

Глаукома: от факторов риска к современному медикаментозному лечению

В Стране Слепых и кривой – король.
Герберт Уэллс

Глаукома – это общий термин, объединяющий большую группу заболеваний с различной этиологией, которые приводят к развитию глаукомной оптической нейропатии, ассоциирующейся с характерными структурными изменениями зрительного нерва и завершающейся его атрофией, что приводит к сужению полей зрения и в конечном итоге к слепоте.

По прогнозам экспертов, к 2020 г. около 79,6 млн жителей земного шара будут страдать глаукомой, а более 11 млн человек ослепнут из-за этого заболевания (Gupta D., 2016). В настоящее время примерно у 2 млн американцев в возрасте 40 лет диагностирована глаукома, при этом ученые предполагают, что более половины пациентов с глаукомной оптической нейропатией остались вне поля зрения врачей и не получают должной медицинской помощи. В нашей стране статистика заболеваемости глаукомой также неутешительна: ежегодно в Украине выявляется более 25 тыс. новых случаев заболевания. Именно глаукома – основная причина необратимой утраты зрения: на долю этой патологии приходится 25% случаев слепоты у афро- и латиноамериканцев, что значительно превышает вероятность полной утраты зрения у больных диабетической ретинопатией и возрастной макулярной дегенерацией. Прогрессирующее течение глаукомы опасно не только развитием слепоты на финальной стадии заболевания, но и серьезными функциональными нарушениями, возникающими на ранних этапах: сужение полей зрения ограничивает пациентов в повседневной активности, затрудняет самостоятельное обслуживание, лишает возможности наслаждаться чтением, заставляет отказаться от управления автомобилем.

Среди разнообразных форм глаукомы наиболее распространенными являются первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) и первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ); при этом распространенность ПОУГ в странах Европы и США примерно в 7 раз превышает таковую ПЗУГ.

«Тихий вор зрения»

Тихо и незаметно глаукома лишает человека зрения, блокируя отток водянистой влаги из передней камеры глаза. При ПОУГ возникает дисбаланс между продукцией и оттоком водянистой влаги, фильтрующейся через переднюю камеру глаза (рис.). Такая ситуация возникает, если цилиарное тело продуцирует очень большое количество прозрачной жидкости или заблокирована трабекулярная сеть (основной дренажный канал) в передней камере, что вызывает повышение внутриглазного давления (ВГД). В результате повышения ВГД усиливается давление на волокна зрительного нерва, передающие зрительные образы в мозг. Ухудшение кровоснабжения сопровождается развитием кислородного голодания и уменьшением количества питательных веществ, поступающих к зрительному нерву; спустя некоторое время высокое ВГД и другие перечисленные факторы приводят к его необратимым повреждениям и слепоте.

Механизм возникновения другого типа глаукомы – ПЗУГ – несколько иной. В здоровом глазу водянистая влага

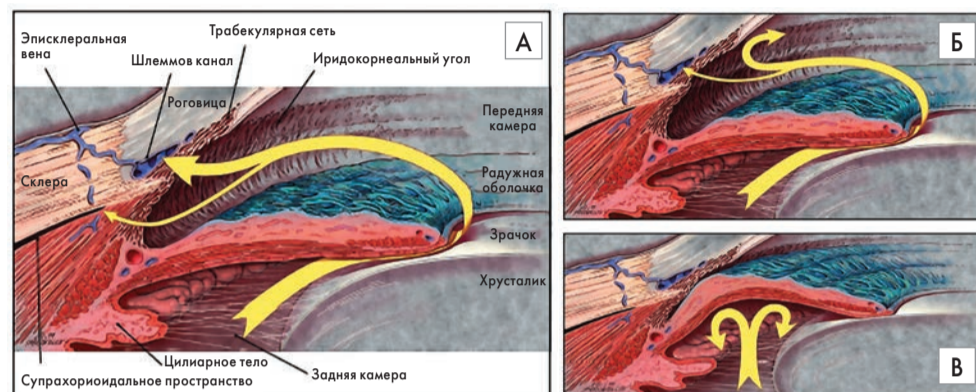


Рис. Отток водянистой влаги в норме и при патологии (Gupta D. et al., 2016)

Примечания: А – нормальный отток водянистой влаги через трабекулярную сеть (широкая стрелка) и увеосклеральный путь (маленькая стрелка). Большая часть водянистой влаги оттекает через трабекулярную сеть. Каждый путь дренируется в венозную сеть глаза.
Б – ПОУГ: отток водянистой влаги через трабекулярную сеть и увеосклеральный путь уменьшен.
В – ПЗУГ: радужная оболочка располагается неправильно и блокирует отток водянистой влаги через угол передней камеры (иридокорнеальный угол).

образуется в передней камере и оттекает из нее, создавая давление, достаточное для поддержания правильной формы глаза, не повреждая его при этом. Количество новой внутриглазной жидкости, постоянно образующейся в глазу, уравнивается количеством водянистой влаги, постоянно оттекающей через так называемый угол передней камеры. Выполнение дренажной функции возможно, если этот угол составляет не менее 30 градусов. Если угол блокируется, а жидкость продолжает продуцироваться с нормальной скоростью, то она не сможет оттечь из глаза, что приведет к опасному повышению ВГД и повреждению зрительного нерва.

Если ПОУГ и ПЗУГ остаются недиагностированными, то естественное хроническое прогрессирующее течение заболевания приводит к необратимому сужению полей зрения и в конечном итоге к слепоте. Многие больные глаукомой не предъявляют никаких офтальмологических жалоб, поскольку первоначальное нарушение полей зрения, как правило, является периферическим и асимметричным, что позволяет менее пораженному глазу частично компенсировать появляющиеся дефекты. Поэтому в большинстве случаев ПОУГ диагностируют случайно при профилактическом офтальмологическом осмотре. Значительная распространенность, неблагоприятный прогноз, высокий уровень инвалидности, колоссальное социально-экономическое бремя обуславливают необходимость ранней диагностики глаукомы, заподозрить которую можно на основании выявления известных факторов риска.

Факторы риска

Факторы риска развития глаукомы хорошо известны (табл. 1). Обнаружив их, врач общей практики может определить пациентов из группы риска и посоветовать обратиться за консультацией к офтальмологу.

Семейный анамнез

Отягощенный семейный анамнез у родственников первой степени родства ассоциирован со значительным увеличением риска развития глаукомы. Например, у лиц, имеющих хотя бы одного родственника, больного глаукомой, вероятность возникновения ПОУГ резко возрастает (ОШ 3,7). Подчеркивая значимость отягощенного семейного анамнеза, С. McMonnies (2017) все же указывает, что на долю специфических генетических мутаций, провоцирующих появление глаукомы, приходится <5% от всех случаев ПОУГ.

Этническая принадлежность

Наиболее высокая распространенность ПОУГ отмечается среди афро- и латиноамериканцев; у представителей этих популяций глаукома протекает более тяжело, часто осложняясь полной потерей зрения. ПЗУГ чаще страдают коренные жители Азиатского региона (китайцы), представители этнической группы коренных народов Северной Америки (индуиты).

Возраст

Распространенность глаукомы резко возрастает с возрастом: минимальные значения этого показателя регистрируются у пациентов 40-49 лет, максимальные – у лиц старше 80 лет.

Сахарный диабет

Болезнь XXI века, пандемичный характер распространения которой приводит в отчаяние многих специалистов, является признанным фактором риска глаукомы. По данным М. Zhou и соавт. (2014), представивших результаты систематического обзора и метаанализа 13 исследований, обобщенный ОР возникновения ПОУГ у больных сахарным диабетом (СД) составляет 1,40 (95% ДИ 1,25-1,57). Сделав поправку на наличие значимой гетерогенности между исследованиями типа «случай – контроль» ($p < 0,001$) и исключив их

из дальнейшего анализа, ученые определили более точные значения риска развития ПОУГ у лиц, страдающих СД, – ОР 1,35 (95% ДИ 1,06-1,74).

Эти данные были позднее подтверждены в масштабной работе, выполненной под руководством D. Zhao (2015): тщательный анализ результатов 47 исследований, проведенных в 16 странах с участием огромного количества пациентов ($n=2\,981\,342$), показал, что риск возникновения глаукомы у больных СД выше, чем у лиц, не имеющих указанной эндокринной патологии (ОР 1,48; 95% ДИ 1,29-1,71; $I^2=82,3\%$; $p < 0,001$). Исследователи подчеркнули, что вероятность развития глаукомы ежегодно возрастает на 5% (95% ДИ 1-9%) с момента подтверждения диагноза СД. Средние значения ВГД у больных СД на 0,18 мм рт. ст. (95% ДИ 0,09-0,27; $I^2=73,2\%$) выше аналогичного показателя у лиц без СД. Кроме того, увеличение концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак на 10 мг/дл ассоциировано с возрастанием уровня среднего ВГД на 0,09 мм рт. ст. (95% ДИ 0,05-0,12; $I^2=34,8\%$). Таким образом, не только сам факт наличия сопутствующего СД, но и длительность заболевания, уровень гликемии натощак связаны со значительным увеличением риска развития глаукомы.

Артериальное давление

Артериальная гипертензия (АГ) может спровоцировать появление глаукомы. К такому неутешительному выводу пришли Н. Вае и соавт. (2014), проанализировав результаты 16 исследований ($n=60\,084$): ОШ развития открытоугольной глаукомы (ОУГ) у больных АГ составляет 1,22 (95% ДИ 1,09-1,36; модель с фиксированными эффектами) или 1,22 (95% ДИ 1,08-1,37; модель со случайными эффектами). При этом у больных АГ чаще возникает глаукома с высоким ВГД, а не нормотензивная форма заболевания (ОШ 1,92 и 0,94 соответственно).

Еще в одной работе (Zhao D. et al., 2014) не только отмечается зависимость между наличием АГ и формированием глаукоматозной оптической нейропатии (ОР 1,16; 95% ДИ 1,05-1,28; $I^2=34,5\%$), но и подчеркивается тесная взаимосвязь между уровнем артериального давления (АД) и ВГД. Оказывается, увеличение уровня систолического АД на 10 мм рт. ст. ассоциировано с возрастанием ВГД на 0,26 мм рт. ст. (95% ДИ 0,23-0,28; $I^2=30,7\%$); тогда как повышение диастолического АД на 5 мм рт. ст. приводит к росту ВГД на 0,17 мм рт. ст. (95% ДИ 0,11-0,23).

Дислипидемия

Эндотелиальной дисфункции и нарушению сосудистой регуляции отводится важная роль в многофакторном патогенезе глаукоматозной атрофии зрительного нерва. Дислипидемия – признанный фактор риска развития эндотелиальной дисфункции и, по мнению A. Jupemann и соавт. (2014), является одной из причин возникновения глаукомы.

Таблиця 1. Основні фактори ризику глаукоми (Gupta D. et al., 2016)

Фактор ризику	ОР, ОШ або поширеність			
Отягощений сімейний анамнез в стосунку до глаукоми	ОШ 3,7-16,6 (родні брати та сестри) ОШ 1,1-2,2 (діти або батьки)			
Вік	ОШ 1,6-2,2 на кожні 10 років			
Раса, етнічна належність	ОР 3,7-4,3 (ПОУГ у афроамериканців) ОР 2,8 (ПЗУГ у китайців)			
	Поширеність ПОУГ в залежності від етнічної належності			
		40-49 років	>80 років	Всього
	Афроамериканці	1,3-1,4%	11,3-23,2%	5,0-6,8%
	Латиноамериканці	0,5-1,3%	12,6-21,8%	2,0-4,7%
Представителі європеоїдної раси	0,2-0,5%	1,9-11,4%	1,4-3,4%	
Сахарний діабет	ОР 1,4-1,5			
Жіночий стат	ОШ 1,4-1,7 (для пацієнток з ПЗУГ) ОР 2,4 (для пацієнток з ПОУГ)			

Примітка: ОР – відносний ризик, ОШ – відношення шансів.

Куріння

Мніння експертів стосовно ролі куріння в розвитку глаукоматозної оптичної нейропатії достатньо протирічливі. Одні, ґрунтуючись на метааналізі даних 6 обсерваційних досліджень, утверджають, що ймовірність виникнення ПОУГ у пацієнтів, курячих в теперішній час (загальний ОР 0,97; 95% ДІ 0,81-1,16; $p=0,74$), а також у колишніх курячих (ОР 0,97; 95% ДІ 0,83-1,13; $p=0,66$) не перевищує такої у осіб, ніколи не мавших цієї шкідливої звички (Zhou Y. et al., 2016). Інші (Jain V. et al., 2017) авторитетно і доказово заявляють про наявність тісної взаємозв'язку між курінням і виникненням ПОУГ (дані 6 обсерваційних досліджень), кількістю вживаних сигарет і виникненням ОУГ (дані 2 широкомасштабних досліджень), причому небезпечніше в цьому відношенні продовжувати курити, а не курити в минулому.

Синдром обструктивного апноє сна

Розповсюджене захворювання, при якому відбувається спадіння дихальних шляхів вночі, тимчасова або різка слабкість дихання, може призвести до виникнення різних обмінних і судинних порушень, в тому числі глаукоми. Доказательства даного факта представлені в різних метааналізах.

Наприклад, в роботі Y. Shi та співавт. (2015) виявлено, що скорректиований ризик розвитку глаукоми у пацієнтів з синдромом обструктивного апноє сна (СОАС) становить 1,67 (95% ДІ 1,30-2,17). При використанні моделі з фіксованими ефектами значення загального ОР декілька разів зросло і становило 1,96 (95% ДІ 1,37-2,80; дані 6 досліджень типу «случай – контроль»); аналіз моделі з випадковими ефектами продемонстрував незначительне зменшення цього показника (ОР 1,41; 95% ДІ 1,11-1,79; дані 9 перехресних досліджень).

Подібна залежність помічена в метааналізі результатів 6 досліджень (3 когортних, 3 дослідження типу «случай – контроль»; $n=2288701$): S. Liu та співавт. (2016) підтвердили високу ймовірність виникнення глаукоми у осіб з СОАС (скорректиований сумарний ефект для досліджень типу «случай – контроль»: ОШ 2,46; 95% ДІ 1,32-4,59; $p=0,005$; для когортних досліджень: ОШ 1,43; 95% ДІ 1,21-1,69; $p=0,0001$).

X. Wu та колеги (2015), виконавши метааналіз 12 досліджень ($n=36909$), не тільки зафіксували пряму залежність між наявністю СОАС і розвитком

глаукоми (ОШ 1,65; 95% ДІ 1,44-1,88; $I^2=43\%$), але й встановили, що для пацієнтів з СОАС характерен високий ризик розвитку ПОУГ (ОШ 1,87; 95% ДІ 1,54-2,33; $I^2=0\%$), а не нормотензивної глаукоми. Характер перебігу СОАС також накладає свій відбиток на ймовірність виникнення глаукоматозної оптичної нейропатії: ризик глаукоми вище у осіб з важкою формою СОАС (ОШ 5,49; 95% ДІ 1,04-33,83; $I^2=0\%$) в порівнянні з пацієнтами з легким/середньотяжким перебігом захворювання.

Деменція та хвороба Альцгеймера

Хвороба Альцгеймера (БА) є однією з найбільш поширених форм деменції. При цій нейродегенеративній патології відзначається виникнення внутрішньочерепних нейрофібрилярних відкладень, екстрацелюлярне накоплення β -амілоїда в формі бляшок, що призводить до виникнення церебральної амилоїдної ангіопатії, прогресуючої втрати функціонуючих нейронів і синапсів переважно в лімбічних областях головного мозку. Крім класических клінічних проявів (зміни особистості, прогресуючої когнітивної дисфункції, неможливості виконувати звичайні повсякденні дії), присоединяється значительне зменшення зору. В теперішній час результати багатьох клінічних і експериментальних досліджень підтверджують наявність тісної причинно-наслідкової зв'язки між БА і глаукомою. Ці два хронічних нейродегенеративних захворювання мають декілька схожих ознак: зростаюча поширеність з віком, дегенерація гангліозних кліток сітчатки; екстрацелюлярні фібрилярні відкладення (наблюдаються також при екзофоліативній глаукомі), схожі механізми клітинної смерті, продукція активних форм кисню, мітохондріальна дисфункція (Ghisso J. et al., 2013).

В однієї з широкомасштабних досліджень, проведених C. Su та співавт. (2016), вивчалась ймовірність спільного розвитку ПОУГ/ПЗУГ і деменції. В цьому дослідженні взяли участь 6509 осіб з глаукомою (3304 з ПОУГ і 3205 з ПЗУГ), когорту порівняння склали 26036 осіб без глаукоми. Виявилось, що у осіб з глаукомою ризик розвитку деменції вище, ніж у осіб без глаукоми (ОШ 1,21; 95% ДІ 1,02-1,43),

в той час як для осіб з ПЗУГ таке утвердження не було правомочним (ОШ 1,09; 95% ДІ 0,95-1,26). Ймовірність виникнення деменції зростає з віком у осіб з ПОУГ (≥ 65 років: ОР 1,28; 95% ДІ 1,07-1,54) і залежить від гендерної належності (жіночий стат: ОР 1,34; 95% ДІ 1,06-1,69).

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori (Hр) – це спіральна грамнегативна бактерія, яка інфікує слизову оболонку шлунка та дванадцятипалої кишки, викликає гастрит, гастродуоденальні язви, рак шлунка, МALT-лімфому. Вважається, що цей мікроорганізм може бути причиною розвитку таких нейродегенеративних захворювань, як БА і глаукома. Цю гіпотезу сформулювали F. Tzolaki та співавт. (2015), виконавши цікаве дослідження. В відповідності з дизайном даного дослідження вчені сформували 3 групи: в основну увійшли 60 осіб з деменцією (БА, фронтотемпоральна деменція, хвороба Паркінсона) і 35 осіб з ПОУГ; першу контрольну групу склали учасники ($n=31$), які не мали клінічних проявів деменції і глаукоми (в цій підгрупі вивчалась поширеність Hр); друга контрольна група була представлена 30 пацієнтами, госпіталізованими в ургентне офтальмологічне відділення (в даній підгрупі аналізувалась взаємозв'язок між деменцією і глаукомою).

Виявилось, що 68,33% осіб з деменцією були інфіковані Hр, в контрольній групі цей показник становив 45,16% ($p<0,05$); гистологічне підтвердження інфікованості Hр отримано у 68,57% осіб з глаукомою і 45,16% представителів контрольної групи ($p<0,05$). В основній групі 16,66% осіб з деменцією мали супутню офтальмологічну патологію (в контрольній групі не було випадків глаукоми; $p<0,01$). На основі отриманих даних дослідники резюмували: «В порівнянні з загальною популяцією інфекція Hр достовірно частіше виявляється у осіб з БА і іншими формами деменції, а також у пацієнтів з ПОУГ». Констатовавши зазначений факт, вчені поки не змогли пояснити природу цього явища, а також встановити можливі сприятливі/несприятливі наслідки інфікування Hр в стосунку до прогресування БА і ПОУГ.

Подібні дані були отримані в метааналізі (695 осіб з глаукомою, 1580 учасників без глаукоми), виконаному під керівництвом J. Zeng (2015). Вчені зафіксували статистички значиму взаємозв'язок між інфікуванням Hр і розвитком ОУГ (ОШ 2,08; 95% ДІ 1,42-3,04), ПОУГ (ОШ 3,06; 95% ДІ 1,27-2,46), нормотензивної глаукоми (ОШ 1,77; 95% ДІ 1,76-5,34), але не з виникненням псевдоекзофоліативної глаукоми (ОШ 1,46; 95% ДІ 0,40-5,30; $p=0,05$).

Міопія

Наявність такої аномалії рефракції, як близорукість, може передиспонувати до виникнення глаукоми. Такий висновок зробили M. Marcus та колеги (2011), автори систематичного огляду і метааналізу 13 досліджень ($n=48161$): загальне ОШ виникнення глаукоми у осіб з міопією становило 1,92 (95% ДІ 1,54-2,38;

дані 11 досліджень). Найбільший ризик виникнення глаукоми зафіксований у осіб з міопією високої ступеня (-3 діоптриї і більше; загальне ОШ 2,46; 95% ДІ 1,93-3,15), мінімальний – у осіб з міопією слабкої ступеня (до $-3,0$ діоптриї; загальне ОШ 1,65; 95% ДІ 1,26-2,17).

Мігрень

Результати недавніх досліджень переконливо доводять, що мігрень («хвороба великих людей») може не тільки порушувати звичайний ритм життя приступами інтенсивної пульсуючої односторонньої головної болю, але й провокувати виникнення глаукоми. Серед багатьох таких досліджень слід особливо відзначити роботу G. Grameg та співавт. (2015), в якій при допомозі спеціально стандартизованої анкети було опитано 2027 осіб з глаукомою і внутрішньочерепною гіпертензією. Проаналізувавши отримані результати, вчені встановили, що багато респондентів страждали ПОУГ ($n=1244$), ПЗУГ ($n=218$), нормотензивної глаукомою ($n=140$), мали внутрішньочерепну гіпертензію ($n=138$), пігментну ($n=49$) або псевдоекзофоліативну глаукому ($n=64$). В сформованій когорті 13,7 і 19,0% осіб повідомили про періодичне виникнення симптомів мігрени і вазоспазму відповідно; при цьому 30,8% осіб мали отягощений сімейний анамнез в стосунку до мігрени, а 40,3% опитаних – стосовно глаукоми. Респонденти з отягощеним анамнезом в стосунку до глаукоми частіше страждали мігренозною головною боллю в порівнянні з тими, у яких такої патології в анамнезі не було (15,7 vs 12,3% відповідно; $p=0,02$). Мігрень частіше мала місце у осіб з нормотензивною глаукомою (21,4%), ніж у осіб з ПОУГ (13,1%; $p=0,01$), псевдоекзофоліативною глаукомою (7,8%; $p=0,02$), ПЗУГ (10,1%; $p=0,004$). Найбільша ймовірність розвитку мігрени (63,5%) зафіксована у осіб з глаукомою з нормотензивною глаукомою в порівнянні з відповідними показниками у осіб з ПОУГ ($p=0,007$).

Міжнародні рекомендації

В 2015-2016 гг. дві авторитетні міжнародні організації – Американська академія офтальмології (American Academy of Ophthalmology, ААО) і Міжнародний совет по офтальмології (International Council of Ophthalmology, ІСО) – опублікували керівництва по лікуванню ПОУГ і глаукоми відповідно. В кожному з цих документів розглядаються патогенез, діагностика, медикаментозна і оперативна лікування; крім цього, приділяється велика увага факторам ризику виникнення даної офтальмологічної патології (табл. 2).

За думкою американських експертів, лікування глаукоми повинно бути спрямоване на досягнення цільових значень ВГД, стабілізацію стану зорового нерва і запобігання звуженню полів зору.

Положення Керівництва ААО «Первинна відкритоугольова глаукома» (2015) гласить, що ВГД можна знизити при допомозі медикаментів, лазеротерапії або інцизійного хірургічного лікування (в формі монотерапії або в поєднанні з іншими методами). Слід обговорити з пацієнтами можливі ризики і переваги будь-якого методу лікування

Продолження на стр. 24.

Глаукома: от факторов риска к современному медикаментозному лечению

Продолжение. Начало на стр. 22.

(высокое качество доказательств, сильная рекомендация).

Аналоги простагландинов в виде глазных капель чаще всего используются для инициального снижения ВГД у больных глаукомой, так как они наиболее эффективны, хорошо переносятся, принимаются 1 р/сут, относительно безопасны (1+, высокое качество доказательств, сильная рекомендация).

Кроме аналогов простагландинов, в руководстве ААО предполагается возможность применения препаратов других групп (табл. 3).

Эксперты ИСО полностью согласны со своими американскими коллегами в вопросе медикаментозного лечения, уточняя при этом, что препаратом выбора для снижения ВГД может быть такой аналог простагландина, как латанопрост (табл. 4).

Латанопрост является аналогом простагландина F-2 α , селективным агонистом простагландинных рецепторов FP. Латанопрост снижает ВГД путем увеличения преимущественно увеосклерального оттока внутриглазной жидкости из глаза. Снижение ВГД начинается примерно через 3-4 ч после введения препарата, максимальный эффект развивается через 8-12 ч, а действие медикамента сохраняется на протяжении как минимум 24 ч. По данным многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), у пациентов с исходным ВГД 24-25 мм рт. ст., получавших латанопрост на протяжении 6 мес, было зафиксировано снижение ВГД на 6-8 мм рт. ст. Имеются убедительные доказательства эффективности монотерапии латанопростом. Кроме того, в ряде РКИ доказана результативность длительной комбинированной терапии латанопростом и β -блокатором (тимололом), кратковременной сочетанной терапии с агонистом адренорецепторов (дипивалил эпинефрина), пероральным ингибитором карбоангидразы (ацетазоламид). В ходе этих РКИ отмечены также хорошая переносимость и высокий профиль безопасности латанопроста: препарат не влияет на продуцирование водянистой влаги, не проникает через гематоэнцефалический барьер, в обычных терапевтических дозах не оказывает значимого фармакологического воздействия на активность сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

В ряде экспериментальных исследований отмечены антиоксидантные, антиагрегантные, вазодилатирующие свойства этого лекарственного средства; это позволило некоторым ученым предположить наличие у латанопроста нейропротекторного действия, что чрезвычайно важно при таком нейродегенеративном заболевании, как глаукома.

Результаты РКИ, доказавших эффективность латанопроста в лечении ОУГ, ПЗУГ, были подтверждены в целом ряде систематических обзоров и метаанализов. Так, в метаанализе результатов 5 РКИ (n=528; Lou H. et al., 2014) установлено, что назначение латанопроста способствует более выраженному снижению ВГД у больных ПЗУГ, чем применение тимолола: достоверные различия зафиксированы в динамике суточных изменений (взвешенная разность средних (ВРС) 2,22 мм рт. ст.; 95% ДИ 1,65-2,79;

Руководство ААО «Первичная открытоугольная глаукома» (2015)	Руководство ИСО по лечению глаукомы (2016)
К доказанным и важным факторам риска развития ПОУГ относят: возраст, расовую/этническую принадлежность, уровень ВГД, отягощенный семейный анамнез в отношении глаукомы, низкое глазное перфузионное давление, СД 2 типа, миопию, толщину роговицы в центральной зоне	При опросе пациента следует уточнить: <ul style="list-style-type: none"> • семейный анамнез касательно глаукомы; • перенесенные офтальмологические заболевания, хирургические вмешательства, травмы; • прием кортикостероидов, а также лекарств для терапии офтальмологической патологии; • курение, употребление алкоголя, наркотических веществ; • наличие СД, патологии легких, заболеваний сердца, сосудов головного мозга, повышенное/пониженное АД; • конкременты в почках; • мигрень; • болезнь Рейно; • системные заболевания

Группа	Механизм действия	Снижение ВГД	Вероятные побочные эффекты	Вероятные противопоказания
Аналоги простагландинов	Увеличение увеосклерального и/или трабекулярного оттока	25-33%	Удлинение ресниц, периокулярная гиперпигментация, инъекция конъюнктивы, аллергический конъюнктивит, контактный дерматит, кератит, увеит, мигрень, головная боль, гриппоподобные симптомы	Макулярный отек, в анамнезе – герпетический кератит, активный увеит
β -Блокаторы	Снижение продукции водянистой влаги	20-25%	Аллергический конъюнктивит / контактный дерматит Кератит Бронхоспазм (неселективные β -блокаторы) Брадикардия Гипотензия Снижение толерантности к физической нагрузке Депрессия Импотенция	Хроническое обструктивное заболевание легких, бронхиальная астма (неселективные β -блокаторы), брадикардия, гипотензия
Агонисты α_2 -адренорецепторов	Увеличение трабекулярного оттока	20-25%	Усугубление миопии Снижение остроты зрения Катаракта Периокулярный контактный дерматит	Необходимость регулярного осмотра глазного дна Неоваскулярная, увеальная, злокачественная глаукома
Топические ингибиторы карбоангидразы	Снижение продукции водянистой влаги	15-20%	Аллергический конъюнктивит / контактный дерматит Кератит Увеличение саливации Абдоминальная боль	Конкременты в почках Апластическая анемия Тромбоцитопения Серповидноклеточная анемия
Гиперосмотические препараты	Дегидратация стекловидного тела	Нет данных	Головная боль Тошнота, рвота Диарея Почечная недостаточность Осложнения СД Спутанность сознания	Почечная недостаточность Застойная сердечная недостаточность

$p < 0,00001$), пикового (ВРС 2,44 мм рт. ст.; 95% ДИ 0,85-4,03; $p = 0,003$) и минимального (ВРС 2,67 мм рт. ст.; 95% ДИ 1,93-4,41; $p < 0,00001$) уровня ВГД.

По данным R. Chen и соавт., у больных закрытоугольной глаукомой латанопрост способствует снижению средних значений ВГД на 7,9 мм рт. ст. (32,4%), пикового и минимального уровня ВГД на 7,4 мм рт. ст. (29,8%) и 7,9 мм рт. ст. (32,5%) соответственно. Доказательства эффективности латанопроста в снижении ВГД у пациентов с ПОУГ приводятся в работе L. Lin и соавт. (2014).

Нейропротекторная терапия

Несмотря на подробное описание нюансов традиционного медикаментозного лечения, ни в одном из упомянутых руководств не рассматриваются вопросы вспомогательной фармакотерапии. Основываясь на особенностях патогенеза глаукомы, многие ученые считают целесообразным использование нейропротекторных препаратов. Особое значение нейропротекторная стратегия будет иметь у больных с сопутствующей деменцией, БА, когнитивной дисфункцией. Необходимо помнить, что одним из главных условий проведения нейропротекторного лечения в офтальмологии является стойкая предварительная нормализация офтальмотонуса.

В обзоре S. Jain и соавт. (2015) рассматривается потенциальная роль нейропротекции в лечении глаукомы и регенерации

зрительного нерва. Авторы предлагают несколько вариантов возможных терапевтических действий: блокировать эксайтотоксичность глутамата при помощи мемантина (неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов, разрешенного FDA для лечения БА средней/тяжелой степени тяжести), активировать α_2 -рецепторы посредством бримонидина (селективного α_2 -адреномиметика, рекомендованного для лечения ОУГ), усилить регенерацию зрительного нерва при помощи нейротрофического препарата – цитидин-5'-дифосфохолина (цитиколина).

Цитиколин, являясь естественным метаболитом физиологических реакций организма, активирует биосинтез структурных фосфолипидов мембран нейронов, увеличивает синтез фосфадилхолина, способствует регенерации нервных волокон зрительного нерва (Roberti G. et al.,

2015), стимулирует дофаминергическую систему в головном мозге и сетчатке (Mao J. et al., 2016). Цитиколин широко применяется в лечении цереброваскулярных заболеваний, в том числе деменции и нейродегенеративных заболеваний (БА, болезнь Паркинсона). Доказано, что цитиколин препятствует отложению β -амилоида (нейротоксического белка, играющего центральную роль в патофизиологии БА), улучшает когнитивные способности у пациентов с БА.

На протяжении последних лет процветали результаты экспериментальных и клинических исследований, доказавших целесообразность применения цитиколина в лечении глаукомы. L. Ottobelli и соавт. (2013) доказали, что пероральный раствор цитиколина замедляет прогрессирование глаукоматозной оптической нейропатии. По данным V. Parisi и коллег (2015), глазные капли цитиколина способствуют

Таблица 4. Лекарственные средства для лечения глаукомы (руководство ИСО, 2016)

Глазные капли	Основные медикаменты (при ограниченности ресурсов)	Дополнительные средства (при среднем/достаточном финансировании)
Для местного снижения ВГД	Латанопрост 50 мкг/мл Тимолол 0,25% или 0,5%	Аналоги простагландинов Другие β -блокаторы Ингибиторы карбоангидразы α -Агонисты
Для системного снижения ВГД	Пероральный и в/в ацетазоламид, в/в маннитол 10 или 20%	Метазоламид Глицерол

Примечание: в/в – внутривенно.

увеличению биоэлектрического ответа сетчатки (росту амплитуды электро-ретинограмм) с последующим повышением биоэлектрической активности зрительной коры (возрастанием латентного периода и амплитуды визуальных индуцированных потенциалов). В работе G. Roberti и соавт. (2014) применение цитиколина у больных ПОУГ способствовало улучшению функции ганглионарных клеток сетчатки: уменьшению амплитуды потенциала P50 ($p=0,04$) и увеличению амплитуды P50, N95 ($p<0,0001$) электро-ретинограмм; выявленная особенность сохранялась даже спустя 30 дней отмычного периода ($p=0,01$ и $p=0,002$ соответственно).

Отечественные ученые также высоко оценили эффективность цитиколина в лечении глаукомы. Например, М. Фролов и соавт. (2010), наблюдавшие за состоянием больных ПОУГ, установили, что назначение данного препарата способствует увеличению остроты зрения, улучшению периметрических индексов статической автоматической периметрии, стабилизации показателей ретинометрии. Исследователи утверждают, что эффективность комбинированной терапии с включением цитиколина превосходит результативность стандартного консервативного лечения глаукомы. Г. Шкробец и соавт. (2012) успешно использовали цитиколин у лиц молодого возраста с первичной ювенильной глаукомой, миопией с нормализованным ВГД: применение препарата сопровождалось улучшением и/или стабилизацией зрительных функций. Выявленные изменения после курсового лечения цитиколином исследователи охарактеризовали как «стабилизацию функционального

состояния зрительного нерва и внутренних слоев сетчатки, что косвенно можно расценить как благоприятный признак в прогнозе глаукомной оптической нейропатии».

Профилактика

Еще одним значимым направлением в комплексном лечении глаукомы могут быть различные превентивные мероприятия. Попытка свести к минимуму воздействие внешних неблагоприятных факторов, которые становятся пусковыми механизмами повышения ВГД, способна предотвратить развитие грозного заболевания. Ежедневные умеренные физические нагрузки, сбалансированное питание с достаточным количеством овощей, фруктов, рыбы, профилактические осмотры офтальмолога можно отнести к действенным мерам первичной профилактики. При наличии сопутствующих заболеваний (СД, АГ, БА, деменции) немаловажными будут стабилизация показателей гликемии, уровня АД, прием нейропротекторных препаратов.

Вероятность возникновения глаукомы чрезвычайно высока у лиц, имеющих описанные факторы риска. Своевременная диагностика и современная медикаментозная терапия позволяют нормализовать показатели ВГД, остановить прогрессирующее снижение зрения, предотвратить развитие острых приступов глаукомы и стабилизировать состояние зрительного нерва.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Лада Матвеева**



Латасопт

2,5 мл

Латанопрост 0,05 мг

крапли очні, розчин

Протиглаукомний препарат



Монотерапія латанопростом забезпечувала рівень зниження ВОТ

від 22% до 39%,

латанопрост виявив значно більшу ефективність, ніж тимолол 0,5% 2 рази на добу¹



¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12795627>

² <http://www.vseoglazah.ru/pharmaceuticals/xalatan/>



Тел.: (044) 495 25 30 / e-mail: info@wm-ophthalmics.com.ua

ЛАТАСОПТ. Показання. Зниження підвищеного внутрішньочерепного тиску у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою та підвищеним внутрішньочерепним тиском. Зниження підвищеного внутрішньочерепного тиску у пацієнтів дитячого віку з підвищеним внутрішньочерепним тиском та дитячою глаукомою. **Протипоказання.** Відомо гіперчутливість до будь-якого компонента препарату. **Побічні реакції.** Розлади з боку органів зору. Дуже часто: посилена пігментація райдунової оболонки; легка або помірна гіперемія кон'юнктиви, подразнення ока (печіння з відчуттям «піску в оці», свербіж, поколювання та відчуття стороннього тіла в оці); зміни у віях та пушковому волосянню. Часто: транзиторні почові епітеліальні ерозії, переважно безсимптомні; блефарит; біль в очах; фотофобія. Нечасто: набряк повік; сухість очей; кератит; нечіткість зору; кон'юнктивіт. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Завантаження.** УОРД МЕДИЦИНІ ОБТАЛЬМІКС ЛІМІТЕД, Велика Британія. **Виробник.** К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ Міністерства охорони здоров'я України №65 від 04.02.2016 р. Реєстраційне посвідчення №UA/14885/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

ДАЙДЖЕСТ

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Ефективність комбінації адалимумаба і метотрексата в терапії увеїтів, що виникають на фоні ювенильного ідіопатического артрита

Ювенильний ідіопатический артрит (ЮІА) – найбільш часте хронічне ревматическе захворювання в дитячій популяції. Відомо, що діти з ЮІА підвержені більш високому ризику розвитку офтальмологіческих патологій. Виникнення воспалительних процесів в судинистій оболонці ока (увеїт) при ЮІА відзначається в 12-38% випадків. Мета цього дослідження заключалась в вивченні ефективності чловеческого моноклонального антитіла проти фактора некрозу опухолі α (ФНО α) адалимумаба в терапії увеїта у пацієнтів, не відповідаючих на лікування метотрексатом.

Методи. В багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні SYCAMORE оцінювались ефективність і безпека адалимумаба у дітей і підлітків в віці ≥ 2 роки з активним увеїтом на фоні ЮІА. Об активності процесу свідчувалась ступінь клітинної реакції вологи передньої камери $\geq 1+$ (6-15 клітин на 1 mm^2 передньої камери ока) в відповідності з критеріями стандартизації номенклатури увеїтів (Standardization of Uveitis Nomenclature, SUN) на протязі 12 нед до моменту рандомізації, незважаючи на отримання метотрексата і глюкокортикоїдів (системної або місцевої терапії). Учасники були рандомізовані в співвідношенні 2:1 для підкожного введення адалимумаба в дозу 20 або 40 мг (при вазі < 30 і ≥ 30 кг відповідно) або плацебо кожні 2 нед на протязі 18 міс. Все пацієнти еженедельно в течение ≥ 12 нед приймали метотрексат (10-20 мг на 1 m^2 поверхні тіла, максимальна доза 25 мг). Общий період спостереження після рандомізації склав 2 роки. Первинною кінцевою точкою служив період часу до терапевтическої неспадки, котра характеризувалась наявністю хоча б одного з наступних ознак:

- збільшення ступеня клітинної реакції вологи передньої камери на ≥ 2 класу;
- відсутність змін у клітинній реакції у пацієнтів з початковою ступенню $\geq 3+$;
- частичне покращення (зниження на 1 клас) або відсутність змін початкових показателів, супроводжується розвитком відсутньої офтальмологіческої патології;
- погіршення стану після 3 міс, реєструється при двох послідовних візитах.

Результати. Відповідь на терапію було відзначено у 16 (27%) з 60 пацієнтів в групі адалимумаба і у 18 (60%) з 30 учасників в групі плацебо (ОР 0,25; 95% ДІ 0,12-0,49; $p<0,0001$). Частота небажанеских явищ в цих двох групах склала 10,07 (95% ДІ 9,26-10,89) vs 6,51 (95% ДІ 5,26-7,77) випадків на 1 пацієнто-рік відповідно. Серйезні побічні ефекти частіше відзначались у більшій з груп основної терапії, чим у пацієнтів, отримувалих плацебо (0,29 (95% ДІ 0,15-0,43) vs 0,19 (95% ДІ 0,00-0,40) випадків на 1 пацієнто-рік відповідно).

Висновки. Використання адалимумаба у дітей і підлітків з активною формою увеїта на фоні ЮІА, приймаючих метотрексат, асоційовано з кращим контролем ряду клінічески значимих ознак воспаления і більш низькою частотою терапевтических неспадок по порівнянню з такими ж пацієнтами на фоні плацебо; при цьому зареєстровано достовірно більш високий рівень побічних ефектів в групі активної лікування.

Ramanan A.V., Dick A.D. et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. N Engl J Med 2017; 376: 1637-1646, 27 Apr 2017.

Риск судинистих ускладнень у пацієнтів з ДМО на фоні терапії ранибізумабом

По даним наукової літератури, пацієнти з діабетическим макулярним едемом (ДМО) підвержені більш високому ризику розвитку судинистих ускладнень, включаючи інсульт і інфаркт міокарда (ІМ). Існує думка, що інтравітреальне введення інгібіторів фактора росту ендотелію судин (anti-VEGF терапія) при ДМО може привести до підвищенню частоти виникнення серцево-судинистих і цереброваскулярних побічних ефектів.

Мета цього дослідження заключалась в оцінці безпеки ранибізумаба в дозах 0,5 і 0,3 мг в відношенні розвитку серцево-судинистих і цереброваскулярних подій у пацієнтів, перенеслих фіктивну лазерну терапію ДМО або не отримували даної допомоги.

Методи. Були проаналізовані результати 6 рандомізованих контрольованих клініческих досліджень, проведенних при підтримці фармацевтических компаній Genentech або Novartis. Учені порівнювали безпеку ін'єкцій ранибізумаба в дозу 0,5 мг і плацебо після терапії лазером (1-я група), а також введення ранибізумаба в дозу 0,3 мг і плацебо (2-я група). Кінцевими точками безпеки стали частота артеріальних тромбоемболіческих подій, ІМ, інсульту або транзиторної ішеміческої атаки (ТІА), виникнення великих серцево-судинистих подій, летальний ісход внаслідок судинистого захворювання, а також значимі судинисті події, визначені співробітниками дослідників антитромботических засобів (СІАС).

Результати. Учасники дослідження були рандомізовані на 2 групи: пацієнти 1-ї групи приймали ранибізумаб в дозі 0,5 мг ($n=936$) і 0,3 мг ($n=250$); учасникам 2-ї групи була назначена фіктивна лазерна терапія ($n=581$). Відносительний ризик небажанеских серцево-судинистих і цереброваскулярних подій склав:

- для артеріальних тромбоемболіческих подій: 1,05 (95% ДІ 0,66-1,68) в 1-й групі і 0,78 (95% ДІ 0,43-1,40) – во 2-ї;
- для ІМ: 0,84 (95% ДІ 0,41-1,72) і 0,94 (95% ДІ 0,43-2,06) в 1-й і 2-й групах відповідно;
- для інсульту або ТІА: 0,94 (95% ДІ 0,44-1,99) і 0,53 (95% ДІ 0,19-1,42) в 1-й і 2-й групах відповідно;
- для інсульту (виключаючи ТІА): 1,63 (95% ДІ 0,65-4,07) і 0,59 (95% ДІ 0,14-2,46) відповідно;
- для смерті в результаті судинистих захворювань: 2,17 (95% ДІ 0,57-8,29) і 2,51 (95% ДІ 0,49-12,94) відповідно;
- для великих серцево-судинистих подій, визначених СІАС: 1,09 (95% ДІ 0,63-1,88) і 1,00 (95% ДІ 0,51-1,96) відповідно.

Висновки. По думці дослідників, отримані в процесі аналізу результати свідчать про відсутність негативного впливу інтравітреального введення ранибізумаба на ризик виникнення системних судинистих подій у пацієнтів без серцево-судинистих і цереброваскулярних захворювань. Однак залишається неясним, безпечно ли anti-VEGF терапія для більшій з ДМО, котрі мають високий ризик розвитку судинистих ускладнень і не були включені в дане дослідження.

Zarbin M.A., Dungen-Baldauf C. et al. Vascular safety of ranibizumab in patients with diabetic macular edema: A pooled analysis of patient-level data from randomized clinical trials. JAMA Ophthalmol 2017; Apr 6.

Подготовила **Дарья Коваленко**