 % БК может быть эффективным вариантом лечения пациентов, нетерпимых к консервантам или имеющих неадекватную реакцию на предшествующие гипотензивные методы лечения.

L. Quaranta и соавт. [46] выполнен метаанализ 18 исследований с участием 6141 пациента, который продемонстрировал большую эффективность ФК в 13 исследованиях по сравнению с нефиксированными комбинациями. Метаанализ показал также лучшую переносимость ФК по сравнению с монотерапией и нефиксированной комбинацией и меньший риск побочных эффектов при применении ФК с биматопростом. Значительная гипотензивная эффективность, наблюдаемая в этом исследовании, сочеталась с высоким уровнем комплаенса при применении ФКБТ БК. Большинство врачей (93,9 %) оценили комплаенс пациентов ФКБТ БК как лучший или равный предшествующей терапии [46]. В исследовании L. Pillunat и соавт. [3] у 93 % пациентов врачебная оценка комплаентности отмечена как лучшая или равная, и большинство пациентов (82 %), как ожидается, продолжают терапию биматопростом 0,03 % БК после завершения исследования. Результаты данного анализа согласуются с данными рандомизированного контролируемого исследования эффективности и безопасности ФКБТ БК у пациентов, чувствительных к консерванту, проведенного M. Cordeiro и соавт. [47], I. Goldberg и соавт. [48]. Главный вывод состоял в том, что ФКБТ

БК продемонстрировала высокую гипотензивную эффективность и эквивалентное снижение ВГД по сравнению с ФКБТ, причем различие в степени снижения ВГД было стабильно в пользу ФКБТ БК.

Таким образом, как в клинических исследованиях, так и в клинической практике препараты БК демонстрировали эквивалентную их аналогам гипотензивную эффективность при сниженной частоте побочных эффектов [45, 47–53]. Учитывая, что БХ повышает проницаемость, способствуя лучшему проникновению препаратов в ткани глаза [54–58], кажется противоречием, что ФКБТ БК в ряде исследований показала большую гипотензивную эффективность [47]. По данным литературы, возможное объяснение данному феномену заключается в снижении биодоступности тимолола при удалении из состава препарата БХ и достижении его концентрации в пределах от 0,25 до 0,5 %, т. е. оптимальной для его максимального гипотензивного эффекта [47]. В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании ФКБТ БК была ассоциирована со снижением ВГД, сопоставимым с результатами, полученными с сохраненной рецептурой в течение 12 нед лечения [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медикаментозная терапия, включающая ФК, является оптимальной тактикой ведения пациентов на любой стадии глаукомного процесса, в большинстве случаев позволяющей добиться трех важных целей: нормализации офтальмотонуса, стабилизации зрительных функций и улучшения качества жизни пациента. Терапия с помощью ФК связана с лучшей эффективностью, соблюдением режима и переносимостью, снижением риска поражения глазной поверхности, вызванного консервантом, с устранением вымывания, обусловленного недостаточным промежутком времени между инстилляциями, и улучшением качества жизни по сравнению с отдельными продуктами. Все это позволяет характеризовать ФКБТ как средство первоочередного выбора комбинированной терапии на всех стадиях ПОУГ. Назначение ФКБТ позволяет отсрочить необходимость проведения как лазерного, так и хирургического вмешательства. Бесконсервантная форма указанной комбинации (GANFORT® UD; Allergan, Inc.) разработана для решения проблемы лечения глаукомы у пациентов, которые не переносят консерванты и которым требуется более значительное снижение ВГД, чем при монотерапии АПГ. ФКБТ БК является препаратом первого выбора при лечении пациентов на любой стадии глаукомного процесса, поскольку позволяет добиться нормализации офтальмотонуса, стабилизации зрительных функций, улучшения качества жизни пациента, а также повышения уровня комплаенса у пациентов с ПОУГ. Оптимизация состава за счет удаления консерванта снижает вероятность местных побочных эффектов и

улучшает долгосрочный прогноз.

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Литература/References

1. Freeman E.E., Munoz B., West S.K., Jampel H.D., Friedman D.S. Glaucoma and quality of life: the Salisbury eye evaluation. *Ophthalmol.* 2008; 115 (2): 233–38. doi.org/10.1016/j.optha.2007.04.050.
2. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th ed. Savona, Italy: PubliComm; 2014. doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-egsguideline.001.
3. Pillunat L.E., Eschstruth P., Haesemeyer S., Theren U., et al. Preservative-free bimatoprost 0,03 % in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension in clinical practice. *Clinic. Ophthalmol.* 2016; 10: 1759–65. doi.org/10.2147/opth.s103084.
4. Hyman L.G., Komaroff E., Heijl A., Bengtsson B., Leske M.C. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Treatment and vision-related quality of life in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmol.* 2005; 112 (9): 1505–13. doi.org/10.1016/j.optha.2005.03.028.
5. Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B. Early Manifest glaucoma Trial Group. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology.* 1999; 106: 2144–53.
6. Gillespie B.W., Musch D.C., Guire K.E., et al. CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study) Study Group. The collaborative initial glaucoma treatment study: Baseline visual field and test-retest variability. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 2613–20. doi.org/10.1167/iovs.02-0543.
7. Chauhan B.C., Mikelberg F.S., Balaszi A.G., et al. Canadian Glaucoma Study Group; Canadian Glaucoma Study: 2. Risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2008; 126: 1030–6. doi:10.1001/archophth.126.8.1030.
8. Adatia F.A., Damji K.F. Chronic open-angle glaucoma. Review for primary care physicians. *Can. Fam. Physician.* 2005; 51: 1229–37.
9. Bagnis A., Papadia M., Scotto R., Traverso C.E. Current and emerging medical therapies in the treatment of glaucoma. *Expert. Op. in Emerg. Drugs.* 2011; 16 (2): 293–307. doi.org/10.1517/14728214.2011.563733.
10. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial. *Arch. Ophthalmol.* 2002; 120 (10): 1268–79. doi.org/10.1001/archophth.120.10.1268.
11. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004; 82 (11): 844–51. doi.org/10.2471/blt.07.041210.
12. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 90 (3): 262–7. doi.org/10.1136/bjo.2005.081224.
13. Garway-Heath D.F., Crabb D.P., Bunce C., Lascaratos G., et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385: 1295–304. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62111-5.
14. Van der Valk R., Webers C.A., Schouten J.S., Zeegers M.P., et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmol.* 2005; 112: 1177–85. doi.org/10.1016/j.optha.2005.01.042.
15. Konstas A.G., Maltezos A.C., Gandi S., Hudgins A.C., Stewart W.C. Comparison of 24-hour intraocular pressure reduction with two dosing regimens of latanoprost and timolol maleate in patients with primary open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1999; 128: 15–20. doi.org/10.1016/s0002-9394(99)00073-2.
16. Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J. Glaucoma.* 2008; 17: 667–73. doi:10.1097/IJG.0B013e3181666557.
17. Inoue K., Shiokawa M., Fujimoto T., Tomita G. Effects of treatment with bimatoprost 0,03 % for 3 years in patients with normal-tension glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* 2014; 8: 1179–83. doi.org/10.2147/opth.s60538.
18. Sato S., Hirooka K., Baba T., Mizote M., et al. Efficacy and safety of switching from topical latanoprost to bimatoprost in patients with normal-tension glaucoma. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2011; 27: 499–502. doi.org/10.1089/jop.2011.0020.
19. Ciancaglini M., Caprineto P., Agnifili L., et al. A 12-week study evaluating the efficacy of bimatoprost 0.03% in patients with pseudoexfoliative and open-angle glaucoma. *European J. Ophthalmol.* 2009; 19 (4): 584–600. doi.org/10.1177/112067210901900412.
20. Pohjanpelto P. Long-term prognosis of visual field in glaucoma simplex and glaucoma capsulare. *Acta Ophthalmol. (Copenh).* 1985; 63: 418–23.
21. Konstas A.G., Mantziris D.A., Stewart W.C. Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 1997; 115: 182–5. doi.org/10.1001/archophth.1997.01100150184006.

22. Takmaz T., Can I., Gurdal C., et al. Effect of bimatoprost on intraocular pressure after phacoemulsification in eyes with exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2007; 85 (3): 262–6. doi.org/10.1111/j.1600-0420.2006.00835.x.
23. Bömer T.G., Lagreze W.-D.A., Funk J. Intraocular pressure rise after phacoemulsification with posterior chamber lens implantation: effect of prophylactic medication, wound closure, and surgeon's experience. *Br. J. Ophthalmol.* 1998; 12: 809–13. doi.org/10.1136/bjo.79.9.809.
24. Prum B.E., Rosenberg L.F., Gedde S.J., et al. Primary open-angle glaucoma. *Ophthalmol.* 2016; 123 (1): 41–111. doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.10.053.
25. Mishima H.K., Kiuchi Y., Takamatsu M., Racz P., Bito L.Z. Circadian intraocular pressure management with latanoprost: diurnal and nocturnal intraocular pressure reduction and increased uveoscleral outflow. *Surv. Ophthalmol.* 1997; 41 (Suppl 2): 139–44. doi.org/10.1016/s0039-6257(97)80021-5.
26. Orzalesi N., Rossetti L., Invernizzi T., Bottoli A., Autelitano A. Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41 (9): 2566–73. doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00751-0.
27. Lewis R.A., Gross R.L., Sall K.N., et al. The safety and efficacy of bimatoprost/timolol fixed combination: a 1-year double-masked, randomized parallel comparison to its individual components in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J. Glaucoma.* 2010; 19 (6): 424–6. doi.org/10.1097/ijg.0b013e3181b586.
28. Higginbotham E.J. Considerations in glaucoma therapy: fixed combinations versus their component medications. *Clin. Ophthalmol.* 2010; 4 (1): 1–9. doi.org/10.2147/oph.s6645.
29. Куроедов А.В. Перспективы применения комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы). *Клиническая офтальмология.* 2007; 4: 176–81.
30. Kuroedov A.V. Prospects of the combined antiglaucomatous drugs usage (literature review). *Klinicheskaja oftal'mologija.* 2007; 4: 176–81 (in Russian).
31. Еричев В.П. Гипотензивная терапия первичной открытоугольной глаукомы фиксированными комбинациями лекарственных средств: метод. рекомендации. Москва: Апрель; 2012.
32. Eriчев V.P. Hypotensive therapy of primary open-angle glaucoma with fixed combinations: Guidelines. Moscow: April; 2012 (in Russian).
33. Centofanti M., Oddone F., Gandolfi S., et al. Comparison of travoprost and bimatoprost plus timolol fixed combinations in open-angle glaucoma patients previously treated with latanoprost plus timolol fixed combination. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 150: 575–80. doi.org/10.1016/j.ajo.2010.05.003.
34. Stalmans I., Oddone F., Cordeiro M.F., et al. Comparison of preservative-free latanoprost and preservative-free bimatoprost in a multicenter, randomized, investigator-masked cross-over clinical trial, the SPORT trial. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016; 254: 1151–8. doi.org/10.1007/s00417-016-3299-9.
35. Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur. J. Ophthalmol.* 2012; 22: 5–18. doi.org/10.5301/ejo.2011.8351.
36. Pfennigsdorf S., de Jong L., Makk S., et al. A combined analysis of five observational studies evaluating the efficacy and tolerability of bimatoprost/timolol fixed combination in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clin. Ophthalmol.* 2013; 7: 1219–25. doi.org/10.2147/oph.s41885.
37. Patel S.C., Spaeth G.L. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1995; 26 (3): 233–6.
38. Olthoff C.M., Schouten J.S., Borne B.W. van de, et al. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension: an evidence-based review. *Ophthalmol.* 2005; 112 (6): 953–61. doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.12.035.
39. Липатов Д.В., Чистяков Т.А., Кузьмин А.Г., Толкачева А.А. Оценка эффективности терапии препаратом Ганфорт у пациентов с вторичной неоваскулярной глаукомой при сахарном диабете. *Вестник офтальмологии.* 2014; 3: 45–8.
40. Lipatov D.V., Chistyakov T.A., Kuzmin A.G., Tolkacheva A.A. Assessment of efficiency of therapy by Ganfort of patients with secondary neovascular glaucoma and diabetes mellitus. *Vestnik Ophthalmologii.* 2014; 3: 45–8 (in Russian).
41. Stalmans I., Sunaric Mégevand G., Cordeiro M.F., et al. Preservative-free treatment in glaucoma: Who, when, and why. *Eur. J. Ophthalmol.* 2013; 23: 518–25. doi:10.5301/ejo.5000270.
42. Gobbels M., Spitznas M. Influence of artificial tears on corneal epithelium in dry eye syndrome. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1989; 227: 139–41. https://doi.org/10.1007/bf02169786.
43. Labbe A., Terry O., Brasnu E., Van W.C., Baudouin C. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. *Cornea.* 2012; 31 (9): 994–9. doi.org/10.1097/ico.0b013e31823f8cb6.
44. Broadway D.C., Chang L.P. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. *J. Glaucoma.* 2001; 10: 237–49. doi.org/10.1097/00061198-200106000-00017.
45. Breusegem C., Spielberg L., Van Ginderdeuren R., et al. Preoperative nonsteroidal antiinflammatory drug or steroid and outcomes after trabeculectomy: a randomized controlled trial. *Ophthalmol.* 2010; 117: 1324–30. doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.11.038.
46. Baudouin C., Renard J.P., Nordmann J.P., et al. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur. J. Ophthalmol.* 2013; 23: 47–54. doi.org/10.5301/ejo.5000181.
47. Jaenen N., Baudouin C., Pouliquen P., et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur. J. Ophthalmol.* 2007; 17 (3): 341–9. doi.org/10.1177/112067210701700311.
48. Pfennigsdorf S., Eschstruth P., Häsmeier S., Feuerhake C., et al. Preservative-free bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% fixed combination in patients with glaucoma in clinical practice. *Clin. Ophthalmol.* 2016; 10: 1837–46. doi.org/10.2147/oph.s106159.
49. Quaranta L., Biagioli E., Riva I., et al. Prostaglandin analogs and timolol fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2013; 29 (4): 382–9. doi.org/10.1089/jop.2012.0186.
50. Cordeiro M.F., Goldberg I., Schiffman R., Bernstein P., Bejani M. Efficacy of a preservative-free formulation of fixed combination bimatoprost and timolol (Ganfort PF) in treatment-naïve patients vs previously treated patients. *Clin. Ophthalmol.* 2015; 9: 1605–11. doi.org/10.2147/oph.s84163.
51. Goldberg I., Gil Pina R., Lanzagorta-Aresti A., et al. Bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% preservative-free ophthalmic solution versus bimatoprost 0.03 % / timolol 0.5 % ophthalmic solution (Ganfort) for glaucoma or ocular hypertension: a 12-week randomised controlled trial. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98 (7): 926–31. doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304064.
52. de Jong C., Stolk T., Kuppens E., de Keizer R., van Best J. Topical timolol with and without benzalkonium chloride: epithelial permeability and autofluorescence of the cornea in glaucoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1994; 232 (4): 221–4. doi.org/10.1007/bf00184009.
53. Bron A., Velasquez L., Rebica H., et al. Comparaison du timolol sans conservateur et du timolol à délivrance prolongée donnés une fois par jour en association à du latanoprost. [Comparison of once-daily nonpreserved timolol and timolol maleate gel-forming solution associated with latanoprost]. *J. Fr. Ophthalmol.* 2004; 27 (9): 971–7. doi.org/10.1016/s0181-5512(04)96251-1 (In French).
54. Frezzotti P., Fogagnolo P., Haka G., et al. In vivo confocal microscopy of conjunctiva in preservative-free timolol 0.1 % gel formulation therapy for glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92 (2): 133–40. doi.org/10.1111/aos.12261.
55. Manni G., Centofanti M., Oddone F., Parravano M., Bucci M.G. Interleukin-1 β tear concentration in glaucomatous and ocular hypertensive patients treated with preservative-free nonselective beta-blockers. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 139 (1): 72–7. doi.org/10.1016/j.ajo.2004.08.028.
56. Mastropasqua L., Agnifili L., Fasanella V., et al. Conjunctival goblet cells density and preservative-free tafluprost therapy for glaucoma: an in vivo confocal microscopy and impression cytology study. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91 (5): 397–405. doi.org/10.1111/aos.12131.
57. Uusitalo H., Kaarmiranta K., Ropo A. Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of preserved and preservative-free tafluprost in healthy volunteers. *Acta Ophthalmol. Suppl. (Oxf).* 2008; 242: 7–13. doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01380.x.
58. Pisella P.J., Pouliquen P., Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86 (4): 418–23. doi.org/10.1136/bjo.86.4.418.
59. Bron A., Chiambaretta F., Pouliquen P., Rigal D., Rouland J.F. Intérêt de la substitution d'un traitement journalier de 2 instillations de timolol par 1 instillation quotidienne de bêtabloquant non conservé chez des patients présentant un glaucome chronique ou une hypertonie oculaire [Efficacy and safety of substituting a twice-daily regimen of timolol with a single daily instillation of nonpreserved beta-blocker in patients with chronic glaucoma or ocular hypertension]. *J. Fr. Ophthalmol.* 2003; 26 (7): 668–74. doi.org/10.1016/s0181-5512(06)73821-9 (In French).
60. Okabe K., Kimura H., Okabe J., et al. Effect of benzalkonium chloride on transscleral drug delivery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46 (2): 703–8. doi.org/10.1167/iov.03-0934.
61. Desbenoit N., Schmitz-Afonso I., Baudouin C., et al. Localisation and quantification of benzalkonium chloride in eye tissue by TOF-SIMS imaging and liquid chromatography mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 2013; 405 (12): 4039–49. https://doi.org/10.1007/s00216-013-6811-7.

Поступила 08.02.2018

Preservative-free fixed combination of Bimatoprost and Timolol in the evolution of compliance and treatment effectiveness in patients with primary open-angle glaucoma

I.A. Loskoutov — Dr. Med. Sci., head of the ophthalmological department¹

A.V. Korneeva — Cand. Med. Sci., ophthalmologist²

¹Scientific and clinical center of Russian railways, 84, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123567, Russia

²Tri-Z Clinical Centre, 3, Borisa Galushkina St., Moscow, 129301, Russia

bel@mail.ru

The purpose of the review is to analyze the recent clinical research data concerning the efficacy and safety of fixed combinations as a first-choice therapy of patients with all stages of primary open-angle glaucoma. Application results of a fixed combination of Bimatoprost 0.03 % and Timolol 0.5 % are analyzed. The impact of preservative-free fixed combination usage on increasing the compliance, protection of visual functions and improving life quality at different stages of the glaucomatous process.

Keywords: primary open-angle glaucoma, Bimatoprost, Timolol, preservative-free fixed combination.

For citation: Loskoutov I.A., Korneeva A.V. Preservative-free fixed combination of Bimatoprost and Timolol in the evolution of compliance and treatment effectiveness in patients with primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (2): 95–101. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-95-101 (In Russian).

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Для контактов: Корнеева Алина Владимировна
E-mail: bel@mail.ru