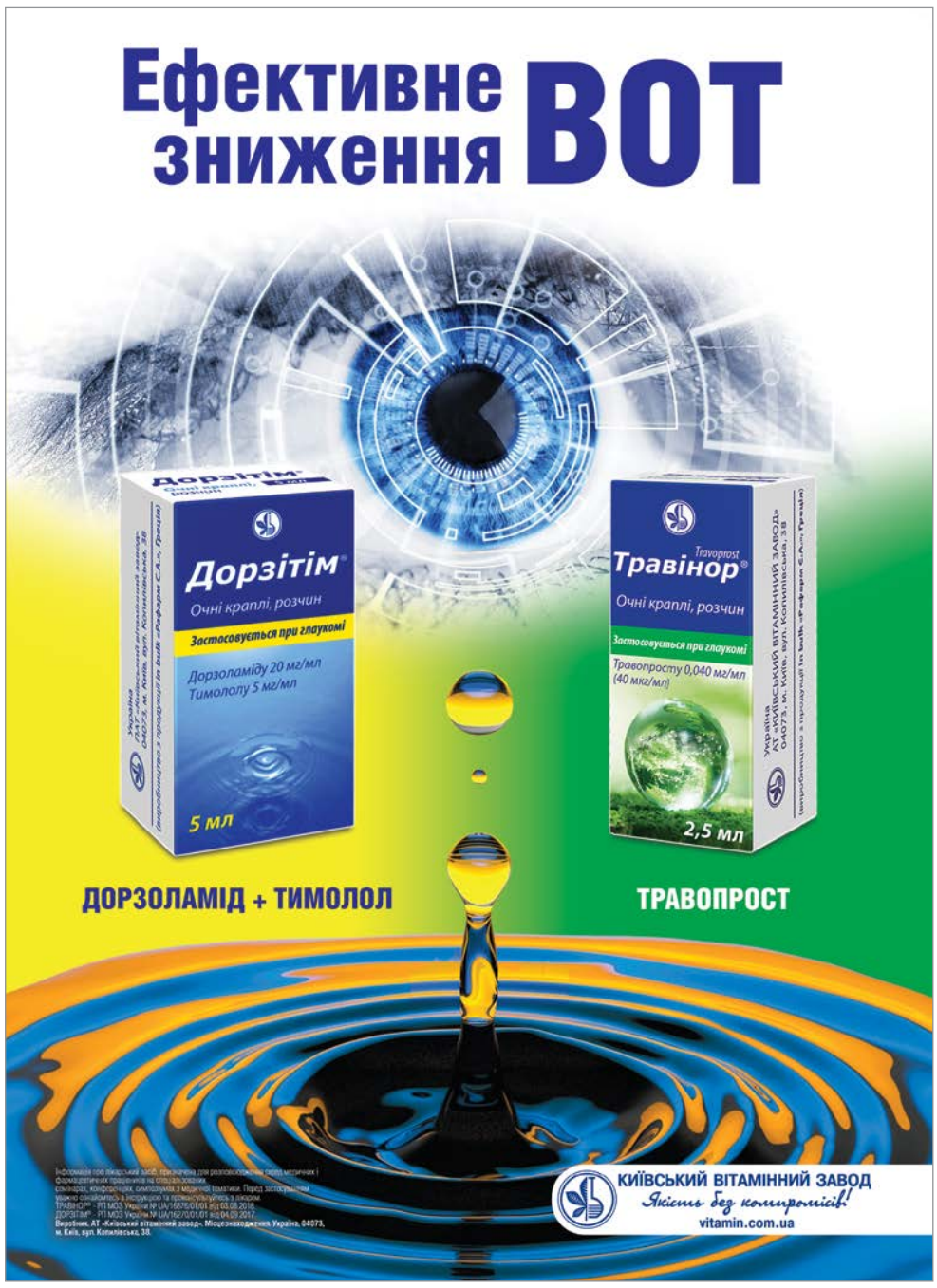
Сучасні підходи до лікування глаукоми препаратами місцевої дії

Глаукома – це група захворювань, що відрізняються патофізіологією, факторами ризику, проявами та прогнозами. Їхньою спільною ознакою є прогресувальна дегенерація зорового нерва із втратою гангліозних клітин сітківки, витонченням шару нервових волокон сітківки та прогресувальною екскавацією диска зорового нерва. Цей стан – основна причина незворотної сліпоти в усьому світі. Глобальна поширеність патології серед людей віком 40-80 років оцінюється в 3,5%, а зі збільшенням частки осіб похилого віку в популяції останніми десятиліттями, за оцінками спеціалістів, до 2040 року глаукома діагностуватиметься в >111 млн людей (Tham Y.-C. et al., 2014).

Здоровий зоровий нерв має ≈1,2 млн нервових волокон, що проходять через ситоподібну частину задньої склери (перед тим, як вийти з ока), яка називається ґратчастою пластиною. Вважають, що саме в цій ділянці відбувається глаукоматозне ушкодження (Shoji T. et al., 2017). Підвищений внутрішньоочний тиск (ВОТ), низький перфузійний тиск збільшують градієнт переходу через ґратчасту пластину й спричиняють папілярну гіпоперфузію, що зумовлює структурні зміни, ушкодження аксонів гангліозних клітин і зниження кровообігу зорового нерва, а це призводить до ішемії та нейродегенерації (Weinreb R.N. et al., 2014). Саме підвищений ВОТ є основним керованим фактором ризику захворювання, а його зниження – єдиним перевіреним методом лікування глаукоми. В дослідженні Early Manifest Glaucoma вчені довели, що в пацієнтів із ранньою стадією захворювання ризик прогресування зменшувався на 10% із кожним зниженням ВОТ на 1 мм рт. ст. (Leske M.C. et al., 1999).

Засобами першої лінії при лікуванні переважної більшості форм глаукоми є топічні препарати – очні краплі (Burr J. et al., 2012). Ця терапія спрямована на зниження ВОТ, що уповільнює швидкість зменшення поля зору, достатнього для підтримання задовільного рівня якості життя. В сучасних стратегіях лікування рекомендовано зниження ВОТ до цільового, коли швидкість прогресування захворювання сповільнюється достатньо для того, щоб уникнути функціональних порушень (Damji K.F. et al., 2003). Цільовий ВОТ для окремого ока встановлюється на основі рівнів ВОТ до лікування, ступеня втрати поля зору, факторів ризику прогресування та потенційних побічних ефектів від лікування (Weinreb R.N. et al., 2014). Загалом початковий цільовий ВОТ має бути на 20-50% нижчим за базовий рівень. Однак його слід регулярно моніторувати під час подальшого спостереження та коригувати залежно від ефекту лікування і прогресування захворювання.

Так, якщо в пацієнта поле зору зменшується зі швидкістю, яка може загрожувати якості життя протягом очікуваного терміну життя пацієнта, цільовий ВОТ слід знизити, а лікування варто змінити. Якщо показник поля зору змінюється настільки повільно, що це не вплине на якість життя хворого, цільовий ВОТ може бути переглянуто в бік збільшення. У тих випадках, коли цільовий рівень ВОТ не був досягнутий, а швидкість прогресування патології неможливо визначити, слід розглянути додаткову терапію (EGS Guidelines 5th ed., 2020).



Аналоги простагландинів – топічні препарати першої лінії

Терапією першого вибору є препарати із групи аналогів простагландинів через їхню ефективність, безпечність та простоту використання (1 р/добу). Зниження ВОТ за їхнього призначення розпочинається через ≈2-4 год після першого застосування, при цьому піковий ефект спостерігається через ≈8-12 год. Повідомлялося, що такі препарати знижують ВОТ на 25-33% від вихідного рівня (Prum B.E. et al., 2016). Відмінності щодо ефективності в класі не є клінічно значущими. В систематичному огляді, де порівнювалася ефективність різних препаратів першого ряду для лікування глаукоми, було виявлено, що простагландини є найефективнішими з погляду рівня середнього зниження ВОТ (Li T. et al., 2016).

До цієї групи препаратів належить **травопрост**. Він проявляє свій гіпотензивний ефект через рецептори простагландину FP, розташовані в циліарному м'язі та трабекулярній сітці. В аналітичному огляді щодо ефективності аналогів простагландинів у пацієнтів із первинною глаукомою було встановлено, що травопрост індукує середньозважене зниження ВОТ на 28,7% (Holmstrom S. et al., 2005). Аналогічно під час метааналізу, проведеного командою вчених під керівництвом доктора van der Valk (2005), метою якого була оцінка рандомізованих клінічних досліджень препаратів для лікування глаукоми, стало відомо, що травопрост здатний знизити ВОТ на 29-31%.

У дослідженні з вивчення 24-годинної стійкості гіпотензивної ефективності цього препарату (Riva I. et al., 2014) учені відзначили, що травопрост 0,004% у вигляді монотерапії забезпечував рівномірне добове зниження ВОТ протягом 5 років спостереження (діапазон 24-годинного зниження ВОТ: 27,8-28,6%). Дослідники зауважили таке: хоча середнє нічне зниження ВОТ під час застосування травопросту було дещо нижчим за середнє денне зниження ВОТ, не спостерігалося істотної різниці між нічною та денною ефективністю.

Комбінована терапія фіксованими комбінаціями препаратів

Використання одного топічного препарату може бути достатнім на початкових етапах лікування пацієнта з нещодавно діагностованою патологією. Утім, із часом може знадобитися комбінація місцевих препаратів. У попередньому ретроспективному аналізі, в якому вчені оцінили дані 16 486 хворих із глаукомою, котрі застосовували простагландини, стало відомо, що ≈30% з них потребували додаткового лікування протягом 12 міс (Schmier J.K. et al., 2014). Це може бути зміна ліків (на альтернативний клас) або додавання інших препаратів до попереднього режиму лікування, при цьому можуть спостерігатися непереносимість побічних ефектів, нездатність досягти цільового ВОТ, необхідність його значнішого зниження.

Було показано, що фіксовані комбінації препаратів для зниження ВОТ є ефективнішими за монотерапію окремими компонентами, а також мають потенційні переваги щодо зручності та прихильності пацієнтів до лікування (Higginbotham E.J. et al., 2010). Зазвичай вони не є терапією першого вибору, однак у деяких випадках, як-от прогресувальна глаукома та/або дуже високий ВОТ, першочергова комбінована терапія може бути доцільною (Giles T.D. et al., 2003).

Приклад фіксованої комбінації – поєднання **дорзоламіду (інгібітор карбоангідрази)** і **тимололу (β-блокатор).** У клінічних випробуваннях комбінація дорзоламід/тимолол знижувала ВОТ на 9 мм рт. ст. (32,7%) (Frampton J.E. et al., 2006). Існують переконливі докази, що підтверджують клінічну еквівалентність комбінації нефіксованій терапії (Francis B.A. et al., 2004), однак у реальній практиці призначення фіксованих комбінацій є ефективнішим для зниження ВОТ завдяки підвищеній зручності, усуненню ефекту вимивання від другої краплі та покращеній переносимості / прихильності.

Перехід від монотерапії аналогами простагландинів до комбінації дорзоламід/тимолол є добре відомим і популярним клінічним варіантом. Інший популярний клінічний сценарій – використання цієї комбінації як додаткової терапії у пацієнтів, котрі приймають простагландини і яким потрібне суттєве додаткове зниження ВОТ, щоб зупинити подальше прогресування (Hatanaka M. et al., 2010; Fechtner R.D. et al., 2004). Нові дані свідчать про те, що фіксована комбінація дорзоламід/тимолол має властивості ідеальної терапії першої лінії та може розглядатися на ранній стадії алгоритму лікування глаукоми, особливо в пацієнтів із дуже високими показниками ВОТ (Henderer J.D. et al., 2005; Galose M.S., 2016).

ДОВІДКА «ЗУ»

Травопрост на фармацевтичному ринку України представлений під назвою **Травінор** виробництва АТ «Київський вітамінний завод». Форма випуску – очні краплі, в 1 мл яких міститься 0,040 мг (40 мкг) травопросту.

Травопрост є аналогом простагландину F2a, його повним селективним агоністом, що має високий ступінь спорідненості з FP-рецепторами простагландину. Сполука знижує ВОТ, збільшуючи відтік внутрішньоочної рідини трабекулярною сіткою та увеосклеральним шляхом. Зниження ВОТ у людини розпочинається через ≈2 год після застосування препарату, а максимальний ефект досягається через 12 год. Значне зниження ВОТ при застосуванні одноразової дози може зберігатися протягом >24 год.

Фіксована комбінація дорзоламід/тимолол наявна в Україні під назвою **Дорзітім** (виробник – АТ «Київський вітамінний завод»). 1 мл препарату містить 20 мг дорзоламіду у вигляді дорзоламіду гідрохлориду і 5 мг тимололу у вигляді тимололу малеату.

Кожен із цих компонентів зменшує підвищений ВОТ зниженням секреції внутрішньоочної рідини, але за різним механізмом дії. Дорзоламід інгібує карбоангідразу міліарного тіла, що приводить до зниження секреції внутрішньоочної рідини за рахунок уповільнення утворення бікарбонатних іонів і зниження транспорту натрію та рідини. Тимолол є неселективним блокатором β-адренергічних рецепторів. Його ефект зумовлений зменшенням секреції гуморальної рідини. Поєднана дія двох компонентів сприяє вираженішому зниженню ВОТ, ніж монотерапія цими препаратами.

Підготувала ***Юлія Котикович***