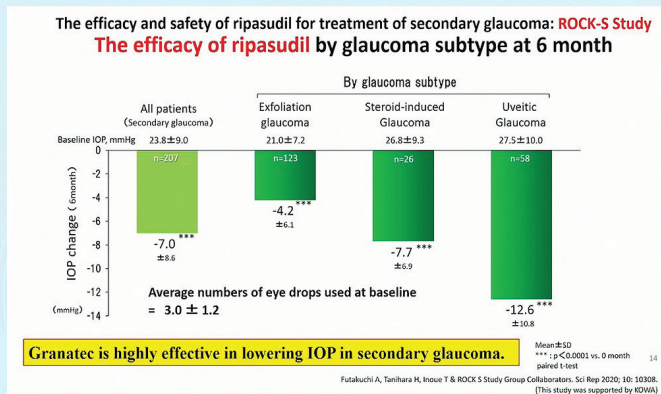
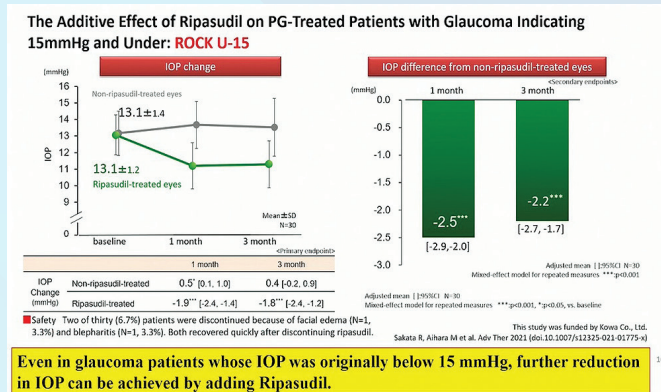


ขณะที่อีกการศึกษาที่มีชื่อว่า ROCK-S study² ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ multicenter historical cohort study ที่มุ่งประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ Glanatec ในการรักษา secondary glaucoma ในคนไข้ uveitic glaucoma, exfoliation glaucoma

และ steroid-induced glaucoma จำนวนรวมกันทั้งสิ้น 332 คน โดยมีเป้าประสงค์หลักของการศึกษาอยู่ที่การเปลี่ยนแปลงของ IOP ที่ 1, 3 และ 6 เดือนจากเมื่อเริ่มต้นการศึกษา ซึ่งเมื่อเริ่มต้นการศึกษามี IOP เฉลี่ยอยู่ที่ 23.8 mmHg สำหรับคนไข้ทั้งหมด, 21.0 mmHg สำหรับคนไข้ exfoliation glaucoma, 26.8 mmHg สำหรับคนไข้ steroid-induced glaucoma และ 27.5 mmHg สำหรับคนไข้ uveitic glaucoma ขณะที่ปริมาณเฉลี่ยของ eye drops ที่คนไข้ใช้กันอยู่ก่อนเริ่มการศึกษาอยู่ที่ 3.0 eye drops ผลการศึกษาที่ 6 เดือน พบว่า Glanatec มีประสิทธิภาพสูงมากในการลด IOP ใน secondary glaucoma โดยในกลุ่มคนไข้ secondary glaucoma โดยรวม Glanatec ลด IOP ลงได้ -7.0 mmHg, -4.2 mmHg สำหรับกลุ่มคนไข้ exfoliation glaucoma, -7.7 mmHg สำหรับกลุ่มคนไข้ steroid-induced glaucoma และ -12.6 สำหรับกลุ่มคนไข้ uveitic glaucoma



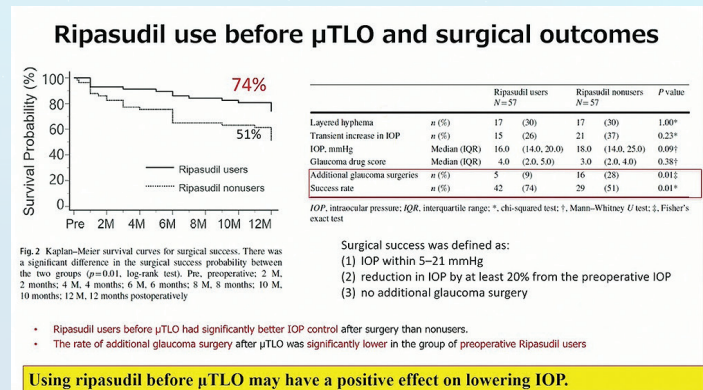
ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งมีชื่อว่า ROCK U-15³ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ open-label, prospective observational study ที่มุ่งประเมินว่า Glanatec มีประสิทธิภาพในการลด IOP ลงไปได้อีกหรือไม่ในคนไข้ที่มี IOP ต่ำกว่า 15 mmHg อยู่แล้ว โดยคนไข้ primary open-angle glaucoma จำนวน 30 คน ที่ได้รับการรักษาอยู่แล้ว ด้วยยาหยอดตากลุ่ม prostaglandin F₂ α (FP) receptor agonists (monotherapy) และมี IOP อยู่ที่ 15 mmHg ถูกนำมาหยอดด้วย Glanatec (ripasudil 0.4%) ที่ตาข้างหนึ่งของคนไข้แต่ละคน วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 3 เดือน ขณะที่ตาทั้ง 2 ข้างของคนไข้แต่ละคนยังคงได้รับการหยอดด้วย FP monotherapy อยู่ต่อไปด้วย ผลการศึกษาพบว่า Glanatec-treated eyes มี IOP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญจากเมื่อเริ่มต้นการศึกษาเมื่อเทียบกับ non-Glanatec-treated eyes ทั้งที่ 1 เดือน และที่ 3 เดือน (-1.9 และ -1.8 mmHg เทียบกับ 0.5 และ 0.4 mmHg ตามลำดับ) จึงสรุปได้ว่า แม้แต่ในคนไข้ที่มี IOP ต่ำกว่า 15 mmHg อยู่แล้ว การเสริมด้วย Glanatec ก็สามารถลด IOP ลงไปได้อีก



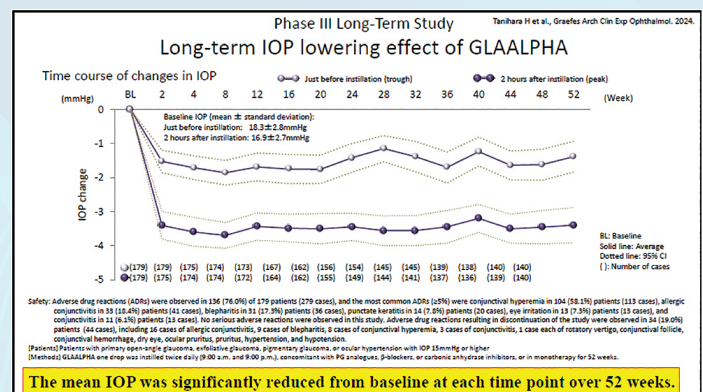
ROCK inhibitor (ripasudil) มี working hypothesis ของกลไกการออกฤทธิ์ อยู่ 2 ส่วน คือ early effect และ late effect โดย early effects ของ ROCK inhibitor ก็คือการเข้าไป regulate contractility, fibrotic activity และ permeability ของ trabecular meshwork cells และ Schlemm's canal endothelial cells ซึ่งทำให้ outflow pressure ใน trabecular outflow ลดลง และส่งผลให้ IOP ลดลงตามมา ขณะที่ late effect ของ ROCK inhibitor ก็คือการเข้าไป modulate extracellular matrix (ECM) ซึ่งช่วยเสริมการลด trabecular outflow และตามมาด้วยการลดลงของ IOP โดย early และ late effects ของ ROCK inhibitor มีข้อมูลยืนยันจาก monotherapy cohort⁴ ของการใช้ Glanatec ใน Phase 3 long-term clinical study การศึกษาหนึ่ง ซึ่งพบว่านอกจาก จะเห็นการลดลงของ IOP ในช่วง 4-28 weeks แรกหรือครึ่งแรกของการศึกษาแล้ว ยังเห็นการลดลงของ IOP ได้อีกในช่วง 32-52 สัปดาห์หรือครึ่งหลังของการศึกษา อีกด้วย จึงสรุปได้ว่า late remodeling ของ ECM ที่เกิดจากการเป็นยารับของ Glanatec อาจจะนำไปสู่การลดลงได้อีกของ IOP แม้จะเป็นการลดลงที่เกิดขึ้นได้ค่อนข้างล่าช้า

ก็ตามที่ ดั่งนั้น จึงมีคำแนะนำให้แพทย์อดทนติดตามผลของ Glanatec ต่อไปสักระยะแม้ว่า จะไม่เห็นการลดลงของ IOP จากการใช้ Glanatec ในช่วงเวลาสั้นๆ แล้วก็ตามที่

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการใช้ anti-glaucoma medications เป็นเวลานานๆ และความล้มเหลวของการผ่าตัดด้วยเทคนิค ab interno microhook trabeculotomy (µTLO)⁵ ซึ่งเป็น minimally invasive เทคนิคการผ่าตัดสมัยใหม่สำหรับลด IOP ให้กับคนไข้ต้อกระจกหรือความดันในลูกตาสูง โดยพบว่า การใช้ anti-glaucoma medications ตัวอื่นๆ นอกเหนือจาก Glanatec เป็นเวลานานกว่า 4.5 ปี อาจมีผลเสียต่อ surgical success ของการทำ µTLO อีกทั้งในทางตรงกันข้าม มีการศึกษาเกี่ยวกับ favorable effect ของการใช้ ripasudil ต่อ surgical outcomes ของการทำ µTLO⁶ พบว่าคนไข้ที่ใช้ ripasudil ก่อนการทำ µTLO มี surgical success rate สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับคนไข้ที่ไม่ได้ใช้ ripasudil ก่อนการทำ µTLO (74% เทียบกับ 51% ตามลำดับ)

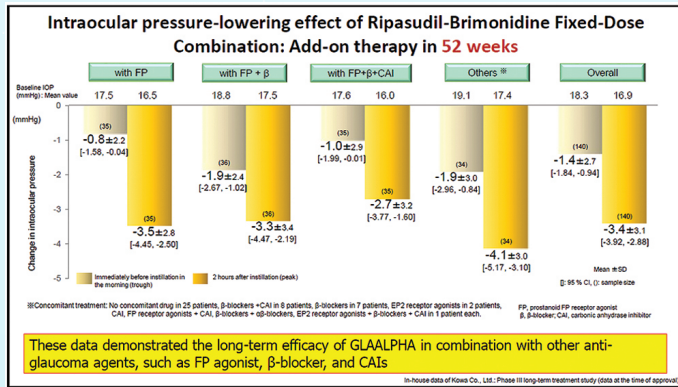


สำหรับเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ GLAALPHA (0.4%) ripasudil(0.1% brimonidine fixed-dose combination) ซึ่งช่วยให้คนไข้ได้รับประโยชน์ถึง 3 อย่างไปพร้อมๆ กันในช่วงเดียว เริ่มด้วยการศึกษาแบบ prospective multicenter, randomized, double- or single-masked, active-controlled, phase 3 trial⁷ ซึ่งมุ่งประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการลด IOP ของ GLAALPHA + placebo, brimonidine 0.1% + placebo และ ripasudil 0.4% + brimonidine 0.1% ในคนไข้ primary open-angle glaucoma หรือความดันในลูกตาส่งที่มีการตอบสนองไม่ได้พอต่อการรักษาด้วย brimonidine 0.1% เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มคนไข้ที่เปลี่ยนจาก brimonidine 0.1% ไปเป็น GLAALPHA ลด IOP ได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มคนไข้ที่ยังคงใช้ brimonidine 0.1% อยู่ต่อไป (-3.4 mmHg เทียบกับ -1.5 mmHg ตามลำดับ) ขณะที่กลุ่มคนไข้ที่ได้รับ ripasudil 0.4% + brimonidine 0.1% มี IOP ลดลงได้ใกล้เคียงกับกลุ่มคนไข้ที่ได้รับ GLAALPHA



ขณะที่ผลลัพธ์ในเรื่องของความปลอดภัยพบว่า conjunctival hyperemia เป็นผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยมากกว่าในกลุ่มคนไข้ที่ใช้ GLAALPHA และในกลุ่มที่ใช้ ripasudil/brimonidine co-administration เมื่อเทียบกับกลุ่มคนไข้ที่ยังคง continue brimonidine

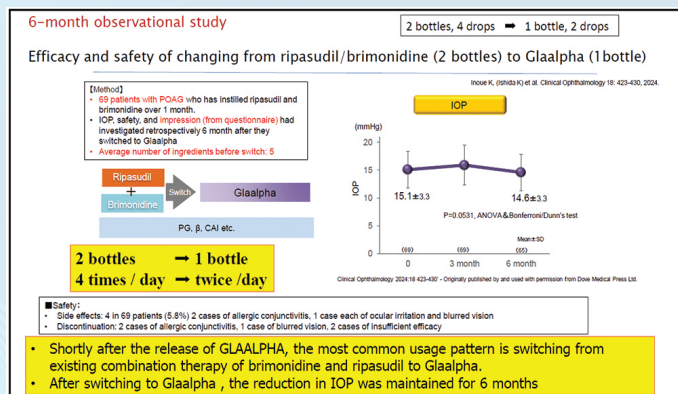
ส่วนเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะยาวของ GLAALPHA ผลการศึกษาจาก prospective, multicenter, open-label Phase III study⁸ ซึ่งมุ่งประเมินความปลอดภัยของการใช้ GLAALPHA เป็นเวลา 52 สัปดาห์ ในคนไข้ primary open-angle glaucoma หรือ ocular hypertension, exfoliative glaucoma และ pigmentary glaucoma เปรียบเทียบระหว่าง 4 cohorts ที่ประกอบด้วยกลุ่มที่ใช้ PG + GLAALPHA, กลุ่มที่ใช้ PG + β -blocker + GLAALPHA, กลุ่มที่ใช้ PG + β -blocker + CAI + GLAALPHA และกลุ่ม no treatment หรือใช้ GLAALPHA ร่วมกับ other medications พบว่า ทั้งในช่วง trough และ peak ของ IOP ตลอด 52 สัปดาห์ของการศึกษา กลุ่มที่ใช้ GLAALPHA ร่วมกับ various concomitant medications สามารถลด IOP ได้เป็นอย่างดี โดยสามารถลด IOP ได้ตั้งแต่ -2.7 mmHg ไปจนถึง -4.1 mmHg



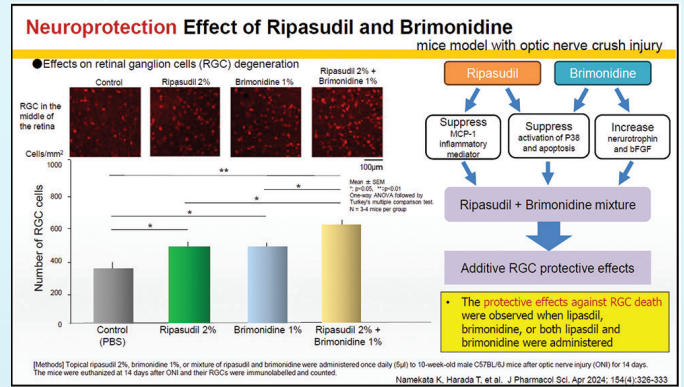
โดยเฉพาะเรื่องของ conjunctival hyperemia ซึ่งถือเป็น cosmetic side effect ที่พบได้บ่อยจากการใช้ ripasudil และมีผลต่อความพึงพอใจของคนไข้ในการใช้ Glanatec มีการศึกษาที่รายงานไว้ในปี 2017⁷ พบว่าจะมี peak conjunctival hyperemia เกิดขึ้นที่ 5 นาทีหลังการหยดยา ripasudil และหลังจากนั้นจะค่อยๆ ลดลงสู่ระดับเมื่อเริ่มต้นการศึกษา ซึ่งถือเป็นผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นชั่วคราวจากการเหนี่ยวนำทางเภสัชวิทยาจากการยับยั้ง ROCK ส่งผลให้ relaxation ของ vascular smooth muscle cell และ vasodilation ตามมา ดังนั้น ในเอกสารกำกับยาของ Glanatec จึงมีคำแนะนำว่า คนไข้ไม่ควรกังวลมากเกินไปเกี่ยวกับ ripasudil-induced hyperemia

ในส่วนของ GLAALPHA และ conjunctival hyperemia มีการศึกษาที่เป็น clinical pharmacology study¹⁰ แบบ single-center, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint study ที่มุ่งประเมิน pharmacokinetics in plasma, safety และ IOP lowering effect ของ GLAALPHA หลังจากหยดซ้ำเป็นเวลา 8 วัน เปรียบเทียบระหว่าง GLAALPHA, 0.4% ripasudil และ 0.1% brimonidine พบว่า conjunctival hyperemia ที่เกิดจากการใช้ GLAALPHA มี severity และ frequency น้อยกว่าเมื่อเทียบกับที่เกิดจากการใช้ Glanatec เนื่องจาก vasoconstricting effects ของ brimonidine ใน GLAALPHA ไปยับยั้ง vasodilatory effects ของ ripasudil ใน Glanatec

สำหรับ clinical experience ของผู้บรรยายกับการใช้ GLAALPHA มีงานวิจัยชิ้นหนึ่งที่รายงานไว้ในปี 2024¹¹ ซึ่งเป็น 6-month observational study ที่มุ่งประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการเปลี่ยนจาก ripasudil/brimonidine co-administration ไปเป็น GLAALPHA (fixed-dose combination of ripasudil and brimonidine) พบว่าภายในเวลาไม่นานหลังจาก GLAALPHA ได้รับการเปิดตัวออกสู่ตลาด แบบแผนการใช้ที่เป็นที่นิยมกันบ่อยขึ้นก็คือ การเปลี่ยนจาก ripasudil/brimonidine co-administration ไปเป็นการใช้ GLAALPHA โดยเฉพาะอย่างยิ่งด้วยเหตุผลที่ว่าสามารถลดจำนวนยาหยอดตาจาก 2 ขวด ให้เหลือแค่ 1 ขวด ขณะเดียวกันก็สามารถลดการหยดยาจาก 4 ครั้ง/วัน ลงเหลือเพียงวันละ 2 ครั้งเท่านั้น นอกจากนี้ การเปลี่ยนจาก ripasudil/brimonidine co-administration ไปเป็นการใช้ GLAALPHA ยังสามารถ maintain การลดลงของ IOP ไปได้อย่างต่อเนื่องนานถึง 6 เดือน



นอกเหนือจากประสิทธิภาพในการลด IOP แล้ว ยังมีข้อมูลสนับสนุนที่ค่อนข้างชัดเจนเกี่ยวกับ effects อื่นๆ ของ ripasudil และ brimonidine ไม่ว่าจะเป็นการปกป้อง optic nerve, การเพิ่ม ocular blood flow และรวมถึงการช่วยเพิ่ม corneal endothelial cells ด้วย โดยการศึกษาในหนูทดลองของ Kazuhiko Namekata และคณะ¹² พบว่า ripasudil + brimonidine mixture มี protective effects ต่อการตายของ retinal ganglion cells (RGCs) อย่างชัดเจน ขณะที่การศึกษาของ Ryohsuke Kohmoto และคณะ¹³ ซึ่งทำในคนไข้ primary open-angle glaucoma จำนวน 12 คน พบว่าการเสริม timolol หรือ ripasudil เข้ากับ prostaglandin analogue (PGA) สามารถลด IOP ลงได้อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม เฉพาะเพียงการเสริม ripasudil เข้ากับ PGA เท่านั้นที่แสดงให้เห็นถึงการมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของ blood flow ในบริเวณรอบๆ ของ optic nerve head tissue



ส่วนการศึกษาของคณะนักวิจัยจากภาควิชาจักษุวิทยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย¹⁴ ซึ่งมุ่งประเมินประสิทธิภาพของ ROCK inhibitor (ripasudil) ในการปกป้อง corneal endothelial cell ในคนไข้ที่มี Fuchs endothelial corneal dystrophy (FECD) เกิดขึ้นจากการทำ phacoemulsification พบว่า topical ROCK inhibitor สามารถลด corneal endothelial cell loss ลงได้อย่างมีนัยสำคัญ

โดยสรุป Glanatec มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างไปจาก anti-glaucoma drugs ตัวอื่นๆ ที่มีใช้กันอยู่ในปัจจุบัน ดังนั้น Glanatec จึงสามารถลด IOP ได้เป็นอย่างดี ไม่ว่าจะเป็นใช้เป็นยาตัวใหม่หรือใช้เสริมเข้ากับ anti-glaucoma drugs ตัวอื่นๆ หรือ ไม่ว่าจะเป็น glaucoma ชนิดใดก็ตาม Glanatec มีประสิทธิภาพโดดเด่นเป็นพิเศษในการลด IOP ของ secondary glaucoma ที่สัมพันธ์กับการมี resistance ต่อ main pathway ของการระบายน้ำหล่อเลี้ยงลูกตา การใช้ Glanatec เสียด้านๆ อาจจะช่วย preserve main pathway function และ improve efficacy ของการทำ Trabeculotomy ในอนาคต นอกเหนือจากการลด IOP แล้ว ยังคาดว่า Glanatec น่าจะมีประโยชน์เพิ่มเติมในการปกป้องประสาทตา เพิ่มการไหลเวียนของเลือด และการเพิ่มจำนวนของ corneal endothelial cell ด้วย ส่วน GLAALPHA (fixed-dose combination ของ ripasudil และ brimonidine) เป็น single eye drop ที่รวมเอา 3 กลไกการออกฤทธิ์เข้าไว้ด้วยกัน ได้แก่ การยับยั้งการสร้าง aqueous humor, การส่งเสริม aqueous humor outflow จาก accessory pathway และจาก main pathway โดยมีการศึกษายืนยันได้ว่า GLAALPHA ให้ผลในการลด IOP ได้ดีเทียบเท่ากับเมื่อเปลี่ยนจาก Concomitant therapy มาเป็น GLAALPHA ซึ่งช่วยเพิ่ม compliance ในการใช้ยา และมีประสิทธิภาพที่ดี เมื่อใช้ GLAALPHA เสริมเข้ากับ anti-glaucoma drugs ตัวอื่นๆ การใช้ GLAALPHA มีข้อดีคือการลด conjunctival hyperemia น้อยกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ ripasudil นอกจากนี้ ยังมี synergistic effect เมื่อใช้ ripasudil และ brimonidine ร่วมกันในแง่ของ neuro protective effect

References:

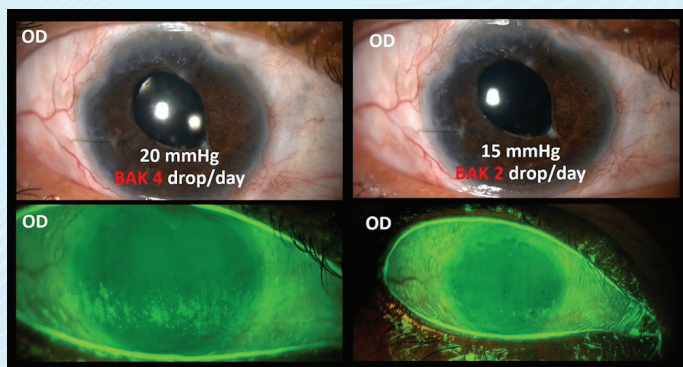
- Tanihara H, et al. Long-Term Intraocular Pressure-Lowering Effects and Adverse Events of Ripasudil in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension over 24 Months. Adv Ther. 2022 Apr;39(4):1659-1677.
- Futakuchi A, et al. Intraocular pressure-lowering effects of ripasudil in uveitic glaucoma, exfoliation glaucoma, and steroid-induced glaucoma patients: ROCK-S, a multicentre historical cohort study. Sci Rep. 2020 Jun 25;10(1):10308.
- Sakata R, et al. The Additive Effect of ROCK Inhibitor on Prostaglandin-Treated Japanese Patients with Glaucoma Inducing 15 mmHg and Under: ROCK U-15. Adv Ther. 2021 Jul;38(7):3760-3770.
- Honjo M, et al. Impact of the clinical use of ROCK inhibitor on the pathogenesis and treatment of glaucoma. Jpn J Ophthalmol. 2018 Mar;62(2):109-126.
- Okuda M, et al. Association of the prolonged use of anti-glaucoma medications with the surgical failure of ab interno microhook trabeculotomy. Acta Ophthalmol. 2022 Sep;100(6):e1209-e1215.
- Okuda M, et al. Favorable effect of ripasudil use on surgical outcomes of microhook ab interno trabeculotomy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2023 Sep;261(9):2603-2610.
- Tanihara H, et al. Ripasudil-Brimonidine Fixed-Dose Combination vs Ripasudil or Brimonidine: Two Phase 3 Randomized Clinical Trials. Am J Ophthalmol. 2023 Apr;248:35-44.
- Tanihara H, et al. Long-term intraocular pressure-lowering efficacy and safety of ripasudil-brimonidine fixed-dose combination for glaucoma and ocular hypertension: a multicentre, open-label, phase 3 study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2024 Aug;262(8):2579-2591.
- Terao E, et al. Time Course of Conjunctival Hyperemia Induced by a Rho-kinase Inhibitor Anti-glaucoma Eye Drop: Ripasudil 0.4. Curr Eye Res. 2017 May;42(5):738-742.
- Tanihara H, et al. Cross-over Randomized Study of Pharmacologic Effects of Ripasudil-Brimonidine Fixed-Dose Combination Versus Ripasudil or Brimonidine. Adv Ther. 2023 Aug;40(8):3559-3573.
- Inoue K, et al. Switching to Brimonidine/Ripasudil Fixed Combination from Brimonidine + Ripasudil. Clin Ophthalmol. 2024 Feb 7;18:423-430.
- Namekata K, et al. Drug combination of topical ripasudil and brimonidine enhances neuroprotection in a mouse model of optic nerve injury. J Pharmacol Sci. 2024 Apr;154(4):326-333.
- Kohmoto R, et al. Optic Nerve Head Blood Flow Changes Induced by Ripasudil Added to Prostaglandin Analogues in Primary Open Angle Glaucoma. EC Ophthalmology 4.6 (2017): 640-647.
- Keeratidamkernsakul B, et al. Efficacy of the Rho-Kinase Inhibitor for Corneal Endothelial Protection in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy After Phacoemulsification. Cornea. 2025 Feb 12;44(7):896-904.

GLAALPHA: Case Sharing

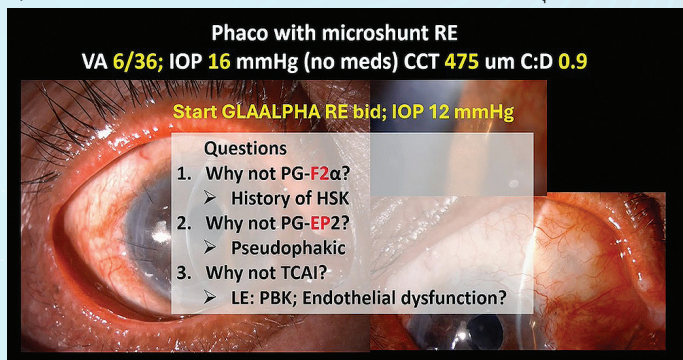
ศ.ดร.พญ. เกษรา พัฒนพิฑูรย์
สาขาวิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ประสบการณ์จากเวชปฏิบัติส่วนตัวของผู้บรรยายที่จะหยิบยกมานำเสนอแลกเปลี่ยนประสบการณ์กันในวันนี้ เป็นประสบการณ์จากการใช้ GLAALPHA ใน 3 aspects เริ่มด้วย Switch for better ocular surface health เป็นกรณีตัวอย่างของคนไข้เพศหญิง อายุ 35 ปี ที่มี advanced juvenile open-angle glaucoma ที่ตาทั้ง 2 ข้าง ตาข้างซ้ายมี Pseudophakic bullous keratopathy หรือ PBK เกิดขึ้นจาก

multiple surgeries และมี full cup-to-disc ratio (C:D) ส่วนตาข้างขวาที่ผ่าน multiple surgeries มาด้วยเช่นกัน ซึ่งรวมถึง Trab (Trabeculectomy), Tube, exposed then remove tube, Phaco-ECP (Phacoemulsification + Endoscopic Cyclophotocoagulation) และ Transscleral cyclophotocoagulation (TSCPC) แต่ก็ยังมีผลในการควบคุม IOP ดังนั้น คนไข้จึงต้องได้รับยาต่อไปในการลด IOP ที่ประกอบด้วย prostaglandin-timolol fixed combination, brinzolamide-brimonidine fixed combination และ Glanatec ซึ่งช่วยให้คนไข้มี IOP ลดลงอยู่ที่ 20 mmHg และ C:D 0.9 แต่เมื่อพิจารณาจากการที่คนไข้ต้องได้รับ benzalkonium chloride (BAK) จากยาหยอดตา regimens ที่กล่าวมาอยู่ถึงราวๆ 4 drop/day ดังนั้น เพื่อช่วยให้คนไข้มี ocular surface health ดีขึ้น ผู้บรรยายจึงตัดสินใจเปลี่ยนจาก prostaglandin-timolol fixed combination ไปเป็น preservative-free prostaglandin, เปลี่ยนจาก brinzolamide-brimonidine fixed combination (topical carbonic anhydrase inhibitor หรือ TCAI + α_2 agonist) ไปเป็น preservative-free brinzolamide/timolol และเปลี่ยนจาก Glanatec ไปเป็น GLAALPHA ซึ่งช่วยให้คนไข้ลดการสัมผัสกับ BAK เหลืออยู่เพียง 2 drop/day ส่งผลให้ ocular surface health ดีขึ้นอย่างชัดเจน ขณะเดียวกันก็ช่วยลด IOP ลงไปได้อีก จากเดิม 20 mmHg ลงไปอยู่ที่ 15 mmHg นอกจากนี้ คนไข้ยังรู้สึกสะดวกสบายขึ้นกับ regimens หลังสุดที่ได้รับ

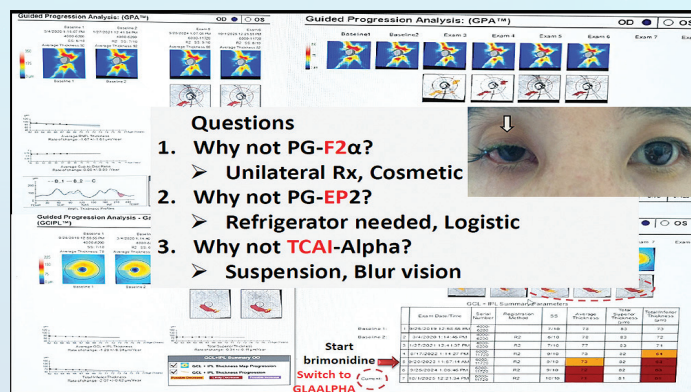


การใช้ GLAALPHA ใน aspect ที่ 2 คือ Add for better IOP control ซึ่งมีกรณีตัวอย่างคนไข้อยู่ 2 ราย คนไข้รายแรกเป็นเพศชาย อายุ 75 ปี มี advanced pseudoexfoliative glaucoma (PXG) ที่ตาทั้ง 2 ข้าง ตาข้างซ้ายมี Pseudophakic bullous keratopathy (PBK) เกิดขึ้นด้วย และมี full C:D มีความสามารถในการมองเห็นเป็น Hand motion และปัญหาต่อกระจกกรวมอยู่ด้วย นอกจากนี้ คนไข้ยังมีประวัติของ Herpes simplex keratitis (HSK) มาก่อนด้วย สำหรับ MTMT (maximal tolerated medical therapy) ที่คนไข้ได้รับอยู่ประกอบด้วย α_2 agonist/timolol fixed combination และ Glanatec โดยมี C:D 0.9, IOP อยู่ที่ราวๆ 18 mmHg และมี central corneal thickness (CCT) 475; 599 μ m ดังนั้น ผู้บรรยายจึงตัดสินใจทำ Phaco with microshunt ที่ตาข้างขวาของคนไข้ ซึ่งช่วยให้คนไข้มี visual acuity ดีขึ้น (6/36) แต่ IOP ยังคงค่อนข้างสูงอยู่ (16 mmHg with no medication), CCT 475 μ m, C:D 0.9 และตัดสินใจเริ่มให้ GLAALPHA กับคนไข้ (หยอดวันละ 2 ครั้ง ที่ตาข้างขวา) ซึ่งสามารถลด IOP ลงไปอยู่ที่ 12 mmHg หลังจาก 1 เดือน ส่วนเหตุผลที่ผู้บรรยายไม่เลือกใช้ยา prostaglandin F2 α (PG-F2 α) กับคนไข้รายนี้ เนื่องจากคนไข้มีประวัติของ HSK scar และที่ไม่เลือกใช้ยา prostaglandin EP2 receptor agonist (PG-EP2) เนื่องจากคนไข้เป็น pseudophakic จึงมีโอกาที่จะพัฒนาไปเป็น cystoid macular edema (CME) หากเลือกใช้ยา นอกจากนี้ เหตุผลที่ไม่เลือกใช้ยา TCAI ก็เพราะตาข้างซ้ายของคนไข้มี PBK เกิดขึ้นอยู่แล้ว ผู้บรรยายจึงสงสัยว่าจะเป็นปัญหา endothelial dysfunction จึงเลือกใช้เพียง GLAALPHA เท่านั้น ซึ่งสามารถควบคุม IOP ได้ดี



กรณีตัวอย่างคนไข้รายที่ 2 เป็นคนไข้เพศหญิง อายุ 66 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่ามี normal-tension glaucoma (NTG) ที่ตาข้างขวา ในปี 2019 มี initial IOP อยู่ที่ 15 mmHg และมี normal CCT ขณะที่ภาพจาก fundus photography ตั้งแต่ปี 2019 แสดงให้เห็นถึงการมี nerve fiber layer (NFL) defect และ inferior notching โดยสิ่งเหล่านี้ไม่ได้เปลี่ยนแปลงไปมากนักจนกระทั่งในปี 2025 แต่จากการตรวจ optical coherence tomography (OCT) พบว่า NFL defect เปลี่ยนแปลงไปในทางที่แย่ลง

อย่างมีนัยสำคัญมาตั้งแต่ปี 2023 ซึ่งในขณะนั้นแม้จะมี IOP อยู่ที่ 15 mmHg แต่ผู้บรรยายเลือกเริ่มให้การรักษาคอนไซค์ด้วย brimonidine เท่านั้น ซึ่งสามารถลด IOP จาก 15 mmHg ลงมาอยู่ที่ 13 mmHg อย่างไรก็ตาม ในการมาพบแพทย์ครั้งล่าสุดพบว่าคนไข้ยังมีความ further loss of ganglion cell-inner plexiform layer (GCPL) แม้ว่า IOP จะลดลงอยู่ที่ราวๆ 13 mmHg แล้วก็ตามที่ ดังนั้น ผู้บรรยายจึงตัดสินใจเปลี่ยนจาก brimonidine ไปเป็น GLAALPHA แล้วติดตามคนไข้ไปอีก 1 เดือน พบว่า IOP ลดลงไปอีก จาก 13 mmHg ไปอยู่ที่ 10 mmHg สำหรับเหตุผลที่ผู้บรรยายไม่เลือกใช้ PG-F2 α กับคนไข้รายนี้ ก็เนื่องจากเป็น unilateral treatment ดังนั้น การใช้ PG-F2 α อาจเหนี่ยวนำให้เกิด cosmetic problem ขึ้นได้ ผู้บรรยายไม่เลือกใช้ PG-EP2 ก็เนื่องจากคนไข้มี logistic problem โดยคนไข้บอกว่าไม่ชอบใช้ยาที่จำเป็นต้องเก็บรักษาไว้ในตู้เย็น สำหรับเหตุผลที่ผู้บรรยายไม่เลือกใช้ TCAI-alpha ก็เนื่องจากคนไข้บอกว่าไม่ชอบใช้ยาในรูปแบบ suspension เพราะทำให้มีปัญหา blur vision



สำหรับ aspect สุดท้ายของการใช้ GLAALPHA ก็คือ Start as a first-line ในคนไข้เพศชาย อายุ 66 ปี ได้รับการผ่าตัด (Phacoemulsification) เพื่อใส่ intraocular lens (IOL) ที่ตาข้างขวา มา 2 สัปดาห์ คนไข้มี IOP เกิดขึ้นในตาข้างขวาพร้อมกับ stromal corneal edema และ epithelial edema ด้วย และที่น่านสใจก็คือ ตาข้างซ้ายของคนไข้แสดงให้เห็นถึงการมี keratic precipitates (KP) เกิดขึ้น ซึ่งมีลักษณะเหมือนกับ Mutton-fat KP และ IOP ก็สูงขึ้นด้วย จึงเท่ากับว่าคนไข้มี elevated IOP ในตาทั้ง 2 ข้าง โดยในขณะนั้นผู้บรรยายสงสัยว่าน่าจะมีการติดเชื้อ ดังนั้น จึงส่งคนไข้ไปตรวจ confocal microscopy ซึ่งพบว่าคนไข้มี Owl's eye appearance ในตาทั้ง 2 ข้าง ดังนั้น ผู้บรรยายจึงส่งคนไข้ไปทำ aqueous tap with polymerase chain reaction (PCR) เพื่อค้นหา herpes simplex virus และหลังจากนั้นก็ให้คนไข้ได้รับ topical ganciclovir ที่ตาทั้ง 2 ข้าง ทุกๆ 2 ชั่วโมง และเริ่มใช้ GLAALPHA หยอดที่ตาทั้ง 2 ข้าง วันละ 3 ครั้ง พร้อมกับให้คนไข้ได้รับ prednisolone ยาสเตียรอยด์ต้านการอักเสบด้วย หลังจากนั้น 2 สัปดาห์ ตาข้างขวาของคนไข้ดีขึ้นค่อนข้างมาก, IOP ลดลงอย่างมากจากเดิมราวๆ 30-35 mmHg ลงมาอยู่ที่ 15 mmHg และมีผลตรวจ PCR เป็นบวกสำหรับ Cytomegalovirus

จากกรณีตัวอย่างคนไข้ที่นำเสนอมาแล้วทั้งหมด สามารถสรุป key takeaways ได้ดังต่อไปนี้ คือ ประเด็นที่ 1 ไม่ว่าจะเป็น anti-glaucoma medication ตัวใด ทั้งชนิด preservative-free และ non preservative-free สามารถทำให้เกิด glaucoma-induced ocular surface disease (OSD) ดังนั้น จะต้องพิจารณาปรับเปลี่ยน IOP-lowering medications เพื่อให้คนไข้มี better ocular surface health ประเด็นที่ 2 จะเห็นว่า glaucoma สามารถ progress ได้แม้จะมี low IOP แล้วก็ตามที่ นอกจากนี้ การรักษาคอนไซค์ที่เป็น unilateral ยังจำเป็นต้องพิจารณาเลือกยาที่ไม่ทำให้เกิด cosmetic problem ดังนั้นจึงควร reset target IOP และให้ switch ไปใช้ fixed-dose combination drug ก่อนที่จะเลือกใช้วิธี adding และประเด็นที่ 3 ก็คือ glaucoma และ cornea จะมีความสัมพันธ์ในลักษณะ "Love-Hate relationship" เสมอ ซึ่งการรักษา Glaucoma นั้นมักจะส่งผลให้ corneal epithelium และ endothelial damage ได้ ดังนั้น การใช้ ripasudil ในการรักษา Glaucoma อาจสามารถช่วยฟื้นฟู cornea endothelium ควบคู่ไปกับการลด IOP ได้

Conclusion	
Point	Key takeaway
1. Glaucoma meds can cause OSD (GT-OSD)	Remodelate IOP-lowering meds for better ocular surface health
2. Glaucoma progressed Despite low IOP	Reset target IOP Switch to FC drug before add
3. Glaucoma and Cornea: "Love-Hate relationship"	Ripasudil may help restoring cornea endothelium while lowering IOP