

УДК 615.216.84.038: 617.7-007.681-085

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТАФЛУПРОСТА

С.Ю. Петров, Д.М. Сафонова

НИИ глазных болезней (119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11а, б)

Ключевые слова: аналоги простагландина, бензалкония хлорид, юнит-дозы, внутриглазное давление.

THE PHARMACOLOGICAL PROPERTIES, EXPERIMENTAL RESEARCH AND CLINICAL APPLICATION OF TAFLUPROST

S.Yu. Petrov, D.M. Safonova

Scientific Research Institute of Eye Diseases (11a-b, Rossolimo St. Moscow 119021 Russian Federation)

Summary. Pharmacodynamics of tafluprost, the first commercially available preservative-free unit-dose prostaglandin analogue, is analyzed in the article. Characteristic of the experimental pre-clinical studies, as well as the first three phases of tafluprost clinical trials are presented. A strong IOP-lowering effect of a once a day local administration of tafluprost in the patients with ocular hypertension and primary open-angle glaucoma is described. The review also analyzes post-approval studies of the comparative efficacy and tolerability of tafluprost and assesses the prospects of the new drug.

Keywords: prostaglandin analogues, benzalkonium chloride, unit-dose, intraocular pressure.

Pacific Medical Journal, 2015, No. 3, p. 11-13.

После открытия в 1981 г. гипотензивного эффекта простагландинов несколько их производных – унопростон, латанопрост, биматопрост, травопрост – поступили на рынок в качестве антиглаукомных препаратов. В процессе активного клинического применения было установлено, что простагландины дают более выраженное снижение внутриглазного давления (ВГД), чем широко распространенный тогда β -блокатор тимолол [9]. Спустя некоторое время высокая гипотензивная активность и низкий уровень системных побочных эффектов сделали простагландины препаратами первого выбора в терапии глаукомы во всем мире. В подавляющем большинстве случаев их побочные эффекты ограничиваются местными реакциями: пигментация радужки, кожи век и рост ресниц. Высокий, но все же недостаточный гипотензивный эффект, а также местные реакции стимулировали ученых на поиски новых, более эффективных и безопасных производных простагландинового ряда.

Исследуя свойства производных 15,15-дифлюоропростагландина F2 α на базе отдела глаукомы исследовательского центра компании Santen Pharmaceutical (Япония) Т. Nakajima в 2003 г. была синтезирована молекула, обладающая большим сродством к FP-рецепторам, чем латанопрост [10]. Препарату был присвоен код AFP-168, а позже – название «тафлупрост». В 2008 г. он был зарегистрирован в странах Евросоюза, а в 2012 г. – получил одобрение FDA США, став первым в мире аналогом простагландина без консерванта.

Петров Сергей Юрьевич – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы НИИ ГБ; e-mail: post@glaucomajournal.ru

Фармакологические свойства

Тафлупрост (AFP-168, 1-метилэтил (5Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-2-((1E)-3,3-дифлюоро-4-фенокси-1-бутенил-3,5-дигидроксициклопентил)-5-гептеноат) – фторированный аналог простагландина F2 α . Является эфиром тафлупростовой кислоты, т.е. пролекарством, гидролизующимся до самой кислоты ферментом эстеразой в тканях склеры и роговицы в процессе поступления во внутриглазную жидкость, как и остальные представители группы аналогов простагландина [14]. Тафлупростовая кислота (AFP-172) – мощный селективный агонист FP-рецепторов человека. Считается, что наличие двух атомов фтора на 15-м атоме углерода β -цепи молекулы тафлупроста наделяет тафлупростовую кислоту в 12 раз более высоким сродством к FP-рецепторам, чем кислоту латанопроста [14].

Фармакологическая эффективность местных гипотензивных препаратов напрямую коррелирует с их возможностью проходить через роговицу и склеру, достигая тканей радужки и цилиарного тела. В случае с аналогами простагландина F2 α , именно эстерификация карбоксильной группы α -цепи повышает липофильность их молекул, существенно улучшая транспорт через ткани, в которых и происходит обратный гидролиз до кислоты [8].

Доклинические и экспериментальные исследования

Доклинические испытания включают в себя исследования *in vitro* (лабораторные) и исследования *in vivo* (на животных), в ходе которых изучаются различные дозы тестируемого вещества для получения предварительных данных об их фармакологических свойствах, токсичности, фармакокинетике и метаболизме.

Гипотензивная активность тафлупроста была показана в эксперименте на обезьянах с нормальным ВГД и с лазер-индуцированной офтальмогипертензией [14]. В обеих группах однократные инстилляции в различных концентрациях (от 0,00002 до 0,0025%) продемонстрировали дозозависимую гипотензивную активность тафлупроста.

Высокое сродство к FP-рецепторам побудило Н. Kurashima в 2011 г. исследовать гипотензивный эффект тафлупроста в группе из 10 обезьян, слабо реагирующих на применение латанопроста [7]. Оказалось, что среднее снижение ВГД при применении 0,0015% тафлупроста (на 2,4 мм) существенно превышало эффект 0,005% латанопроста (на 0,4 мм рт. ст.) у всех животных.

Дозозависимый эффект тафлупроста был продемонстрирован на мышах с дефицитом простаноидных рецепторов [11]. Гипотензивная эффективность тафлупроста оказалась сравнима с травопростом, но сильнее и устойчивее, по сравнению с гипотензивной эффективностью латанопроста.

Один из наиболее известных побочных эффектов аналогов простагландина – гиперпигментация радужки и кожи век. Y. Takagi проанализировал возможное меланостимулирующее действие тафлупроста *in vitro* [14]. В клетках меланомы, инкубированных в среде с высокой концентрацией тафлупроста в течение 4 дней, содержание меланина не превышало таковое в группе с той же концентрацией латанопроста. Помимо доклинических экспериментальных исследований химических свойств тафлупроста, продемонстрировавших высокое сродство с рецепторами, было отмечено отсутствие его активности в отношении культуры меланоцитов [6].

Известно, что консервант бензалкония хлорид (БХ) повышает проницаемость роговицы для препаратов с низкой липофильностью [2]. И тот факт, что тафлупрост является первой коммерческой формой аналога простагландина без консерванта, связывали с потенциально низкой возможностью проникновения препарата в ткани глаза. Однако удаление БХ не повлияло на проницаемость роговицы для тафлупроста в эксперименте на кроликах [12].

Одно из основных преимуществ безконсервантной формы – снижение местной цитотоксичности за счет устранения БХ, что также было доказано экспериментальными исследованиями. В сравнении с действием латанопроста, травопроста и биматопроста с БХ на культуру конъюнктивальных клеток тафлупрост продемонстрировал высокий уровень сохранности клеточных мембран и отсутствие проапоптотического эффекта [1, 7].

Результаты клинических исследований

Процесс разработки лекарственного препарата последовательно проходит 3–4 фазы клинических исследований. В I фазе обычно участвуют до 100 здоровых добровольцев. Фармакодинамика, безопасность и переносимость тафлупроста были оценены в рамках трех плацебо-контролируемых исследований **I фазы** [13, 17].

Сначала здоровым добровольцам инстиллировали тафлупрост 0,0025 и 0,005 %, латанопрост 0,005 % и плацебо в течение 7 дней. Снижение ВГД от исходного значения составило 4,3 мм рт.ст. – тафлупрост 0,0025 %, 6,8 мм рт.ст. – тафлупрост 0,005 %, 5,3 мм рт.ст. – латанопрост и 3,1 мм рт.ст. – плацебо.

Во втором исследовании здоровым добровольцам были назначены возрастающие дозировки тафлупроста: 0,0001, 0,0005, 0,0025 и 0,005 %. Для всех доз снижение ВГД значительно превышало плацебо-эффект. Была отмечена дозозависимость, наиболее выраженная для концентраций 0,0005, 0,0025, и 0,005 %. Максимальный эффект достигался спустя 12 часов после инстилляции и продолжался до 2 суток. Наиболее частой побочной реакци-

ей была конъюнктивальная гиперемия, несколько чаще регистрировавшаяся при применении тафлупроста 0,0025 и 0,005 %, чем латанопроста 0,005 %. Впрочем, все случаи гиперемии относили к слабой и умеренной степеням выраженности и требовали прекращения исследований.

Сравнительную оценку фармакокинетики и эффективности безконсервантной формы тафлупроста с тафлупростом, содержащим БХ, проводили в рамках 3-го исследования I фазы, в процессе которого H. Uusitalo не удалось выявить достоверных различий между группами, однако, если при использовании бензалкония доминировала умеренная степень гиперемии конъюнктивы, то для безконсервантной формы препарата была характерна слабая гиперемия [16].

II фаза клинических исследований тафлупроста была выполнена в виде рандомизированного, двойного слепого, контролируемого многоцентрового международного исследования на 38 пациентах с первичной открытоугольной глаукомой, псевдоэкссфолиативной глаукомой и офтальмогипертензией в клиниках Италии и Финляндии под руководством С. Traverso [15]. Оценивали продолжительность и стабильность гипотензивного эффекта тафлупроста 0,0015 % в сравнении с латанопростом 0,005 % в течение 42 дней. Тафлупрост снизил ВГД в среднем на $9,7 \pm 3,3$ мм рт.ст., а латанопрост – на $8,8 \pm 4,3$ мм рт.ст. от исходного.

Эффективность и безопасность тафлупроста 0,0015 % в сравнении с латанопростом 0,005 % (оба препарата с консервантом) были оценены в рандомизированном, параллельном, двойном слепом исследовании в рамках **III фазы**, проведенном в 49 клиниках 8 стран Европы на 533 пациентах с открытоугольной глаукомой (включая пигментную и псевдоэкссфолиативную) и офтальмогипертензией. Спустя 24 месяца наблюдения среднее снижение ВГД от исходного составило 7,1 мм рт.ст. (29,1 %) в группе тафлупроста и 7,7 мм рт.ст. (32,2 %) в группе латанопроста (разница была оценена как клинически малозначимая) [18]. Отмечена хорошая переносимость препаратов в обеих группах: нежелательные явления выявлены в пределах слабой и умеренной степеней выраженности. В России и странах СНГ ряд специалистов также провел оригинальные клинические исследования, в т.ч. в рамках III фазы [3].

Появление аналога простагландина без консерванта должно стать хорошим подспорьем для пациентов с заболеванием поверхности глаза и глаукомой. В подтверждение этому в 2010 г. профессор H. Uusitalo провел оценку эффективности и переносимости тафлупроста без консерванта на 158 пациентах с открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией, переведя их с латанопроста на тафлупрост при условии плохой переносимости первого [16]. В течение 12 недель после смены терапии разницы в офтальмотонусе отмечено не было. Количество наблюдений с положительной динамикой симптомов заболевания поверхности глаза, а также с уменьшением конъюнктивальной гиперемии и окрашивания конъюнктивы и роговицы флюоресцеином

после переключения на тафлупрост без БХ составило 50 %, что свидетельствует о высоком профиле безопасности безконсервантной формы тафлупроста.

В исследовании А. Номмер 544 пациента с глаукомой были переключены на тафлупрост без консерванта с различных гипотензивных препаратов [5]. В большинстве случаев было отмечено снижение офтальмотонуса и выраженное уменьшение местных побочных реакций.

Похожее исследование по переключению пациентов с глаукомой и офтальмогипертензией с различных гипотензивных препаратов с условно недостаточным гипотензивным эффектом на монотерапию тафлупростом 0,0015 % без консерванта было проведено в Германии. К концу срока наблюдения (6–12 недель) было отмечено снижение ВГД с $19,5 \pm 4,4$ до $16,4 \pm 2,9$ мм рт. ст. На предшествовавшей терапии переносимость препаратов оценивалась пациентами как «очень хорошая» и «хорошая» в 28,3 %, «менее удовлетворительная» – в 38,4 % и «неприемлемая» – в 18 % случаев. После переключения на тафлупрост без консерванта соотношение переносимости существенно изменилось в лучшую сторону: 85,7 % больных отметили свои ощущения как «очень хорошие» и «хорошие» [4]. Важно подчеркнуть, что снижение офтальмотонуса после перевода пациентов на безконсервантную форму препарата может быть следствием повышения комплаентности больных при улучшении местной переносимости терапии.

Заключение

В России появился первый коммерчески доступный аналог простагландина без консерванта, выпускаемый в форме тубик-капельниц одноразового применения, – тафлупрост. Пройдя все фазы клинических исследований, он продемонстрировал высокую, сравнимую с другими доступными аналогами простагландина, стабильную гипотензивную эффективность. Переносимость безконсервантной формы тафлупроста получила высокую оценку, как клиницистов, так и самих пациентов, а применение этого препарата, с одной стороны, может способствовать сохранению морфофункционального состояния тканей передней поверхности глаза, а с другой – повысить комплаентность больных глаукомой.

Литература

1. Brasnu E., Brignole-Baudouin F., Riancho L. [et al.] In vitro effects of preservative-free tafluprost and preserved latanoprost, travoprost, and bimatoprost in a conjunctival epithelial cell line // *Current Eye Research*. 2008. Vol. 33, No. 4. P. 303–312.
2. Burstein N.L. Preservative alteration of corneal permeability in humans and rabbits // *IOVS*. 1984. Vol. 25, No. 12. P. 1453–1457.
3. Egorov E., Ropo A. Investigators. Adjunctive use of tafluprost with timolol provides additive effects for reduction of intraocular pressure in patients with glaucoma // *European Journal of Ophthalmology*. 2009. Vol. 19, No. 2. P. 214–222.
4. Erb C., Lanzl I., Seidova S.F., Kimmich F. Preservative-free tafluprost 0.0015 % in the treatment of patients with glaucoma and ocular hypertension // *Advances in Therapy*. 2011. Vol. 28, No. 7. P. 575–585.
5. Hommer A., Kimmich F. Switching patients from preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost // *Clinical Ophthalmology*. 2011. Vol. 5. P. 623–631.
6. Kashiwagi K., Tsukamoto K., Suzuki M., Tsukahara S. Effects

- of isopropyl unoprostone and latanoprost on melanogenesis in mouse epidermal melanocytes // *Journal of Glaucoma*. 2002. Vol. 11, No. 1. P. 57–64.
7. Kurashima H., Asai Y., Aihara M. [et al.] Ocular hypotensive effect of tafluprost in latanoprost low-responder cynomolgus monkeys // *Journal of Glaucoma*. 2012. Vol. 21, No. 2. P. 123–128.
8. Madhu C., Rix P., Nguyen T. [et al.] Penetration of natural prostaglandins and their ester prodrugs and analogs across human ocular tissues *in vitro* // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 1998. Vol. 14, No. 5. P. 389–399.
9. Mishima H.K., Masuda K., Kitazawa Y. [et al.] A comparison of latanoprost and timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. A 12-week study // *Archives of Ophthalmology*. 1996. Vol. 114, No. 8. P. 929–932.
10. Nakajima T., Matsugi T., Goto W. [et al.] New fluoroprostaglandin F(2alpha) derivatives with prostanoid FP-receptor agonistic activity as potent ocular-hypotensive agents // *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2003. Vol. 26, No. 12. P. 1691–1695.
11. Ota T., Murata H., Sugimoto E. [et al.] Prostaglandin analogues and mouse intraocular pressure: effects of tafluprost, latanoprost, travoprost, and unoprostone, considering 24-hour variation // *IOVS*. 2005. Vol. 46, No. 6. P. 2006–2011.
12. Pellinen P., Lökkila J. Corneal penetration into rabbit aqueous humor is comparable between preserved and preservative-free tafluprost // *Ophthalmic Research*. 2009. Vol. 41, No. 2. P. 118–122.
13. Sutton A., Gouws P., Ropo A. Tafluprost, a new potent prostanoid receptor agonist: a dose-response study on pharmacodynamics and tolerability in healthy volunteers // *Int. J. Clin. Pharmacol. Therap.* 2008. Vol. 46, No. 8. P. 400–406.
14. Takagi Y., Nakajima T., Shimazaki A. [et al.] Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug // *Experimental eye research*. 2004. Vol. 78, No. 4. P. 767–776.
15. Traverso C.E., Ropo A., Papadia M., Uusitalo H. A phase II study on the duration and stability of the intraocular pressure-lowering effect and tolerability of Tafluprost compared with latanoprost // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 26, No. 1. P. 97–104.
16. Uusitalo H., Chen E., Pfeiffer N. [et al.] Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication // *Acta ophthalmologica*. 2010. Vol. 88, No. 3. P. 329–336.
17. Uusitalo H., Kaarniranta K., Ropo A. Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of preserved and preservative-free tafluprost in healthy volunteers // *Acta ophthalmologica*. 2008. Vol. 242, Suppl. P. 7–13.
18. Uusitalo H., Pillunat L.E., Ropo A., Phase I.I.I.S.I. Efficacy and safety of tafluprost 0.0015 % versus latanoprost 0.005 % eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study // *Acta ophthalmologica*. 2010. Vol. 88, No. 1. P. 12–19.

Поступила в редакцию 29.05.2015.

Фармакологические свойства, экспериментальные исследования и клиническое применение тафлупроста

С.Ю. Петров, Д.М. Сафонова

НИИ глазных болезней (119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11а–б)

Резюме. В обзоре представлена информация о тафлупросте – первом коммерчески доступном аналоге простагландина без консерванта в форме юнит-дозы. Описана фармакодинамика препарата, дана характеристика экспериментальных доклинических исследований, а также первых трех фаз клинических испытаний препарата. Показан высокий гипотензивный эффект тафлупроста при местном применении у пациентов с офтальмогипертензией и первичной открытоугольной глаукомой. Проведен анализ пострегистрационных исследований сравнительной эффективности и переносимости. Дана оценка перспектив применения нового препарата.

Ключевые слова: аналоги простагландина, бензалкония хлорид, юнит-дозы, внутриглазное давление.