

**СУПУТНИКОВИЙ
СИМПОЗИУМ VIATRIS**

**РИМ, ІТАЛІЯ
29 ЧЕРВНЯ 2023 РОКУ**



1. ВСТУП

Глаукома – це хронічна та прогресивна група захворювань очей, спричинена ураженням зорового нерва, що призводить до втрати поля зору (ПЗ) і, зрештою, до втрати зору. Доповіді цього сателітного симпозіуму пропонують всебічний огляд поширеності та тягаря глаукоми, сучасних методів лікування, результатів знакових клінічних досліджень, ефектів зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) аналогів простагландинів (АПГ), латанопросту як першого схваленого АПГ для лікування глаукоми, а також майбутні перспективи та можливості оптимізації лікування глаукоми.

Глаукома класифікується на два основних типи: відкритокутова глаукома та закритокутова глаукома, причому перша є більш поширеною.

Глаукома є однією з основних причин незворотної сліпоти, що створює значний тягар для громадського здоров'я з соціальними та економічними наслідками. У 2020 році понад 4,13 мільйона людей віком понад 50 років мали помірні або тяжкі проблеми із зором, а 3,6 мільйона були сліпими через глаукому. Варто зазначити, що, за прогнозами, до 2040 року поширеність глаукоми досягне 112 мільйонів осіб. Особи африканського походження мають найвищий ризик розвитку цього захворювання, з оцінкою поширеністю 6,5%-7,3%, за ними йдуть жителі Східної Азії (2,59%-3,54%) та європейці (менше 2,0%).

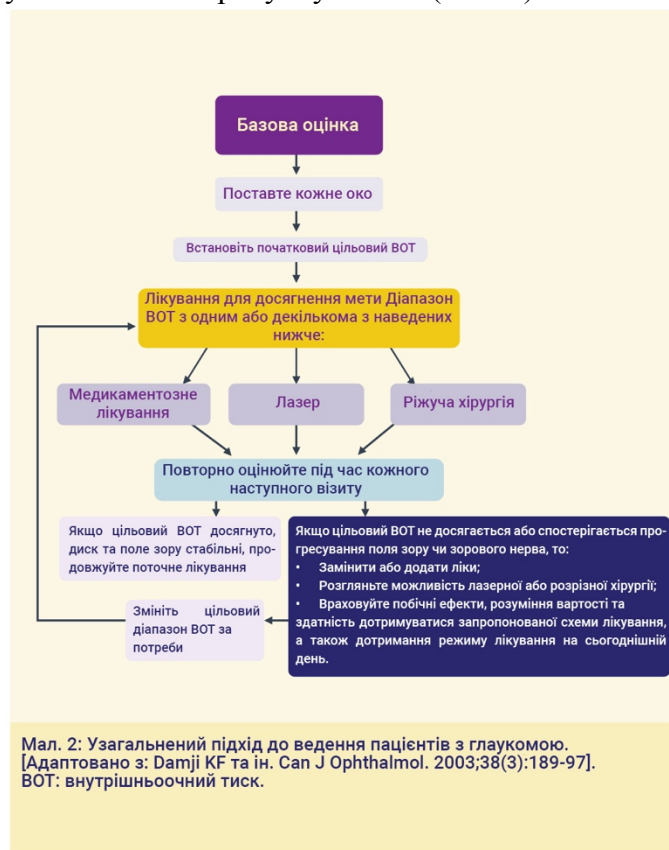
2. СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ГЛАУКОМИ

Сучасні методи лікування глаукоми включають медикаментозну терапію, лазерну терапію та хірургічні процедури, такі як інцизійна хірургія, як окремо, так і в комбінації. Процес ухвалення рішення про вибір методу лікування має бути спільним зусиллям офтальмолога та пацієнта після обговорення потенційних ризиків і переваг, пов'язаних із запропонованим лікуванням. Такі чинники, як вартість лікування й прихильність до лікування, відповідно до

вподобань пацієнта та ступеня пошкодження зорового нерву, повинні бути ретельно зважені при виборі здійсненого й практичного плану лікування. Крім того, в процесі ухвалення рішення слід враховувати вплив лікування на якість життя (ЯЖ) пацієнта, супутні захворювання та очікувану тривалість життя (мал. 1).



Підхід до лікування глаукоми, заснований на канадських консенсусних настановах, узагальнено на рисунку нижче (мал. 2).



Підвищений ВОТ широко визнаний основним чинником ризику як виникнення, так і прогресування глаукоми. В даний час єдиним доведеним підходом до збереження зорових функцій є зниження ВОТ до рівня, що уповільнює темпи погіршення зорових функцій, зберігаючи при цьому ЯЖ пацієнта. Цільове зниження ВОТ у відсотках (тобто 20%, 30%, 40%) в першу чергу залежить від стадії глаукоми на момент встановлення діагнозу та швидкості прогресування захворювання.

Наразі доступні препарати для зниження ВОТ включають ГКС, неселективні та селективні β-блокатори, альфа-адренергічні агоністи, інгібітори карбоангідрази (ІАА) та парасимпатоміетики (холіноблокатори).

Серед цих препаратів найбільше знижують ВОТ аналоги простагландинів, демонструючи зниження на 25%-35%, β-блокатори знижують ВОТ на 20%-25%, α2-агоністи – на 20~25%, інгібітори Rho-кінази – на 20~25%, парасимпатоміетики – на 20%.

Термінологія та рекомендації Європейського товариства глаукоми (EGS) щодо глаукоми 2021 (п'яте видання) рекомендують наступний алгоритм, що окреслює структурований підхід до лікування глаукоми за допомогою місцевих засобів для зниження ВОТ (мал. 3).



3. КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ОЧНИХ ГІПОТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ ВОТ

У таблиці нижче наведено результати трьох знакових рандомізованих клінічних досліджень, які оцінювали ефективність гіпотензивних препаратів, що знижують ВОТ.

4. АНАЛОГИ ПРОСТАГЛАНДИНІВ

Аналоги простагландинів найчастіше призначаються як початкова терапія глаукоми та розглядаються як препарати першої лінії завдяки їх одноразовому дозуванню, ефективному зниженню ВОТ і профілю безпеки.

Латанопрост 0,005% був першим місцевим ПГА, схваленим у 1996 році. Існує декілька опублікованих досліджень, метааналізів та оглядів на підтримку ефективності латанопросту. **При застосуванні один раз на добу він знижує ВОТ на 25%-35%, причому зниження ВОТ спостерігається протягом 3-4 годин, а пік терапевтичного ефекту досягається через 8-12 годин і утримується протягом щонайменше 24 годин.**

Інші ПГА для лікування глаукоми включають травопрост 0,004%, біматопрост 0,03% і, в більшості випадків нещодавно тафлупрост 0,0015%.

United Kingdom Glaucoma Treatment Study (UKGTS) [14]: Це дослідження було першим і єдиним рандомізованим плацебо контрольованим дослідженням, проведеним у 2007-2010 роках у Великобританії, яке продемонструвало збереження поля зору за допомогою препаратів, що знижують ВОТ, при ОАГ. У таблиці нижче наведено результати цього дослідження.

Латанопрост добре переноситься при тривалому лікуванні ОАГ та очної гіпертензії (ОГТ). У 5-річному відкритому, багатоцентровому, багатонаціональному, неконтрольованому дослідженні у пацієнтів з первинною

відкритокутовою або ексфолювативною глаукомою (n=380) латанопрост ефективно знижував ВОТ більш ніж на 25% при застосуванні в якості додаткової терапії у пацієнтів, які не відповідали на монотерапію. Побічні ефекти, як очні, так і системні, були переважно легкого ступеня тяжкості.

	Дослідження лікування очної гіпертензії	Дослідження ранньої маніфестної глаукоми	Спільне дослідження початкового лікування глаукоми
М Е Т А	Оцінити безпеку та ефективність місцевих очних гіпотензивних препаратів для затримки або запобігання виникненню первинної закритокутової глаукоми	Порівняти вплив негайного зниження ВОТ із відсутністю лікування чи відкладеним лікуванням на прогресування вперше діагностованої відкритокутової глаукоми (ОУГ)	Оцінити ефект початкової терапії місцевими препаратами та трабекулектомією при вперше діагностованому ОАГ
№	N=1636	N=255	N=607
У Ч А С Н И К И	Вік: 40-80 років Жодних ознак глаукоматозного ураження ВОТ: 24-32 мм рт. ст. в одному оці та 21-32 мм рт. ст. в іншому	Середній вік: 68 років Рання глаукома та вади ФЖ Середній ВОТ: 20 мм рт.ст	Вік: 25-75 років Вперше діагностований ОАГ ВОТ: 27,6 мм рт. ст. (група місцевих препаратів) і 27,4 мм рт. ст (група хірургії) Початкове лікування або медикаментами, або трабекулектомією
Р Е З У Л Ь Т А Т	Група місцевих очних гіпотензивних препаратів мала значно нижчий ризик розвитку глаукоми порівняно з групою спостереження. Через 5 років кумулятивний ризик РОАГ становив 4,4% у	Після середнього періоду спостереження 6 років у групі лікування спостерігався значно нижчий рівень прогресування глаукоми порівняно з контрольною групою. У групі	Після 5 років спостереження не було суттєвої різниці у втраті ФЖ між медикаментозним лікуванням і трабекулектомією

	групі лікування та 9,5% у групі спостереження	лікування прогресування відбувалося значно пізніше та рідше (45%), ніж у контрольній групі (62%)	
В И С Н О В К И	Місцеві очні гіпотензивні препарати ефективно відстрочували чи запобігали появі ПОУГ в осіб із підвищеним ВОТ	Аналіз плану лікування показав значні переваги лікування у значному сповільненні прогресування	Як початкове медикаментозне, так і хірургічне лікування призвели до однакових результатів ФЖ

У 5-річному, рандомізованому, відкритому дослідженні, проведеному за участю пацієнтів з відкритокутовою глаукомою чи очною гіпертензією, оцінювали безпеку латанопросту (n=3936) порівняно зі стандартним лікуванням (n=1918). Результати показали, що серйозні небажані явища були рідкісними в обох групах. Крім того, лише 12,4% пацієнтів, які отримували латанопрост, мали підвищену пігментацію райдужної оболонки, а ризик розвитку набряку макули, ірититу/увеїту або ерозії рогівки був низьким – $\leq 3,17\%$ протягом 5 років.

Аналоги простагландинів, що застосовуються в комбінації з іншими препаратами для зниження ВОТ, забезпечують додаткове зниження ВОТ. Однак не слід комбінувати два різних ПГА, оскільки це суттєво не покращує терапевтичну ефективність, але може підвищити ризик побічних ефектів, пов'язаних з ПГА.

За даними дослідження, проведеного в період з 1 січня 1999 року по 1 липня 2001 року (n=2283), пацієнти, які отримували латанопрост, значно рідше припиняли лікування, ніж пацієнти, які приймали тимолол або бримонідин. Порівняно з бета-блокаторами латанопрост продемонстрував кращу персистенцію та клінічні результати ВОТ, що було продемонстровано в європейському ретроспективному когортному дослідженні, де пацієнти, які спочатку отримували латанопрост, продовжували лікування більш ніж удвічі довше, ніж ті, які спочатку отримували бета-блокатор.

Ретроспективний аналіз пацієнтів, які приймали ПГА (біматопрост, n=1464; латанопрост, n=4994; і травопрост, n=1415) протягом першого року терапії, показав, що пацієнти, які отримували латанопрост, мали більші шанси досягти постійного приймання ліків і мали більше днів приймання протягом першого року порівняно з пацієнтами, яким призначали біматопрост або травопрост. Оскільки персистенція є проблемою для багатьох пацієнтів, вибір терапії є важливим чинником для покращення персистенції серед пацієнтів з глаукомою.

5. ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ГЛАУКОМИ: ВІД ДОСЛІДЖЕНЬ ДО КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

Останніми роками в галузі глаукоми відбулися значні досягнення, особливо в дослідженні біомаркерів, інноваційних методів виявлення апоптозу клітин зорового нерва, збільшення увеосклерального відтоку, найкращою комбінацією є препарати, що зменшують продукцію водянистої вологи, такі як бета-блокатори, альфа-2 адренергічні агоністи та ІАПФ.

Латанопрост демонструє кращу персистенцію порівняно з іншими ПГК, що призводить до зниження ВОР, відстроченого розвитку дефектів ДЗН і покращення клінічних результатів.

Виявлення апоптозувальних клітин сітківки (DARC) – це метод, що використовує флуоресцентний аннексин А5 для візуалізації стресованих і апоптозувальних клітин сітківки у вигляді «білих плям» в оці. Для оцінки застосовності DARC при глаукомі, автоматизований підрахунок гангліозних клітин сітківки (RGC) був обраний як одна з кінцевих точок, яка може бути виконана тільки за допомогою гістологічного фарбування, що вимагає доклінічної валідації. RGC дає уявлення про всю сітківку, на відміну від відібраних ділянок. DARC тестували на різних доклінічних моделях, включаючи вікову макулярну дегенерацію (ВМД), нейропатію зорового нерва, хворобу Альцгеймера, Паркінсона та цукровий діабет. Було встановлено кілька інших

доклінічних кінцевих точок, таких як характеристика клітин мікроглії, застосування клітин Шванна, коензиму Q10 та лікування рекомбінантним людським чинником росту нервів (rh-NGF).

Фаза I і фаза II клінічних досліджень DARC на людях продемонстрували безпеку та ефективність, а також встановили, що DARC може ідентифікувати апоптоз клітин сітківки при глаукоматозному нейродегенеративному захворюванні. У фазі II додатково оцінювали безпеку, використовуючи автоматизований алгоритм для класифікації пацієнтів з глаукомою на основі зображень DARC.

Було зроблено висновок, що показники аналізу DARC, включаючи кількість DARC, морфологію та сигнал, можуть прогнозувати глаукому, в той час як кількість DARC, щільність і просторовий розподіл можуть прогнозувати прогресування ВМД. Такі методи, як DARC, можуть відігравати ключову роль у лікуванні глаукоми та пропонувати потенційні переваги в діагностиці та моніторингу захворювання.

Традиційний метод вимірювання рівня BDNF, що називається імуноферментним аналізом (ІФА), є складним для використання в умовах надання медичної допомоги через його складність і суворі умови зберігання. Для вирішення цієї проблеми був розроблений однокроковий портативний метод виявлення глаукоми, заснований на аналізі бічного потоку (LFA) для вимірювання рівня BDNF у штучній слізній рідині. Результати були проаналізовані за допомогою недорогої системи, що включає в себе камеру смартфона та 3D-друковану темну коробку для зчитування. Ця смужка BDNF LFA демонструє значний потенціал для раннього виявлення глаукоми.

6. ВИСНОВОК

Цей сателітний симпозиум надає всебічний огляд лікування глаукоми, історичний контекст і сучасний сценарій, підкреслюючи важливість ВОР та наявних методів лікування. ІАПФ, зокрема латанопрост, ефективні як у

монотерапії, так і в комбінованій терапії. На симпозіумі також обговорювався потенціал оптимізації лікування глаукоми шляхом використання біомаркерів і методів, таких як DARC, а також виявлення глаукоми в місцях надання медичної допомоги за допомогою аналізів латерального потоку.

7. ПОСИЛАННЯ

1. Cordeiro MF, Gandolfi S, Gugleta K, Normando EM, Oddone F. Як латанопрост змінив лікування глаукоми. *Acta Ophthalmol.* 2023 Черв 23. doi: 10.1111/aos.15725. Epub випереджає друк.
2. Lin Y, Jiang B, Cai Y, Luo W, Zhu X, Lin Q, Tang M, Li X, Xie L. Глобальний тягар глаукоми: Результати дослідження "Глобальний тягар хвороби 2019" та прогнози за допомогою байєсівського аналізу "вік-період-когорта". *J Clin Med.* 2023 Лютий 24; 12(5):1828.
3. Kühn T, Rohrmann S, Karavasiloglou N та ін. Глаукома та ризик смертності: результати проспективного популяційного дослідження. *Sci Rep.* 2021;11(1):11771.
4. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. Патофізіологія та лікування глаукоми: огляд. *JAMA.* 2014;311(18):1901-1911.
5. Sun Y, Chen A, Zou M та ін. Часові тенденції, асоціації та поширеність сліпоти та втрати зору внаслідок глаукоми: аналіз даних спостережень Глобального дослідження тягара хвороби 2017. *BMJ Open.* 2022;12(1):e053805.
6. Термінологія та настанови Європейського глаукомного товариства з глаукоми, 5-е видання. *Bv J Ophthalmol.* 2021;105(Suppl 1):1-169. Доступно за посиланням: Термінологія Європейського товариства глаукоми та керівництва з глаукоми, 5-е видання (bmj.com): 06-09-2023.
7. Комітет Американської академії офтальмології з надання допомоги при глаукомі. Первинна відкритокутова глаукома PPP 2020. Американська академія офтальмології. Режим доступу: <https://www.aao.org/education/preferred-practice-pattern/primary-open-angle-glaucoma-ppp>. Доступно на: 11-09-2023.
8. Damji KF, Behki R, Wang L; учасники семінару Target IOP. Канадські перспективи в лікуванні глаукоми: встановлення цільового діапазону внутрішньоочного тиску. *Can J Ophthalmol.* 2003;38(3):189-197.
9. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ та ін. Дослідження лікування очної гіпертензії: рандомізоване дослідження визначає, що місцеві очні гіпотензивні препарати затримують або запобігають виникненню первинної відкритокутової глаукоми. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6):701-830.
10. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B та ін. Зниження
11. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW та ін. Проміжні клінічні результати у спільному дослідженні початкового лікування глаукоми, що порівнює початкове лікування, рандомізоване на медикаменти або хірургічне втручання. *Офтальмологія.* 2001;108(11):1943-1953.
12. Альм А. Латанопрост у лікуванні глаукоми. *Клін Офтальмол.* 2014;8:1967-1985.
13. Svenkel B, Kolko M. Сучасна медикаментозна терапія та майбутні тенденції в управлінні лікуванням глаукоми. *J Ophthalmol.* 2020;2020:6138132.
14. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C та ін. Латанопрост при відкритокутовій глаукомі (UKGTS): рандомізоване, багатоцентрове, плацебо-контрольоване дослідження [опубліковане виправлення з'явилося в *Lancet.* 2015 Jul 11;386(9989):136]. *Lancet.* 2015;385(9975):1295-1304.
15. Founti P, Bunce C, Khawaja AP та ін. Фактори ризику погіршення поля зору в дослідженні лікування глаукоми у Великобританії. *Офтальмологія.* 2020;127(12):1642-1651.
16. Alm A, Schoenfelder J, McDermott J. 5-річне, багатоцентрове, відкрите

- дослідження безпеки додаткової терапії латанопростом при глаукомі. Arch Ophthalmol. 2004;122(7):957- 965.
17. Goldberg I, Li XY, Selaru P, Paggiarino D. 5-річне, рандомізоване, відкрите дослідження безпеки латанопросту та звичайного лікування у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією. Eur J Ophthalmol. 2008;18(3):408-416.
 18. Ван Т., Цао Л., Цзян Ц., Чжан Т. Місцева медикаментозна терапія глаукоми та очної гіпертензії. Front Pharmacol. 2021;12:749858.
 19. Shaya FT, Mullins CD, Wong W, Cho J. Частота відміни місцевих препаратів від глаукоми в популяції керованої медичної допомоги. Am J Manag Care. 2002;8(10 Suppl):S271-S277.
 20. Diestelhorst M, Schaefer CP, Beusterien KM та ін. Персистенція та клінічні результати, пов'язані з монотерапією латанопростом та бета-блокатором: дані європейського ретроспективного когортного дослідження. Eur J Ophthalmol. 2003;13 Suppl 4:S21- S29.
 21. Reardon G, Schwartz GF, Kotak S. Персистенція очної гіпотензивної терапії простагландинами: оцінка з використанням наявності ліків та днів, охоплених терапією. BMC Ophthalmol. 2010;10:5.
 22. Cordeiro MF, Hill D, Patel R, Corazza P, Maddison J, Younis S. Виявлення стресу та апоптозу клітин сітківки за допомогою DARC: прогрес від лабораторії до клініки. Prog Retin Eye Res. 2022; 86:100976.
 23. Choi S, Hill D, Guo L, Nicholas R, Papadopoulos D, Cordeiro MF. Автоматизована характеристика мікроглії у старіючих мишей з використанням обробки зображень та контрольованих алгоритмів машинного навчання. Sci Rep. 2022;12(1):1806.
 24. Кордейро М.Ф., Нормандо Е.М., Кардозо М.Д. та ін. Візуалізація в реальному часі апоптозу поодиноких нейронних клітин у пацієнтів з глаукомою. Brain. 2017;140(6):1757-1767.
 25. Normando EM, Yap TE, Maddison J та ін. Метод прогнозування прогресування глаукоми за допомогою CNN з використанням DARC (Detection of Apoptosing Retinal Cells). Expert Rev Mol Diagn. 2020;20(7):737-748.
 26. Wu Y, Hu Y, Jiang N, Anantharanjit R, Yetisen AK, Cordeiro MF. Кількісний аналіз латерального потоку нейротрофічного фактору головного мозку для виявлення глаукоми на місці надання медичної допомоги. Lab Chip. 2022;22(18):3521-3532.