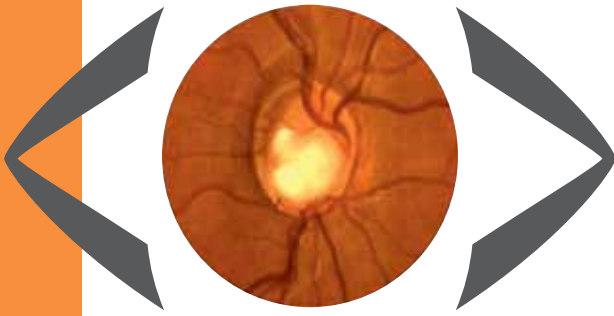


ISSN 1314-5800

2019 | VOL. 9 | № 2  
2019 | ТОМ 9 | БР. 2



# BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

БЪЛГАРСКИ ФОРУМ  
ГЛАУКОМА



# При лечение на глаукома ВОН е таргетният рисков фактор, който подлежи на контрол<sup>3</sup>



## XALATAN® -

Монотерапия на избор като първа линия за лечение на глаукома<sup>3</sup>

Опит, на който да се доверите за понижаване на вътреочното налягане<sup>1,2</sup>

**Показания:** Xalatan® 50 micrograms/ml е показан за намаляване на повишено вътреочно налягане при пациенти с откритоъгълна глаукома и очна хипертония при възрастни (включително пациенти в старческа възраст) и за намаляване на повишено вътреочно налягане при педиатрични пациенти с повишено вътреочно налягане и глаукома в детска възраст. **Дозировка и начин на приложение:** възрастни (включително пациенти в старческа възраст): една капка в засегнатото око (очи) веднъж дневно. Педиатрична популация: Xalatan® капки за очи, разтвор може да се прилага при педиатрични пациенти със същата дозировка, както при възрастни. Липсват данни при недоносени (родени преди 36 гестационна седмица). Данните при възрастовата група <1г. са ограничени. Както при всички капки за очи, за да се намали възможната системна абсорбция, се препоръчва лакрималният сак да бъде притиснат за една минута във вътрешния ъгъл на окото (точково затваряне). Това трябва да се направи веднага след приложение на всяка капка. Контактните леци трябва да се свалят преди приложение на капките за очи и могат да се поставят отново след 15 минути. Ако се употребява повече от един лекарствен продукт за локално приложение в очите, лекарствените продукти трябва да бъдат прилагани през интервал от минимум пет минути. **Противопоказания:** свръхчувствителност към латанопрол или към някое от помощните вещества. **Специални предупреждения и предпазни мерки:** Xalatan® може да предизвика промяна в цвета на окото. Едностранично лечение може да доведе до трайна хетерохромия. Има ограничен опит с Xalatan® при хронична закритоъгълна глаукома, откритоъгълна глаукома при пациенти с псевдоафакия и при пигментна глаукома. Няма опит при възпалителна и неоваскуларна глаукома, възпалителни очни състояния, вродена глаукома, остри пристъпи на закритоъгълна глаукома. Има ограничени данни от проучвания за употребата на Xalatan® през периперативния период при операция на катаракта. Xalatan® трябва да бъде използван внимателно при тези пациенти, както и при анамнеза за херпетичен кератит и трябва да се избягва в случаи на активен и рецидивиращ херпес симплекс кератит, свързан с простагландининови аналози. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с афакия, псевдоафакия с разкъсана задна капсула на лещата или предно-камерни леци или известни рискови фактори за кистозен макулен едем. При пациенти с рискови фактори за ирит/ увеит Xalatan® може да бъде използван внимателно. Има ограничен опит при пациенти с астма; има съобщения за случаи на обостряне на астма и/или диспнея, затова пациентите с астма трябва да бъдат лекувани внимателно до натрупването на достатъчно опит. Xalatan® може постепенно да измени миглите (обратимо), околоочния мъх и участъци. Xalatan® съдържа бензалкониев хлорид, който обикновено се използва като консервант в офталмологичните продукти. От наличните ограничени данни не се наблюдава разлика в профила на нежеланите събития при деца, в сравнение с възрастни. По принцип обаче при очите на деца се наблюдава по-силна реакция за даден стимул, отколкото при очите на възрастни. Дразненето може да има негативен ефект върху придържащото към лечението при деца. Има съобщения, че бензалкониевият хлорид причинява очно дразнене, симптоми на сухота в очите и може да засегне слъзния филм и повърхността на роговицата. Трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със сухота в очите и при пациенти, при които роговицата може да е нарушена. Пациентите трябва да се проследяват в случаи на продължителна употреба. Безопасността на Xalatan® по време на бременност не е установена при хора. Xalatan® не трябва да бъде използван по време на бременност, както и при кърмещи жени или кърменето трябва да бъде спряно. **НЛР: Много чести (≥1/10) - увеличена пигментация на ириса; лека до умерена конюнктивална хиперемия; очно дразнене; промени в миглите и околоочния мъх. Чести (≥1/100 до <1/10) - точковиден кератит; блефарит; болка в окото; фотофобия; конюнктивит. Нечести (≥1/1 000 до <1/100) - главоболне; замаяност; едем на клепачите; сухота в очите; кератит; замъглено зрение; макулен едем, включително кистозен макулен едем; увеит; стенокардия; палпитации; астма; диспнея; обрив; миазми; артралгия; болка в гърдите. Редки (≥1/10 000 до <1/1 000) - херпетичен кератит; ирит; едем на корнеята; ерозия на корнеята; перiorбитален едем; трихиаза; дистихиаза; киста на ириса; локализирана кожна реакция на клепачите; потъмняване на кожата на клепачите; псевдо-пемфигоид на очната конюнктива; влошаване на астма; сърбеж. Много редки (<1/10 000) - промени около орбитите и клепачите, водещи до задълбочаване на клепачната гънка; нестабилна стенокардия. Много рядко са съобщавани случаи на калцификации на роговицата при някои пациенти със значително увредени роговици във връзка с употребата на капки за очи, съдържащи фосфати. Профилът на безопасност при деца е подобен на този при възрастни и не са идентифицирани нови нежелани събития. Краткосрочните данни за безопасност при различните педиатрични подгрупи също са сходни. Нежелани събития, наблюдавани по-често в педиатричната популация в сравнение с възрастни са: назофарингит и пирексия.**

По лекарско предписание! Моля, прочетете кратката характеристика на продукта, преди да приложите Xalatan®!

**Литература:** 1. Russo A et al. Latanoprost ophthalmic solution in the treatment of open angle glaucoma or raised intraocular pressure: a review. Clinical Ophthalmology 2008; 2(4): 897-905; 2. Alm et al, Latanoprost: Experience of 2-year treatment in Scandinavia, Acta Ophthalmologica Scandinavica; 2000; 78:71-76; 3. Terminology and guidelines for glaucoma, European Glaucoma Society, 4th edition, www.eugs.org/last accessed May 2019



ВОН - вътреочно налягане

®Търговска марка на Pfizer Н.С.Р. Corporation

Пфайзер Люксембург САРЛ клон България Европейски Търговски Център, Бул. "Цариградско шосе" 115М, сграда Д, ет. F, 1784 София  
Тел. 02/ 970 4333, 970 4334, факс: 02/ 970 4200

PP-XLT-EEP-0010  
КХП 01.04.2019  
Дата на изготвяне: май 2019

**Xalatan®**

Latanoprost, 50 µg/ml капки за очи, разтвор

# BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

Publication of the "National Academy Glaucoma" Foundation, Sofia, Bulgaria

## СЪДЪРЖАНИЕ

### ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

1. Роля на очния масаж за запазване на филтрационните възглавнички при неуспешни филтрационни възглавнички след трабекулектомия

**Г. Сайн**

### ЛАЗЕРНО ЛЕЧЕНИЕ

2. Селективна лазерна трабекулопластика при пациенти в напреднала възраст и хора в неравностойно положение като основно лечение на глаукома за преодоляване липса на сътрудничество с тях

**Г. Сайн**

### МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЯ

3. Приоритети стартових ("стъпенчатых") подходов к лечению больных с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы

**Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Ловпаче Дж.Н., Петров С.Ю., Нагорнова З.М., Криницына Е.А., Сергеева В.М.**

4. Режимы гипотензивной терапии у больных с первичной открытоугольной глаукомой в условиях реальной клинической практики

**Нагорнова З.М., Селезнев А.В., Завадский П.Ч., Куроедов А.В.**

## CONTENTS

### DIAGNOSIS AND TREATMENT

44 1. Role of ocular massage to save failing trabeculectomy filtration blebs

**G. Singh**

### LASER TREATMENT

47 2. Selective laser trabeculoplasty in the elderly and the underprivileged as primary treatment of glaucoma to overcome non-compliance

**G. Singh**

### MEDICAL THERAPY

50 3. Priorities of starts ("steps") approaches to the treatment of patients with different stages of primary open-angle glaucoma

**Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Lovpache J.N., Petrov S.Yu., Nagornova Z.M., Krinitsyna E.A., Sergeeva V.M.**

77 4. Types of hypotensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma in real clinical practice

**Nagornova Z.M., Seleznev A.V., Zavadsky P.Ch., Kuroyedov A.V.**

**ГЛАВЕН РЕДАКТОР:**

**Проф. г-р Ботьо Ангелов, г.м.**  
 Медицински институт, Очна клиника  
 МИ, МВР, София, България

**EDITOR-IN-CHIEF:**

**Prof. Botio Anguelov, MD, PhD**  
 Medical Institute, Eye Clinic  
 MI, Sofia, Bulgaria

**РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ:**

**Проф. г-р Силвия Черникова, г.м., г.м.н.**

Категра по неврология, МУ  
 УМБАЛ „Александровска“, София, България

**Проф. г-р Габор Холо, г.м., г.м.н.**

Категра по офталмология  
 Университетска болница „Семелвейс“, Будапеща, Унгария

**Проф. г-р Милко Илиев, г.м.**

Категра по офталмология  
 Университетска болница, Берн, Швейцария

**Доц. г-р Барбара Цвенкел, г.м.**

Очна клиника, Университетски медицински център Любляна  
 Любляна, Словения

**Проф. г-р Фотис Топузис, г.м.**

Университет „Аристотел“, Болница АХЕПА  
 Категория по офталмология, Солун, Гърция

**Проф. г-р Александър Куроедов, г.м., г.м.н.**

2-ра Централна Военна болница „Мандрика“  
 Категория по офталмология  
 Държавен медицински университет, Москва, Русия

**Доц. г-р Пол Чю, г.м.**

Категра по офталмология  
 Национална университетска болница, Сингапур

**Д-р Терек Шарауи**

Глаукомен сектор, Категория по клинични невронауки  
 Женевски университет, Швейцария

**Проф. г-р Антонио Мартинес, г.м.**

Категра по офталмология  
 Университет „Сантяго де Компостела“  
 Ла Коруня, Испания

**Проф. г-р Робърт Уейнреб**

Очен център „Шилей“, Глаукомен център „Хамилтън“  
 Калифорнийски университет, Сан Диего, Калифорния, САЩ

**Проф. г-р Тануж Дада**

Център по очни науки „Д-р Раджендра Прасаг“  
 Институт по медицински науки, Ню Делхи, Индия

**Д-р Антон Хомер**

Глаукомен сектор, Болница „Хера“, Виена, Австрия

**Проф. г-р Шломо Меламед, г.м.**

Глаукомен център „Сам Ротберг“  
 Медицински център „Шеба“, Тел Хашомер, Израел

**Доц. г-р Радуил Цеков, г.м.**

Институт „Роскамп“, Сарасота, Флорида, Очен Институт,  
 Университет на Южна Флорида, Тампа, Флорида, САЩ

**Проф. г-р Гас Газард, г.м.**

Университетска очна болница „Мурфилдс“  
 Лондон, Великобритания

**Проф. г-р Альн Харис, г.м.**

Глаукомен изследователски и диагностичен център  
 Очен институт „Глик“, Медицински университет, Индианаполис,  
 Индиана, САЩ

**Проф. г-р Леополд Шметтерер, г.м.**

Център по медицинска физика и биомедицинско инженерство  
 Медицински университет, Виена, Австрия

**Проф. г-р Алфонсо Антон, г.м.**

Отделение по глаукома и Изследователски отдел  
 Институт „Катала де ретина“, Барселона, Испания

**Проф. г-р Татяна Имшенетская, г.м.н.**

Категра по офталмология,  
 Беларуската Медицинска Академия за Следдипломно Обучение,  
 Минск, Беларус

**Проф. г-р Светлана Анисимова, г.м.н.**

Категра по офталмология,  
 Медико-стоматологичен университет, Москва, Русия

**Проф. г-р Предраг Йованович, г.м.**

Категра по офталмология  
 Медицински университет, Ниш, Сърбия

**Проф. г-р Весна Димовска, г.м.**

Категра по офталмология  
 Медицински университет, Скопие, Македония

**Доц. г-р Маргарита Тодорова, г.м.**

Категра по офталмология  
 Медицински университет, Базел, Швейцария

**Доц. г-р Жасмина Джорджевич-Йосич, г.м.**

Категра по офталмология  
 Медицински университет, Ниш, Сърбия

**Доц. г-р Андрей Брежнев, г.м.**

Категра по офталмология  
 Медицински университет, Курск, Русия

**Д-р Боряна Цветкова**

Страсбург, Франция

**EDITORIAL BOARD:**

**Prof. Sylvia Cherninkova, MD, PhD, DSci**

Department of Neurology, Medical University  
 „Alexandrovska“ Hospital, Sofia, Bulgaria

**Prof. Gabór Holló, MD, PhD, DSci**

Department of Ophthalmology  
 Semmelweis University, Budapest, Hungary

**Prof. Milko Iliev, MD, PhD**

Department of Ophthalmology  
 University of Bern, Inselspital, Bern, Switzerland

**Assoc. Prof. Barbara Cvenkel, MD, PhD**

Eye Clinic, University Medical Center Ljubljana  
 Ljubljana, Slovenia

**Prof. Fotis Topouzis, MD, PhD**

Aristotle University, AHEPA Hospital  
 Department of Ophthalmology, Thessaloniki, Greece

**Prof. Alexander Kuroyedov, MD, PhD, DSci**

Mandryka 2<sup>nd</sup> Central Clinical Hospital  
 Department of Ophthalmology  
 Russian State Medical University, Moscow, Russia

**Assoc. Prof. Paul Chew, MD, PhD**

Department of Ophthalmology  
 National University Hospital, Singapore

**Tarek Shaarawy, MD**

Glaucoma sector, Department of Clinical Neurosciences,  
 University of Geneva, Switzerland

**Prof. Antonio Martínez, MD, PhD**

Department of Ophthalmology  
 University of Santiago de Compostela  
 La Coruña, Spain

**Prof. Robert Weinreb, MD**

Shiley Eye Center, Hamilton Glaucoma Center  
 University of California, San Diego, California, USA

**Prof. Tanuj Dada, MD**

Dr Rajendra Prasad Centre for Ophthalmic Sciences  
 All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

**Anton Hommer, MD**

Glaucoma Unit, Hera Hospital, Vienna, Austria

**Prof. Shlomo Melamed, MD, PhD**

The Sam Rothberg Glaucoma Center  
 Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

**Assoc. Prof. Radouil Tzekov, MD, PhD**

The Roskamp Institute, Sarasota, Florida  
 USF Eye Institute, Tampa, Florida, USA

**Prof. Gus Gazzard, MD, PhD**

Moorfields Eye Hospital  
 London, United Kingdom

**Prof. Alon Harris, MD, PhD**

Glaucoma Research and Diagnostic Center  
 Glick Eye Institute, Indiana University School of Medicine, Indianapolis,  
 Indiana, USA

**Prof. Leopold Schmetterer, MD, PhD**

Center for Medical Physics and Biomedical Engineering  
 Medical University, Vienna, Austria

**Prof. Alfonso Anton, MD, PhD**

Glaucoma Department and Research Department  
 Institute Catala de Retina, Barcelona, Spain

**Prof. Tatsiana Imshenetskaya, MD, Dsci**

Department of Ophthalmology,  
 Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,  
 Minsk, Belarus

**Prof. Svetlana Anisimova, MD, Dsci**

Department of Ophthalmology,  
 State Medico-Stomatological University, Moscow, Russia

**Prof. Predrag Jovanović, MD, PhD**

Department of Ophthalmology,  
 Medical University, Nish, Serbia

**Prof. Vesna Dimovska, MD, PhD**

Department of Ophthalmology,  
 Medical University, Skopje, Macedonia

**Assoc. Prof. Margarita Todorova, MD, PhD**

Department of Ophthalmology,  
 Medical University, Basel, Switzerland

**Assoc. Prof. Jasmina Djordjević-Jocić, MD, PhD**

Department of Ophthalmology,  
 Medical University, Nish, Serbia

**Assoc. Prof. Andrei Brezhnev, MD, PhD**

Department of Ophthalmology,  
 State Medical University, Kursk, Russia

**Boriana Tzvetkova, MD**

Strasbourg, France





## “National Academy Glaucoma” Foundation XIII International Symposium of “National Academy Glaucoma” Foundation

SESSIONS: GLAUCOMA & RETINA

Sofia, April 4, 2020, Hotel “Forum”

### Фондация „Национална Академия Глаукома”

Уважаеми колеги,

Имаме честта да Ви поканим на **XIII Международен Симпозиум на Фондация „Национална Академия Глаукома”**, който ще се състои в гр. София на 4 Април 2020 г. в Хотел „Форум”.

В рамките на симпозиума ще се проведе и **сесия „Ретина”**.

При желание от Ваша страна да изнесете доклад в рамките на симпозиума, моля да изпратите резюме със заглавие, автори и институция на български и английски език до 1-ви март 2020 г. на електронната поща на фондацията.

За контакти, регистрация и информация: **E-mail: [botio.ang@abv.bg](mailto:botio.ang@abv.bg)**

Проф. д-р Ботьо Ангелов д.м.  
Учредител и Управител на Фондация „Национална Академия Глаукома”

# Role of ocular massage to save failing trabeculectomy filtration blebs

G. Singh

The University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas, USA

The University of Missouri-Kansas City, Kansas City, Missouri, USA

## Abstract

The art of surgical management of glaucoma has been overshadowed by purely scientific and technical procedures and equipment. But, the role of ocular massage in keeping functional a failing trabeculectomy bleb cannot be overemphasized. Ocular massage pushes the aqueous fluid through the newly created outflow bleb and newly establishing aqueous drainage channels. Suppressing this fluid drainage by instilling antiglaucoma drops in early post-Trabeculectomy period invites fibrous tissue and scarring to close up the bleb and newly forming drains. Before introducing antiglaucoma drops or jumping onto repeat trabeculectomy in a failing bleb, I believe, it is obligatory to aggressively try ocular massage; it has worked in the past and it works even today.

**Key words:** ocular massage, trabeculectomy, failing bleb, aqueous drainage, functional bleb, primary open angle glaucoma.

## Introduction

Management of Primary Open Angle Glaucoma (POAG) is combination of an art and science. Development of numerous topical and systemic medications along with numerous modifications in surgical procedures over the years speak for the fact that not one medicine or surgical procedure works for all the patients diagnosed with POAG. Treatment of each patient has to be individualized and customized to prevent damage to optic nerve and subsequently the visual fields. Of all the procedures developed to manage POAG Trabeculectomy stands the best chance of success. Still, even with adjunct use of numerous antimetabolites [1 - 3] intraoperatively at the time of surgery have achieved the best success rate of Trabeculectomy only at 70 - 80%. Primary reason for failure of trabeculectomy is the scarring under and around scleral and conjunctival flaps occluding filtration site [1 - 5]. Intraoperative adjunct use of antimetabolites, such as Mitomycin-C (MMC) and 5-Fluorouracil (5-FU), is based on the hypothesis that these medicines prevent or retard fibroblastic activity around the filtration site and prevent scarring for better survival of filtration blebs of Trabeculectomy [1 - 3].

We studied the role of ocular massage after trabeculectomy when performed during the first two to six months postoperatively as adjunct treatment to prevent scarring and for better long-term survival of the filtration blebs.

## Methods

During 2015 - 16, we performed Trabeculectomy procedure on eyes with intraocular pressure (IOP) more than 24 mmHg after maximum medical treatment with anti-glaucoma eye drops. All the eyes received adjunct application of Mitomycin-C 0.02% intraoperatively. A cut piece of weck-cell sponge soaked in MMC 0.02% was placed on and around the scleral flap. The conjunctival flap was pulled over this sponge to simultaneously expose the undersurface of conjunctival flap to intra-operative Mitomycin-C application for one minute. All eyes were treated with combination of antibiotic - steroid drops every six hourly

for one month and then every twelve hourly for two months. All topical anti-glaucoma drops were discontinued before surgery in the operated eyes. Patients had post-operative examination on post-op days 1, 7, 14, 21, 28, and then every month for six months. Immediately post-Trabeculectomy, all eyes had initial and dramatic drop in IOP. With passage of time and wound healing, if and when the IOP turned 18 mmHg or higher than those eyes were subjected to Ocular Massage. Patients were trained and educated to perform ocular massage three times a day (TID) for 2 weeks, twice a day (BID) for 4 weeks, and once a day (QD) for next 4 weeks.

The patients were explained and trained, to keep the non-operated eye open and looking straight ahead, while the operated was closed. The operated eyeball was pressed backwards into the orbit with distal phalanx of the index finger. It was placed on the maximum convexity of the eyeball (Cornea) felt under the lid. Gentle pressure was applied to push the eyeball backwards for ten seconds and take a break for ten seconds, and the process to be repeated five times in the morning, in the afternoon, and again before bedtime. It was explained to the patients that if both eyes were closed then the operated eye would roll up and out. In that case the ocular massage would press more on the wrong site or on the bleb site itself without achieving the goal of pushing aqueous out of the eyeball.

## Ocular Massage

**Correct way** of ocular massage (Fig. 1): Unoperated eye staying open and looking straight across, index finger pushes the operated eyeball back into the orbit with the ball of the index finger on the convexity of the cornea felt under the eyelid.

**Incorrect way** of ocular massage (Fig. 2): Both eyes being closed, eyes roll up and out, and the ball of the index finger is pushing down on the bleb itself.

## Results

Total of 28 consecutive eyes of 28 patients with severe primary open angle glaucoma (POAG) were included the present



Fig. 1. Correct way of ocular massage.



Fig. 2. Incorrect way of ocular massage.

study. These were of 18 male and 10 female patients with age ranging from 47 years to 76 years, mean age being 61 years, and 20 patients were of Afro-American origin, 6 patients were of Hispanic origin, and two patients were of Caucasian origin. Pre-operative intra-ocular pressure (IOP) ranged between 22 mmHg to 31 mmHg (mean being 26 mmHg) on maximum anti-glaucoma medication.

On post-operative day 1, IOP was between 4 - 7 mmHg in most of the eyes, with moderate to shallow chambers. By post-operative day 14, all eyes had reformed deep chambers and IOP ranging between 10 - 15 mmHg. On post-operative day 28, one eye had IOP of 25 mmHg, with low filtration bleb. This was started on ocular massage on post-operative day 28. Most of the eyes (23 of 28 eyes, 82%) had increased IOP between 24 - 28 mmHg during the period between one month and two months after trabeculectomy and were started on ocular massage as soon as the IOP was recorded to be higher than 24 mmHg. Remaining four eyes developed IOP between 24 - 32 mmHg by their post-operative visits between two to three months after trabeculectomy with low to almost absent bleb, and were started

on ocular massage. None of these eyes were started on anti-glaucoma drops before trying ocular massage.

After mean follow-up of 10 months (range 6 - 12 months), all the eyes had acceptable mean post-operative IOP of 14 mmHg (range 9 - 17 mmHg) without use of antiglaucoma drops. Most of the eyes (26 eyes) developed moderately raised filtration blebs (Fig. 3).

One eye had almost cystic looking but functional filtration bleb (Fig. 4a, 4b) with post-operative IOP of 16 mmHg nine months after surgery and ocular massage.



Fig. 3. Diffuse, large and successfully filtering bleb after trabeculectomy and ocular massage.



Fig. 4a, 4b. Large cystic-appearing but functional trabeculectomy bleb as achieved after two months of ocular massage in an otherwise failing bleb.

One eye had a very low but diffuse bleb with IOP of 17 mmHg, and was considered a successful procedure. None of the eyes had any signs of blebitis, bleb-leakage, conjunctival necrosis, or post-operative choroidal effusion or hemorrhage.

### Conclusions

Intra-operative application of MMC and/or 5-FU at the trabeculectomy site has gained a definite role in the post-operative success of filtration blebs [1 - 3]. But, the role of ocular massage in early postoperative periods cannot be underestimated or overemphasized for better success rates [4 - 9]. Mechanically pushing the aqueous through the newly created sclerectomy site and newly developing outflow channels keeps the drainage passages open and retard fibrous tissue proliferation in the area. Free aqueous flow through the bleb and artificial outflow channels is desired for functional blebs [4, 5].

Very often surgeons fail to appreciate that to maintain the functional bleb there has to be a continuous flow of aqueous through the sclerectomy site and achieve new aqueous outflow channels under the scleral and conjunctival flaps of trabeculectomy. Based on this principal, the use of medications that reduce the aqueous production are contraindicated during early post-trabeculectomy period. Regular outflow of aqueous through the newly created openings in trabecular meshwork and the angle of anterior chamber of the eyeball retards scarring and closure of the filtration channels. Similarly, by mechanically pushing the eyeball in the form of ocular massage after trabeculectomy makes sure that aqueous is pushed through the surgical openings and the newly developing outflow channels for development of long-lasting successful filtration blebs of trabeculectomy.

Ocular massage is a relatively simple and easy procedure that patient can easily learn and then perform two three times a day during early post-operative period to save the otherwise failing trabeculectomy blebs. Most patients can tolerate the mild pain or tenderness involved in ocular massage, if they are well informed and educated before they undertake this modality for the longer good of their vision and eyes [4 - 9].

Some glaucoma surgeons lose patience in early post-trabeculectomy period and jump onto adding topical eye drops to reduce aqueous production at the slightest hint of raised intra ocular pressure. Some go even further to re-operate without

giving time and chance to ocular massage to save the failing trabeculectomy filtration blebs. My question to such surgeons is that if the trabeculectomy bleb failed the first time then what magic were they going to do the second time around for better success. As we know that topical eye medicines that decrease aqueous production are contraindicated in early post-operative period, on the other hand there is a definite role of ocular massage after trabeculectomy surgery in early post-operative period for better chances of survival of otherwise failing blebs. These results are supported by other studies as well [6 - 9].

We conclude that 'ocular massage' maintains open and functional aqueous outflow channels from the filtration site in early postoperative periods and is critical for long-term survival of trabeculectomy blebs. Ocular massage should be given a chance before resorting to reoperations and/or re-starting anti-glaucoma medications.

### References:

1. Katz GJ, Higginbotham EJ, Lichter PR, et al. Mitomycin C versus 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. Extended follow-up. *Ophthalmology* 1995 Sep; 102, 9:1263-9.
2. Anand N, Dawda VK. A comparative study of mitomycin C and 5-Fluorouracil trabeculectomy in West Africa Middle East Afr J Ophthalmol 2012; 19, 1:147-52.
3. Geoffrey P, Schwartz MD, Gedde SJ. Adjunctive use of antifibrotic agents. *Rev Ophthalmol* 2003, May 16.
4. Singh G. Ocular Massage saves functional successful Trabeculectomy Filtration Bleb. Paper presentation. Ophthalmological Society of Pakistan 12<sup>th</sup> Khyber Eye-Con meeting, Peshawar, Pakistan February 23, 2019.
5. Singh G. Ocular massage to prevent failure of functional successful trabeculectomy filtration blebs. Poster presentation. German Ophthalmological Society (DOG) meeting, Bonn, Germany (PD001-03) Glaucoma Surgery 1 session. Sept 27<sup>th</sup>, 2018.
6. Murdoch I: Post-operative management of trabeculectomy in the first three months. *Community Eye Health* 2012; 25, 7980: 73-75.
7. Keeler R, Singh AD, Dua H. Masseur: For your eyes only. *Brit J Ophthalmol* 2012; 96, 10:1283-1283.
8. Ali M, Akhtar F: Ocular Digital Massage for the Management of Post Trabeculectomy Underfiltering Blebs. *Jr College of Physicians & Surgeons Pakistan* 2011; 21, 11:676-679.
9. Cohen H. What should be done when surgery fails? Managing the flat bleb after filtering surgery. *Journal francais d'ophtalmologie* 2006; 29, 2:67-9.



# Selective laser trabeculoplasty in the elderly and the underprivileged as primary treatment of glaucoma to overcome non-compliance

G. Singh

The University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas, USA

The University of Missouri-Kansas City, Kansas City, Missouri, USA

## Abstract

Non-compliance in glaucoma management is aggravated in the elderly by forgetfulness, comorbidities, shaky and arthritic hands to instill drops, financial constraints and affordability. Similarly, the underprivileged glaucoma patients are forced into non-compliance despite their willingness to save their preventable and treatable blindness. These multifactorial problems are worse felt in the developing world, where prevalence of primary open angle glaucoma is much higher than in the developed world. Simple to perform procedure of selective laser trabeculoplasty, with affordable and portable equipment, should be considered as a primary treatment for management of primary open angle glaucoma (POAG) in the elderly and the patients in the developing world.

**Key words:** primary open angle glaucoma, selective laser trabeculoplasty, non-compliance, primary treatment, elderly, underprivileged, developing countries, developed countries.

## Introduction

Noncompliance remains the biggest hurdle in management of primary open angle glaucoma (POAG) in both developing and developed countries. Numerous factors have been implicated in the inability of glaucoma patients to comply with a regular treatment regimen. Education, inaccessibility, unawareness, neglect, financial restraints, and forgetfulness, etc. are among the leading causes of the problem [1 - 9].

Problem is even aggravated with advancing age. Noncompliance is a leading cause of unsatisfactory management of glaucoma [1 - 9]. Noncompliance is not unique to ophthalmology patients; it is a common problem in other medical fields in treating various medical issues as well. In the elderly, the issue becomes even more dire because of comorbidities. Age related essential hand and body tremors exacerbate patients' inability to instill eye drops. Shaky hands and head wobbling lead to spilling out of eye drops [7 - 9]. It adds to the frustration of such patients. Inability to hold and/or squeeze the eye drops bottles is a frequent complain in the elderly or young patients suffering from arthritic joints [8, 9].

Advanced age causes forgetfulness and mental inability, similar to dementia, and elderly patients often forget to instill drops at specific times. Economic reasons to buy medicines is a regular problem in the young and the elderly alike, especially in the underprivileged. Fixed income in the older and the underprivileged patients makes them choose between eye drops for a silent chronic disease versus medicines for more compelling and symptomatic comorbidities [7 - 9].

Two years ago, an elderly couple (husband and wife) refused to use topical antiglaucoma medication because of above reasons. They had been diligent patients to regularly instill eye drops along with regular follow-up examinations in the past. But, lately, with advancing age, their intra-ocular pressures had been fluctuating between low teens and high 20s. Frustrated with these results ultimately they refused to use eye drops and asked for alternative measure to control POAG.

I offered and performed Selective Laser Trabeculoplasty (SLT) as a noninvasive but promising treatment to treat POAG to both patients. Dramatic and significant lowering of Intra-Ocular Pressure (IOP) after SLT to acceptable levels in both eyes in both patients made me rethink my treatment protocol.

Also, SLT has been gaining popularity as *primary* treatment for POAG in the Western World [1 - 14]. Successful management of POAG with SLT alone in these two patients, (without topical medication), made me rethink my approach to treat POAG *primarily* with SLT in a select group of patients. I initiated a prospective clinical study to evaluate the role of SLT as a *primary* treatment modality for POAG.

## Methods

In a prospective clinical study, patients diagnosed with POAG were started on topical prostaglandin analog eye drops as standard of care. On first follow-up visit after four weeks, all the patients were asked about their 1) economic ability to afford the drops, 2) physical ability to instill eye drops in the eyes without spilling out, 3) ability to hold and squeeze the bottle to instill eye drops, and 4) mental ability/ capability to remember and instill eye drops in timely fashion.

Despite initial satisfactory lowering of IOP with topical prostaglandin analog drops, the patients who expressed problems in obtaining or instilling eye drops because of above mentioned one or multiple reasons were offered an alternative modality of non-invasive SLT, instead of eye drops.

Consenting patients were switched from eye drops and treated with SLT. They were discontinued on topical antiglaucoma medication. Under topical anesthesia, all consenting POAG eyes received 90 - 100 laser spots over 360 degrees on anterior trabecular meshwork as a standard of care procedure. Post-SLT treatment, each eye received prednisolone acetate 1% drops QID for 3 days only as prophylactic anti-inflammatory management.

Follow-up exams were performed 1, 3, 6, 9 and 12 months

post-SLT for IOP rechecks and any complications of SLT. Also, subjective preference of SLT versus anti-glaucoma eyedrops was documented.

## Results

During one year period, total 22 eyes of 11 patients, (5 male and 6 female of 8 black and 3 Caucasian origin) were treated with SLT. All these patients had expressed inability of use topical antiglaucoma eye drops for management of POAG. Mean follow up was 11 months, that ranged between 9 to 12 months. The mean IOP before performing SLT was 24 mmHg without any treatment, and it ranged between 22 mmHg to 28 mmHg. Mean drop in IOP was 6 mmHg to 18 mmHg after SLT and ranged between 16 mmHg to 19 mmHg.

One of 22 eyes (4.5%) developed early post-laser iritis that resolved within seven days on topical steroid drops. None of the eyes had any spikes of IOP after SLT. After about one year follow-up none of the eyes were being treated with antiglaucoma drops. No other ocular complications were noticed during post-SLT period. As stated earlier, all the eyes treated with SLT had IOP well controlled within normal range after eleven month follow-up.

## Conclusions

SLT as a *primary* treatment modality for management of POAG has wide acceptance in the Western World. More and more patients are opting for the procedures and more and more ophthalmologists are performing SLT in larger numbers as primary treatment of POAG. I was pushed by an elderly couple to perform SLT procedure when they refused to instill antiglaucoma drops because of economic and physical inability to continue with the topical medication. This pilot study with very encouraging results and other clinical studies have changed my mind-set and I have started offering SLT as *primary* treatment of POAG. Some patient population still opt to use topical medication because they believe SLT being a surgical procedure.

We know that compliance or adherence is a big hurdle in managing chronic illnesses [10]. It is not a problem with glaucoma patients alone. Patients treating various systemic chronic conditions such as Diabetes mellitus, hypertension, malignancies, chronic infections, etc. often fail in adequate management of their morbidities because of the major issue of compliance [10].

SLT is an out-patient procedure, with minimal side-effects or complications. Introduced in 1998, by Latina et al, [11] SLT has been found to be as effective in lowering IOP in POAG patients as Argon Laser Trabeculoplasty (ALT) and medication [10, 12, 13]. ALT uses 6500 times higher power per  $\mu\text{m}$  of spot size, i.e., 55 times more total energy, than SLT [11]. ALT causes thermal coagulation burns and scarring of trabecular meshwork tissue [11]. It was found to have significant ocular complications, such as iritis, corneal burns, macular edema, spikes of raised IOP etc. [11 - 13]. On the other hand, SLT has no such early or late post-laser complications and patients do not need prolonged post-laser care [10]. ALT was found to be ineffective in lowering IOP when repeated in the same eyes. Long-term follow-up showed that after a few years, 68 - 95 % of patients returned to a higher IOP. Retreatment with ALT was found to be ineffective [14 - 16]. SLT has added advantage over ALT that it is a repeatable procedure with successful results [14 - 16].

It eliminates dependence on patient compliance to use eye drops regularly. Instilling eye drops is cumbersome for the young and the elderly alike, often missing the eye, spilling

out, dropping too many drops at a time, and wasting expensive medication. In the elderly, the problem is multiplied because of arthritic joints, and shaking hands or head [8, 9, 17, 18]. And whatever the reasons, the damage continues from uncontrolled POAG, leading to first visual field loss and then legal to total blindness. As an equally effective treatment modality in the form of *primary* SLT treatment as the eye medications [8, 9, 17, 18], there by SLT helps the elderly and the underprivileged patients, the populations most prone to have chronic problem, economically and from the frustration and disappointment of failure to instill eye drops properly.

It is accepted that SLT is not a permanent treatment or cure, and the results of SLT last 5 - 7 years on an average. SLT lowers the IOP by 3.8 - 8.0 mmHg on an average [7 - 9] after 1 - 5 years follow-up [7]. Still that much time gained to control IOP without any other intervention is rewarding modality to be accepted in more practices. Especially in the elderly, their freedom from remembering and struggling to instill drops and economic relief, especially if they have other comorbidities more demanding to manage, is welcomed all the time. No additional antiglaucoma medication is a celebrated relief by all, young and old, poor and rich alike.

Cost is a major and significant concern for the elderly and the underprivileged. A study done in Canada demonstrated that the patients undergoing SLT procedure had saved about \$550, \$2,000 and \$3,000 over six years rather than using one-, two-, and three-topical drug therapy, respectively [6]. Similarly, a US study on cost-effectiveness of SLT over failed topical drug therapy needing surgery demonstrated that patients saved as much as up to \$6,000 over five years [6].

Based on the encouraging results of this small pilot study and previous studies [7 - 18], I recommend that SLT should be offered and discussed with all the patients, especially the elderly and the economically challenged, as *primary* treatment for POAG.

## References:

1. Latina MA, de Leon JMS. Selective Laser Trabeculoplasty. *Ophthalmol Clin N Am* 18, 2005, 18:409-19.
2. Barkana Y, Belkin M. Selective Laser Trabeculoplasty. *Surv Ophthalmol* 2007, 52, 6:634-54.
3. Ho CL, Lai JSM, Aquino MV, et al. Selective laser trabeculoplasty for primary angle closure with persistently elevated intraocular pressure after iridotomy. *Journal of Glaucoma* 2009, 18:563-6.
4. Shi JM, Jia SB. Selective Laser Trabeculoplasty. *Int J Ophthalmol* 2012, 5, 6:742-9.
5. Filippopolos T. Argon Laser Trabeculoplasty. In *Medscape* Aug 25, 2016.
6. Karmel M. SLT or Drops? Take your pick. In *EyeNet Magazine*, Amer Acad Ophthalmol, January 2012.
7. De Keyser M, De Belder M, De Groot V. Where does selective laser trabeculoplasty stand now? A review. *Eye and Vision* 2016, 3:10.
8. Singh G. Selective laser trabeculoplasty as primary treatment of glaucoma to overcome non-compliance in the elderly and the underprivileged. Poster presentation. German Ophthalmological Society (DOG) meeting, Bonn, Germany (PFR 01-10), Glaucoma-Imaging, Laser session. Sept 28th, 2018:107.
9. Singh G. Selective laser trabeculoplasty in Developing Countries. Paper presentation. Ophthalmological Society of Pakistan 12th Khyber Eye-Con meeting, Peshawar, Pakistan February 22:2019.
10. Nagar M. Selective Laser Trabeculoplasty. *Journal of Current Glaucoma Practice* 2007; 1, 2:30-4.
11. Latina MA, Sibayan SA, Shin DH, Noecker RJ, Marcellino G. Q-switched 532-nm Nd:YAG laser trabeculoplasty (selective laser

- trabeculoplasty) - a multicentre, pilot, clinical study. *Ophthalmology* 1998; 105, 11:2082-8.
12. Wong MO, Lee JW, Choy BN, Chan JC, Lai JS. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2015; 60:36-50.
  13. Bovell AM, Damji KF, Hodge WG, Rock WJ, Buhrmann RR, Pan YI. Long term effects on the lowering of intraocular pressure: selective laser or argon laser trabeculoplasty? *Can J Ophthalmol* 2011; 46:408-413.
  14. Ting NS, Li Yim JF, Ng JY. Different strategies and cost-effectiveness in the treatment of primary open angle glaucoma. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014; 6:523-30.
  15. Hodge WG, Damji KF, Rock W, Buhrmann R, Bovell AM, Pan Y. Baseline IOP predicts selective laser trabeculoplasty success at 1 year post-treatment: results from a randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2005; 89, 9:1157-60.
  16. McIlraith I, Strasfeld M, Colev G, Hutnik CM. Selective laser trabeculoplasty as initial and adjunctive treatment for open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2006; 15, 2:124-30.
  17. Katz LJ, Steinmann WC, Kabir A, Molineaux J, Wizov SS, Marcellino G, et al. Selective laser trabeculoplasty versus medical therapy as initial treatment of glaucoma: a prospective, randomized trial. *J Glaucoma* 2012; 21:460-8.
  18. Lai JS, Chua JK, Tham CC, Lam DS. Five-year follow up of selective laser trabeculoplasty in Chinese eyes. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004; 32, 4:368-72.

## Приоритеты стартовых ("ступенчатых") подходов к лечению больных с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы

<sup>1,2</sup>Куроедов А.В., <sup>3</sup>Брежнев А.Ю., <sup>4,5</sup>Ловпаче Дж.Н., <sup>6</sup>Петров С.Ю., <sup>7</sup>Нагорнова З.М.,  
<sup>2</sup>Криницына Е.А., <sup>8</sup>Сергеева В.М.

<sup>1</sup>ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва, Россия; <sup>2</sup>Кафедра офтальмологии лечебного факультета им. акад. А.П. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ, Курск, Россия; <sup>4</sup>ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца МЗ РФ, Москва, Россия; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Московский Государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва, Россия; <sup>6</sup>ФГБУ «НИИ ГБ», Российская Федерация, Москва, Россия; <sup>7</sup>Кафедра оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО «Ивановская Государственная медицинская академия» МЗ РФ, Иваново, Россия; <sup>8</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

## Priorities of starts ("steps") approaches to the treatment of patients with different stages of primary open-angle glaucoma

<sup>1,2</sup>Kuroyedov A.V., <sup>3</sup>Brezhnev A.Yu., <sup>4,5</sup>Lovpache J.N., <sup>6</sup>Petrov S.Yu., <sup>7</sup>Nagornova Z.M.,  
<sup>2</sup>Krinitsyna E.A., <sup>8</sup>Sergeeva V.M.

<sup>1</sup>Mandryka Military Clinical Hospital, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Pirogov State National Medical University, Ophthalmology Department, Moscow, Russia; <sup>3</sup>State Medical University, Kursk, Russia; <sup>4</sup>Helmholtz Eye Research Institute, Moscow, Russia; <sup>5</sup>Evdokimov Medical-Stomatologic University, Moscow, Russia; <sup>6</sup>Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia; <sup>7</sup>State Medical Academy, Ivanovo, Russia; <sup>8</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### Резюме

Классическая схема режимов назначений у больных с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) подразумевает «старт» лечения пациентов с применения монотерапии, причем это практикуется у пациента с любой стадией болезни, что подразумевает последовательное усиление режимов. Таким образом, современный клинический алгоритм практически исключает возможность «старта» лечения с использованием комбинированных форм препаратов, лазерного лечения или традиционной хирургии. Вместе с тем, практикуемые в других дисциплинах дифференцированные («ступенчатые») подходы позволяют достигать контроля над заболеванием с применением наименьшего, но достаточного количества препаратов (режимов), в зависимости от стадии лечения, компенсации уровня внутриглазного давления (ВГД) и стабилизации глаукомного процесса в целом.

Значимые исследования в области допустимых значений офтальмотонуса, которые на фоне проводимого лечения не приводили бы к быстрым негативным морфофункциональным изменениям зрительного анализатора, по-прежнему немногочисленны. Анализ приведенных в обзоре клинико-эпидемиологических результатов исследований, установленной гипотензивной эффективности разных режимов лечения и прогнозируемых сроков нарушения толерантности к действующему веществу убедительно доказывают целесообразность использования дифференцированных схем «стартового» лечения. В этом смысле, дифференцированные



(«ступенчатые») подходы, включающие выбор монотерапии с использованием аналогов простагландинов на «старте» лечения у больных с впервые выявленной начальной стадией глаукомы, обязательное использование комбинаций (лучше - фиксированных) у пациентов с развитой стадией болезни и минимум тройная терапия с прогнозируемым переходом к быстрому хирургическому лечению у больных с далеко зашедшей стадией - это еще один рациональный вариант использования ограниченного количества ресурсов, при помощи которых мы сможем достигнуть оптимального результата

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, клинико-эпидемиологические исследования, «стартовая» терапия, режимы лечения, «ступенчатые» подходы, аналоги простагландинов, комбинированная терапия, «тройная» терапия.

## Abstract

The “classical” scheme of prescribing regimens in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma (POAG) implies “start” of treatment from monotherapy, and this is practiced in a patient with any stage of the disease, which implies a consistent strengthening of regimens. Thus, the “modern” clinical algorithm practically excludes the possibility of initial treatment with the use of combined medicines, laser treatment or conventional surgery. At the same time, differentiated (“stepwise”) approaches used in other disciplines make it possible to achieve control over the disease with the use of the smallest, but sufficient amount of medicines (regimens), depending on the stage of treatment, intraocular pressure (IOP) compensation and stabilization of the glaucoma optic neuropathy, generally.

Significant research in the field of permissible values of IOP-level, which against the background of the ongoing treatment would not lead to rapid negative morphofunctional changes of the visual analyzer, is still few. The analysis of the clinical and epidemiological results of the studies given in the review, the established hypotensive efficacy of different treatment regimens and the predicted terms of violation of tolerance to the active substance convincingly prove the feasibility of using differentiated schemes of initial treatment. At that time, “stepwise” approaches, including the choice of monotherapy with the use of a prostaglandin analogues at the “start” of treatment in patients with a newly identified early stage of glaucoma, mandatory use of combinations (better - fixed) in patients with moderate stage of the disease and a minimum of triple therapy with the predicted transition to rapid surgical treatment in patients with advanced stage is another rational variant of using a limited amount of resources with which we can achieve the final result.

**Key words:** primary open-angle glaucoma, clinical epidemiological studies, initial therapy, treatment regimens, “stepwise” approaches, prostaglandin analogues, combine and “triple” therapy.

## Введение

Основной целью лечения больных с глаукомой, согласно актуальным рекомендациям «Национального руководства по глаукоме для практикующих врачей», представленного Российским глаукомным обществом (2015), является сохранение зрительных функций, достижение терапевтического эффекта при минимальном числе препаратов (режимов) с минимумом побочных действий и обеспечение приемлемого качества жизни при доступных затратах [1]. Борьба с заболеванием продолжается на протяжении всей жизни пациента, что обусловлено самой природой непрерывного, хронически прогрессирующего патологического процесса с постепенным снижением эффективности всех (любых) методов (режимов) лечения [1, 2].

Прогрессирующий характер течения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) наряду с поступательным позитивным наращиванием возможностей диагностического поиска, развитием фармацевтической промышленности, совершенствованием лазерных и хирургических методик (разработок, девайсов) и навыков специалистов наталкивается на отсутствие очевидных успехов при использовании достижений современной науки, что заставляет задуматься о безупречности алгоритмов, определяющих актуальную лечебно-диагностическую стратегию лечения заболевания.

Следует признать, что за последние 20 лет вектор развития лечебно-диагностического алгоритма не пре-

терпел значимых изменений, что привело к неминуемому конфликту между традициями, реалиями, возможностями и даже открывающимися перспективами, наблюдаемыми в современной глаукоматологии. Период, состоящий из двух десятилетий, выбран не случайно. Именно на эти годы пришелся «прорыв» в области разработки и внедрения фармацевтических продуктов, лазерных технологий и микрохирургии глаукомы. Появились новые классы антиглаукомных препаратов, стало востребованным направление бесконсервантной терапии, рынок «насытился» новыми комбинированными продуктами, все более очевидной стала роль лазерных вмешательств, наконец-то пришло (очередное) понимание целесообразности раннего (но щадящего, микроинвазивного) хирургического вмешательства.

Среди существующих противоречий между возможностями и реалиями следует отметить недостаточную распространенность знаний о глаукомном процессе, в целом; недооцененность использования результатов клинико-эпидемиологических (популяционных) исследований; «запутанность» норм и неоднозначность интерпретации уже известных данных; консерватизм клинического мышления в области выбора «традиционной» тактики ведения; недостаточную преемственность при использовании результатов персонализированного динамического наблюдения и неприятие индивидуального клинического опыта.

Ниже будет представлено наше собственное мнение о целесообразности пересмотра части лечебно-диагностической тактики ведения больных с глаукомой, касающейся рационального выбора (старта лечения) и последовательности смен терапевтических, лазерных и хирургических режимов лечения.

Данное мнение основано на современной трактовке принципов лечения ПОУГ и обосновано: анализом рекомендаций, представленных в многочисленных национальных и международных путеводителях; характеристиками локальных и системных факторов риска; результатами клинико-эпидемиологических (популяционных) исследований, проведенных как среди больных с глаукомой так и у здоровых лиц; данными многоцентровых и локальных научных работ, посвященных доказанной эффективности той или иной группы (класса) антиглаукомных препаратов и других методов лечения.

### Основные принципы лечения глаукомы и их трактовка

В современный алгоритм ведения больных с глаукомой заложены 3 (три) ключевых принципа:

- **снижение уровня ВГД (достижение «давления цели»);**
- **улучшение глазного кровотока;**
- **использование нейропротекции.**

Остановимся подробнее на первой из этих составляющих. **Уровень внутриглазного давления (ВГД)** действительно привлекает пристальное внимание исследователей, являясь подробно обоснованным фактором риска прогрессирования глаукомы и развития глаукомной оптической нейропатии (ГОН). В настоящее время понижение уровня ВГД является единственным подтвержденным способом профилактики глаукомы у пациентов с офтальмогипертензией (ОГ) и замедления прогрессирования ГОН у больных с диагностированной глаукомой. Достоверно доказано, что снижение уровня ВГД улучшает прогноз независимо от стадии глаукомы, более низкий уровень офтальмотонуса предотвращает появление новых дефектов в полях зрения, а врач, как правило, имеет возможность объективного контроля на всех этапах лечения [3 - 6].

Вместе с тем, если непосредственная цель лечения глаукомы - компенсация уровня ВГД - достигается у большинства больных, то конечная ее цель - стабилизация глаукоматозного процесса - обеспечивается значительно реже. Что это означает?

По данным литературы выделяют несколько параметров офтальмотонуса, определяющих статус пациента. **К числу таких характеристик принято относить среднестатистическую норму уровня ВГД, индивидуальное ВГД, толерантный/интолерантный и «целевой» уровни офтальмотонуса** [1, 7 - 9].

Такое деление видится нам излишним, и это связано в первую очередь с отдельными формулировками определений, т.к. отчасти оно (деление) вносит сумятицу в умы клиницистов, и, конечно же, мало используется на практике.

**Среднестатистические значения** уровня ВГД ( $P_0$ ) находятся в диапазоне от 16 до 26 мм рт.ст. (10 - 21 мм рт.ст.,  $P_0$ ) Средняя величина офтальмотонуса ( $P_0$ ), присущая здоровым лицам (72% мужчин и 69,4% женщин), составляет  $19,9 \pm 0,03$  мм рт.ст., а вот дискуссия относительно значений

крайних его показателей не прекращается [10 - 12]. Вместе с тем, внутри этой характеристики офтальмотонуса ( $P_0$ ) «прячутся» три его важнейшие составляющие: зона низкой (ниже 18 мм рт.ст.), средней (19 - 22 мм рт.ст.) и высокой норм (23 - 26 мм рт.ст.), которые в здоровой популяции составляют 21,3%, 72,2% и 6,5%, соответственно [10]. Позднее были представлены уточненные исследования зоны среднестатистических норм офтальмотонуса с учетом толщины роговицы в ее центральной зоне, а также результаты, основанные на глубоком анализе биомеханических показателей оболочек глаза [13 - 16].

Еще более неочевидна ситуация с **индивидуальной характеристикой** офтальмотонуса: современная трактовка определяет его как «уровень ВГД до развития у пациента глаукомы». При этом некоторые авторы соглашаются с тем, что «чаще всего у больных глаукомой эти данные неизвестны», а «внутриглазное давление, измеренное на парном глазу, который не пострадал от глаукомы, будет соответствовать индивидуальному его значению» [7]. Более того, определено, что индивидуальная норма рассматривается как показатель варибельности офтальмотонуса у здоровых лиц по отношению к среднестатистической норме, и попытка увязать эти значения с уровнем ВГД лиц с предполагаемым развитием заболевания не является на наш взгляд до конца корректным. Так, индивидуальные значения могут достигать выбросов до 10% от установленных среднестатистических показателей в 16 - 26 мм рт.ст. ( $P_0$ ) и определяются рядом специфических локальных и системных факторов, в целом не превышая обычно 5% от объема всей популяционной выборки [10, 12].

По представлению профессора А.М. Водовозова широкое распространение в отечественной профессиональной прессе получил термин **«толерантное давление»**, подразумевающий «поддающуюся измерению величину ВГД, при которой начинают функционировать заторможенные избыточным давлением нервные волокна» [8]. Для определения толерантного уровня ВГД автором были предложены несколько актуальных на тот момент методов: кампиметрический, периметрический, визометрический и электрофизиологический. Автор дает понятие и другое определение - индивидуально переносимое (толерантное) давление, что как раз и может являться частью разногласия в описанной выше трактовке терминов. В монографии А.М. Водовозова представлено определение и противоположной ситуации: офтальмотонус, который превышает толерантный уровень ВГД, назван **интолерантным**. Помимо самого термина, был предложен «индекс интолерантности», который в абсолютных значениях у больных с глаукомой не превышает 4 мм рт.ст. [17].

Несколько позже появился термин **«давление цели»**, который достаточно быстро стал востребованным среди практикующих врачей. Европейское глаукомное общество определяет давление «цели» как «верхний предел офтальмотонуса, который обеспечивает достаточно медленную скорость прогрессирования заболевания, чтобы поддерживать качество жизни, связанное со зрением, с учетом ожидаемой продолжительности жизни пациента» [9]. Американская академия офтальмологии характеризует этот показатель как «диапазон значений уровня ВГД, достаточный для прекращения прогрессирования повреждений, вызванных повышенным офтальмотонусом» [18].

По определению, предложенному Всемирной глаукомной ассоциацией, «целевое давление» является «уровнем ВГД, при котором риск снижения качества жизни, связанного с нарушением зрения вследствие глаукомы, превышает риск лечения» [19]. Согласно ряду отечественных публикаций «давление цели» - это уровень ВГД, при котором возможно замедлить или остановить повреждение внутренних структур глазного яблока и распад зрительных функций [1].

Обратите внимание, что представленные выше терминологические трактовки разнятся по смыслу: в большинстве случаев речь идет о прекращении (замедлении) прогрессирования ГОН, в то время как часть руководств подчеркивает роль качества жизни, связанное со зрением.

Современные подходы к определению уровня «давления цели» основаны как правило на результатах крупномасштабных рандомизированных клинических исследований или данных расчетных формул. В первом случае ожидаемый результат выражается в абсолютных (мм рт.ст.) или относительных (процент снижения уровня ВГД от исходного) величинах.

Предлагаемые формулы для расчета «целевого давления» используют разнообразные характеристики патологического процесса или самого пациента [20, 21]. В качестве примера можно привести формулу Н. Jampel:

«Давление цели» =  $(1 - [\text{Исходный уровень ВГД} + \text{Периметрический показатель}/100]) \times \text{Исходный уровень ВГД}$ , где Периметрический показатель - специальный индекс, характеризующий степень тяжести глаукомы.

Поскольку общепризнанного метода определения «давления цели» нет, и мы не можем точно знать, был ли первоначально выбранный уровень офтальмотонуса адекватным для данного пациента, то должен идти его регулярный поиск и, возможно, пересмотр в процессе наблюдения за эффективностью применяемого лечения [1, 8].

На наш взгляд, два последних термина - «толерантное» и «целевое» уровни ВГД «пересекаются» на уровне понятий для клинической практики, т.к. во-первых, оба характеризуют «значения уровня офтальмотонуса, не оказывающего повреждающего действия на слой нервных волокон сетчатки и диск зрительного нерва». Во-вторых, свидетельствуют о необходимости понижения уровня ВГД до определенных значений. Справедливости ради следует признать, что различия между этими двумя терминами лежат в плоскости получения доказательств необходимого уровня офтальмотонуса: «толерантный» уровень может быть рассчитан при помощи проб, а «целевой» - исключительно эмпирически.

Безусловным является отсутствие «универсального» показателя, и в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход с учетом многочисленных факторов. К ним относятся стадия глаукомы, исходный уровень ВГД до начала лечения, возраст и ожидаемая продолжительность жизни, темпы прогрессирования на протяжении определенного периода наблюдения, побочные эффекты лечения, предпочтения пациента и т.д.

Исследования в области изучения этих показателей многочисленны, но в большинстве своем разрозненны, и имеют существенные недостатки, т.к. не учитывают, например, факторы риска или продолжительность болезненности глаукомой у конкретного пациента. Вместе с тем, полученные результаты, как правило, необоснованно переносятся с индивидуума на группу больных. Помимо этого, изучение

данных показателей сталкивается с организационными трудностями, т.к. требует многочисленных, и порой сложно выполнимых диагностических манипуляций.

Возвращаясь к двум другим принципам лечения глаукомы (**улучшение глазного кровотока и использование нейропротекции**), следует заметить, что зарубежные коллеги констатируют наличие потенциала у подобных стратегий, но доказательная база, достаточная для использования их в рутинной клинической практике, еще не накоплена. Вместе с тем, не стоит отрицать уже полученные подтверждения эффективности отдельных групп антиглаукомных гипотензивных инстилляционных препаратов. В работе А. Martinez и М. Sanchez было обнаружено, что добавление к базовой монотерапии бета-адреноблокаторами (тимолола малеат 0,5%) местного ингибитора карбоангидразы (дорзоламид 2%), приводит к качественному и количественному положительному изменению индекса резистентности в глазной артерии, центральной артерии сетчатки и коротких задних цилиарных артериях, что в конечном итоге стало одной из причин замедления прогрессирования заболевания у данной группы больных [22]. Среди пациентов, получавших комбинированную терапию, прогрессирование было отмечено в 17,5% случаев, в то время как при использовании монотерапии тимололом - в 40% ( $p=0,035$ ) в течение 4-х летнего срока наблюдения. Нельзя не отметить, что в дизайне данной работы присутствует допущение: уровень ВГД у лиц, получавших комбинированную терапию, был также достоверно ниже, чем у больных на фоне монотерапии (1,1 мм рт.ст.,  $p<0,001$ ). Именно поэтому столь востребованным стало продолжение работы по изучению косвенного влияния на гемодинамику заднего полюса глаза двух комбинированных препаратов, включавших тимолол 0,5% в сочетании с дорзоламидом 2% либо бринзоламидом 1% на фоне 5-летнего наблюдения. Несмотря на сопоставимое понижение уровня ВГД на фоне лечения ( $p=0,981$ ), применение первой комбинации достоверно увеличило систолический прирост пульсового объема, конечную диастолическую скорость и индекс резистентности в глазной артерии, центральной артерии сетчатки и коротких задних цилиарных артериях ( $p<0,001$ ). Установленные различия, по мнению авторов, объясняют более выраженную стабилизацию ГОН (оценивавшуюся по отсутствию отрицательной динамики периметрических показателей), которая была достигнута в 71,4% и 47% случаев, соответственно [23].

В рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании, посвященном лечению глаукомы низкого давления (*Low-pressure Glaucoma Treatment Study, LoGST*), была показана значительно более выраженная сохранность периметрических показателей при использовании бримонидина в сравнении с тимололом при сопоставимом гипотензивном эффекте [24]. Это позволило говорить о доказанном нейропротекторном эффекте бримонидина в лечении ГОН.

Больше оптимизма присутствует в отечественных работах, где, с позиций клинической медицины «нейропротекцию» определяют как «комплекс терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение и уменьшение, а в ряде случаев и на обратимость процессов гибели нейрональных клеток», и достаточно широко используют разные группы препаратов [25 - 27]. Вместе

с тем, все авторы соглашаются, что такое лечение эффективно только при условии достижения «давления цели», и должно применяться даже у больных с начальной стадией болезни.

### Современные представления о допустимых значениях офтальмотонуса у больных с глаукомой на фоне проводимого лечения и дискуссия в свете результатов проведенных исследований

Предлагаемые в настоящее время алгоритмы расчета «давления цели» не являются оптимальными, поэтому нередко в качестве неких «ориентиров» используются результаты крупномасштабных мультицентровых рандомизированных клинических исследований.

Значимые исследования в области допустимых значений офтальмотонуса, которые на фоне проводимого лечения не приводили бы к быстрым негативным морфо-функциональным изменениям зрительного анализатора, по-прежнему немногочисленны. Этому способствует сама природа болезни и значительные затраты, с которыми сталкиваются организаторы таких работ, в силу необходимости проведения большого масштаба исследований и их продолжительности. В настоящее время наиболее цитируемыми являются 7 многоцентровых рандомизированных исследований, в которых приводятся убедительные доказательства эффективности лечения больных с глаукомой при понижении уровня ВГД с использованием тех или иных терапевтических, лазерных или хирургических методов лечения (Табл.1).

Исследование *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS) убедительно показало возможности снижения риска развития и прогрессирования глаукомы на фоне гипотензивного лечения. В качестве целевого показателя использовалось снижение ВГД до величины менее 24

мм рт.ст. и не менее чем на 20% от исходного, что было достигнуто у 87% больных. Это позволило более чем в 2 раза снизить риск развития глаукомы у лиц с ОГ (4,4% против 9,5% в группе сравнения, не получавшей лечение) в течение 5-летнего периода наблюдения. В то же время развитие глаукомы у части больных, несмотря на проводимую терапию, позволяет говорить о недостаточном уровне снижения ВГД, либо о наличии ВГД - независимых факторов риска заболевания [28].

Целью исследования *European Glaucoma Prevention Study* (EGPS) было изучение эффективности снижения ВГД у лиц с ОГ в предупреждении возникновения глаукомы. Понижение уровня ВГД при использовании дорзоламида 2% составило 15% через 6 месяцев от начала лечения и 22% через 5 лет. Исследование EGPS потерпело неудачу в попытке установить значимые различия в снижении риска возникновения ПОУГ у лиц с ОГ, т.к. не только у лиц, получавших медикаментозное лечение, но и в группе «плацебо» было отмечено статистически значимое и последовательное снижение уровня ВГД [29].

Роль понижения уровня ВГД при глаукоме была убедительно показана в исследовании *Early Manifest Glaucoma Trial* (EMGT). EMGT представляет собой рандомизированное проспективное исследование, основной целью которого явилась оценка эффективности снижения офтальмотонуса при начальной, ранее нелеченной глаукоме. Основным результатом исследования следует считать полученные количественные характеристики положительного эффекта снижения уровня ВГД у пациентов с ПОУГ, глаукомой нормального давления (ГНД) и псевдоэксфолиативной глаукомой (ПЭГ). В частности, было установлено, что при снижении уровня ВГД на 25% от исходного (среднее значение которого до лечения составило 20,6 мм рт.ст.) на фоне использования селективных бета-адреноблокаторов и/или лазерной трабекулопластики риск

Табл. 1. Результаты многоцентровых клинических исследований, демонстрирующих влияние уровня ВГД на прогрессирование глаукомы.

Table 1. Summary of multicenter clinical trials demonstrating the effects of IOP on glaucoma progression.

Клиническое исследование Clinical Study	Продолжительность наблюдения, годы Duration, years	Объем выборки, n Sample size, n	Метод лечения Method of treatment
OHTS*	5 лет	1636	Медикаментозное лечение vs наблюдение
EGPS	5 лет	1081	Медикаментозное лечение (дорзоламид) vs плацебо
EMGT	6 лет	255	Лазерная трабекулопластика + селективный бета-адреноблокатор vs наблюдение
CIGTS	8 лет	607	Медикаментозное лечение vs хирургия
AGIS	6 лет	591	Различные сочетания лазерного и хирургического лечения (см. в тексте)
CNTGS	8 лет	145	Медикаментозное/лазерное лечение vs наблюдение
TVT	5 лет	212	Трабекулэктомия vs имплантация дренажа Baerveldt

Примечание: \* - расшифровка сокращений в тексте ниже.  
Note: for abbreviations, see text below.



прогрессирования глаукомы уменьшается почти на 50%. При этом риск прогрессирования уменьшается на 10% на каждый мм рт.ст. понижения офтальмотонуса [30]. Риск прогрессирования уменьшается при более низком исходном значении ВГД и более значимом начальном снижении офтальмотонуса на фоне стартовой терапии [31].

В исследовании *Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS)* была произведена сравнительная оценка эффективности хирургического лечения и медикаментозной терапии глаукомы [32]. Хирургическое вмешательство давало более выраженный гипотензивный эффект: после трабекулэктомии уровень ВГД понизился на 48% (средний уровень офтальмотонуса составил 14 - 15 мм рт.ст.,  $P_0$ ), а на фоне лекарственной терапии - на 35% (средний уровень офтальмотонуса - 17 - 18 мм рт.ст.). На протяжении нескольких лет скорость прогрессирования глаукомы в обеих группах оставалась низкой, и через 8 лет наблюдения прогрессирование заболевания имело место в 21% случаев после трабекулэктомии и в 25% случаев в группе, получавшей медикаментозное лечение. После поправки на исходные факторы риска выяснилось, что в группе медикаментозной терапии выраженные колебания уровня ВГД были ассоциированы с заметным ухудшением периметрического индекса MD (mean deviation) при сроках наблюдения от 3 до 9 лет. Результаты, полученные в исследовании CIGTS, поднимают важные вопросы о целесообразности достижения более низких показателей офтальмотонуса. Дополнительное понижение уровня ВГД (на 2 - 3 мм рт.ст.) в «хирургической» группе не привело к существенному изменению доли лиц с прогрессированием заболевания. Это означает (кстати, вопреки данным, полученным в рамках исследования EMGT), что риск развития глаукомы нелинейно связан с со степенью снижения уровня офтальмотонуса.

У пациентов с «продвинутыми» стадиями болезни на этапе первичной диагностики более выраженное снижение ВГД привело к уменьшению темпов и частоты прогрессирования заболевания [33]. У данной группы лиц хирургическое лечение оказалось более эффективным. Возможно, это связано с влиянием и на другие характеристики офтальмотонуса (уменьшение амплитуды суточных колебаний, снижение пиковых значений уровня ВГД и др.). Важность этих факторов подтверждается анализом результатов исследования EMGT при сравнении пациентов, имеющих ПОУГ и ПЭГ. Риск перехода из ОГ в глаукому в группе с ПЭГ был в 2 раза выше (57,1% против 27,6%), несмотря на сопоставимые исходные уровни офтальмотонуса.

*Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS)* представляет собой многоцентровое рандомизированное исследование, проводившееся среди пациентов с развитой стадией ПОУГ, у которых уровень ВГД на фоне максимально переносимой медикаментозной терапии оставался повышенным. Для участия в исследовании был отобран 591 человек (789 глаз), которых после рандомизации распределили на две группы со следующими алгоритмами лечения: 1) аргон-лазерная трабекулопластика, которая при необходимости дополнялась трабекулэктомией и повторной трабекулэктомией; 2) трабекулэктомия, затем при необходимости аргон-лазерная трабекулопластика и повторная трабекулэктомия.

Анализ данных наблюдения за пациентами на про-

тяжении 6 лет свидетельствует о том, что на глазах с уровнем ВГД ( $P_0$ ) более 17,5 мм рт.ст. в первые три контрольных визита с 6-месячными интервалами сужение полей зрения происходило гораздо быстрее, чем на глазах с уровнем ВГД менее 14 мм рт.ст. При уровне ВГД менее 18 мм рт.ст. на всех сроках наблюдения отмечалась стабилизация глаукомного процесса (оцениваемая по индексу MD). И напротив, периодическое повышение ВГД выше 18 мм рт.ст. сопровождалось прогрессирующим течением заболевания [34, 35].

Таким образом, результаты этих крупных клинических исследований указывают на устойчивую корреляцию между снижением исходного ВГД и прогрессией глаукомы.

Post-hoc анализ результатов AGIS, показал, что у пациентов без прогрессирования средний уровень ВГД составлял 12,3 мм рт.ст. и позволил авторам предложить именно этот уровень офтальмотонуса, как гарантию замедления/прекращения прогрессирования глаукомы у большинства больных [36, 37]. Характеристиками давления цели в научной литературе традиционно являются пороговые значения офтальмотонуса и процентное снижение уровня ВГД от исходного. Однако, несмотря на выводы, сделанные в рамках AGIS, концепция порогового уровня ВГД имеет недостаточную доказательную базу. Участники AGIS были рандомизированы по протоколу лечения, а не по целевому давлению. Кроме того, у части пациентов с отсутствием прогрессирования глаукомы давление было выше 12,3 мм рт.ст.

Целью исследования *Collaborative Normal Tension Glaucoma Study (CNTGS)* была оценка влияние снижения внутриглазного давления на прогрессирование заболевания у пациентов с ГНД. Медикаментозно или хирургически удалось добиться снижения ВГД на 30% от исходного примерно у четверти пациентов. Подобный результат позволил минимизировать риск прогрессирования глаукомы до 12% в сравнении с 35% у лиц, которым не проводилось лечение, на сроке наблюдения 5 лет. Снижение уровня ВГД при ГНД позволяет отсрочить прогрессирование глаукомного процесса на 3 года.

Вопросы эффективного снижения ВГД для достижения стабилизации глаукомного процесса поднимались в исследовании *Tube Versus Trabeculectomy (TVT)*, сравнивавшем результаты хирургии с использованием дренажных устройств (Baerveldt-350) и классической трабекулэктомии. Спустя 5 лет наблюдения дренажная хирургия сопровождалась меньшей частотой декомпенсации офтальмотонуса и низкой частотой осложнений в ранее оперированных глазах. В то же время трабекулэктомия позволила добиться более низких средних значений офтальмотонуса ( $12,6 \pm 5,9$  мм рт.ст. против  $14,4 \pm 6,9$  мм рт.ст.), хотя и не достигавших статистически значимой разницы [38].

Опубликовано аналогичное исследование, сравнивавшее трабекулэктомию и имплантацию клапана Ahmed, где использовались более строгие критерии оценки эффективности (ВГД не более 18 мм рт.ст. ( $P_0$ ) и его снижение от исходного не менее чем на 20%). В случаях, когда требовалось более значительное снижение ВГД, трабекулэктомия на 5-летнем сроке наблюдения показала лучший эффект [39].

Среди основных выводов, которые были сделаны в рамках приведенных выше исследований, один заслуживает дополнительного внимания: понижение уровня ВГД на

20% от исходного, приводит к «отсрочке» возникновения глаукомных изменений в среднем на 18 месяцев [40]. Обращаем внимание, что речь в данной работе идет лишь о пациентах с ОГ, что подразумевает необходимость более значительного его снижения у больных с диагностированной глаукомой. С другой стороны, учитывая обобщенный опыт зарубежных коллег, следует признать, что отчасти спокойными врач и больной глаукомой (безотносительно стадии заболевания) могут себя чувствовать при уровне ВГД (P<sub>i</sub>) менее 20 мм рт.ст. [41].

Популярна стратегия определения «давления цели», основанная на процентном снижении офтальмотонуса от исходного. В литературе фигурируют «ожидаемые» значения 20 - 40% и более, которые зависят от степени исходного повреждения и ряда других факторов, таких как возраст пациента, семейный анамнез, ожидаемая продолжительность жизни и наличие псевдоэксфолиаций [18].

Использование понятия «целевого» уровня ВГД широко распространено в различных глаукомных руководствах во всем мире. Так, в рекомендациях глаукоматологов Юго-Восточной Азии предлагается снижать ВГД на 20% или 30% в зависимости от риска прогрессирования, что, в свою очередь, определяется факторами, включающими исходный уровень офтальмотонуса и стадию глаукомы [162]. В Европейском руководстве термин «давление цели» активно обсуждается, но конкретных рекомендаций по его расчету не предлагается. При этом подчеркивается важность индивидуализированного целевого ВГД и постоянная необходимость его оценки [9]. Аналогичную позицию занимают авторы руководства из Американской Академии офтальмологии. В этом документе, как ориентир упоминается 25%-ное снижение ВГД от базового уровня с предостережением о том, что в некоторых ситуациях могут потребоваться еще более низкие значения офтальмотонуса, а при определенных обстоятельствах возможно, напротив, менее агрессивное снижение уровня ВГД [18].

В консенсусном заявлении Всемирной глаукомной ассоциации о значениях офтальмотонуса содержится анализ использования «целевого давления». Декларируется, что в настоящее время этот показатель не может быть определен с какой-либо достоверностью у конкретного пациента, не существует утвержденного алгоритма для его установления, однако это не отрицает его применения в клинической практике [19]. И действительно, литературные данные свидетельствуют о том, что определение давления цели широко распространено среди офтальмологов. Анализ более 11 тысяч историй болезни глаукомных пациентов,

находившихся под наблюдением 972 французских офтальмологов, показал, что понятие «целевого давления» в стратегии лечения больных применялось в 68,7% случаев. В качестве критериев его достижения использовался диапазон ВГД 15 - 17 мм рт.ст. или процентное снижение офтальмотонуса в соответствии с информацией из Европейского глаукомного руководства [42]. В аналогичном исследовании немецких офтальмологов «целевое давление» было определено у 95,5% пациентов, при этом у 81,0% отмечались сложности при его достижении [43].

Полагаясь на выводы перечисленных выше работ, а также принимая во внимание, что в подавляющем большинстве случаев индивидуальный подсчет показателей уровня «целевого давления» затруднен по вполне объективным причинам, Российским глаукомным обществом (РГО) была представлена схема, в которой указаны ориентировочные оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса больных с разными стадиями глаукомы и необходимая степень понижения от исходного уровня на фоне проводимого лечения (Табл. 2).

Таким образом, говоря о допустимых уровнях офтальмотонуса на фоне проводимой терапии, следует признать отсутствие универсальных механизмов его определения у всего пула глаукомных больных. Очевидна необходимость индивидуального подхода, однако недостаточный уровень доказательной базы в части вклада отдельных факторов в формирование «давления цели» и несомненные сложности персонализации сопутствующих факторов риска не позволяют в настоящее время оперировать конкретными числовыми значениями у отдельно взятого пациента. Это заставляет нас ориентироваться на диапазоны допустимых величин и примерные показатели офтальмотонуса, определенные по результатам крупномасштабных клинических исследований.

### Отдельные результаты клинико-эпидемиологических многоцентровых исследований, посвященных состоянию уровня офтальмотонуса на старте и в процессе лечения в зависимости от стадии глаукомы

Современная клиническая эпидемиология - это наука, позволяющая осуществлять прогнозирование для каждого конкретного пациента на основании изучения клинического течения болезни в аналогичных случаях с использованием строгих научных методов изучения групп больных для обеспечения точности прогнозов [44]. Только мероприятия, способные соединить систематичность

Табл. 2. Оптимальные характеристики верхней границы ВГД больных с разными стадиями глаукомы и необходимая степень понижения от исходного уровня на фоне проводимого лечения (РГО, 2015).

Table 2. Optimal characteristics of the IOP upper level in patients with different stages of glaucoma and the necessary degree of its reduction from the baseline in treated eyes (Russian Glaucoma Society, 2015).

Стадии глаукомы Glaucoma stages	Степень понижения ВГД, % IOP reduction from baseline, %	Рекомендуемый уровень ВГД на фоне лечения, мм рт.ст. Recommended IOP level in treated eyes, mmHg
Начальная Early	20	22 - 24
Развитая Moderate	≥30	19 - 21
Далеко зашедшая Advanced	35 - 40	16 - 18

наблюдений, массовость охвата ими населения с достаточной квалификацией и обстановки осмотра могут дать достоверные сведения о распространенности и закономерностях распространения глаукомы и тем самым открыть новые пути и средства борьбы с ней [45].

Немаловажным аспектом выбранной стратегии лечения выступает показатель вероятной продолжительности жизни пациентов с глаукомой. Ранее было определено, что средняя ожидаемая продолжительность жизни состоящих на диспансерном учете больных ПОУГ (n=573) составляет 12,0±0,8 лет [46]. Похожие результаты представлены и исследователями из Всемирной глаукомной ассоциации [47]. В этой связи также следует обратить внимание на сам показатель возраста пациентов, при котором впервые обнаруживается заболевание (Табл. 3).

Из приведенных в таблице данных становится понятно, что глаукома в основном диагностируется в диапазоне от 60 до 65 лет, независимо от стадии болезни.

представлены исходные значения уровня ВГД, выявленные при обнаружении глаукомы различных стадий.

Анализ полученных данных подтверждает, что значения уровня ВГД на момент обнаружения глаукомы у больных с начальной стадией отличается от данных больных с продвинутыми состояниями. Отчасти это можно объяснить ориентирами в диагностике: начальную стадию заболевания определяют не только морфофункциональным изменениям, но и по изменению офтальмотонуса, и поэтому любой обнаруженный уровень ВГД, превышающий рекомендованные классификационные значения, автоматически становится «патологическим». С другой стороны, уже доказано, что от стадии к стадии изменяется и уровень ретенции, что также объясняет обнаруженные исходные значения офтальмотонуса. Но значит ли это, что «стартовый» режим лечения должен быть разным?

Роль исходных значений показателей офтальмотонуса становится очевидной также и вследствие большого числа

Табл. 3. Возраст пациентов с глаукомой на момент обнаружения у них заболевания, в зависимости от стадии заболевания, n=2998, годы.

Table 3. Age of glaucoma patients at the time they were diagnosed, depending on glaucoma stage, n=2998, years.

Год клинического исследования	Стадии глаукомы Glaucoma stages			Ссылки References
	Начальная Early	Развитая Moderate	Далеко зашедшая Advanced	
2013	нд	60 (56; 74)	нд	[48]
2014	62 (58; 67)	60 (58; 65)	63 (59; 68)	[49]
2015	64 (59; 69)	нд	нд	[50]
2015	66 (61; 71)	нд	нд	[51]
2015	нд	64 (60; 70)	нд	[52]
2016	64 (57; 70)	62 (57; 70)	64,5 (61; 71)	[53]
2017	64 (57; 69)	62 (57; 69)	64 (61; 68)	[54]
2017	63 (19; 22)	нд	нд	[55]
2018	64 (59; 68)	65 (61; 72)	63 (58; 69)	[56]

Примечание (Note):  
Нд - не изучалось (no data).

Следует признать, что существующие возможности медикаментозной терапии позволяют проводить эффективное лечение на протяжении интервала от трети до почти половины продолжительности жизни этой группы больных. Установленные результаты продолжительности жизни могут быть косвенно связаны и со сроками стабилизации глаукомного процесса (Рис. 1). Ранее было определено, что стабилизация ГОН находится во временном интервале от 2,2 до 3,2 лет, а в большинстве случаев переход из стадии в стадию происходит в период от 1,8 до 4,5 лет [57 - 66].

В настоящее время выбор рациональной тактики лечения больных с глаукомой базируется на основах доказательности и уже апробированных алгоритмах лечения. В действительности же, в большинстве случаев, клиницисты действуют согласно собственному опыту при достаточном количестве ограничений и допущений. Например, следует обсудить вопрос о выборе стартового режима лечения учитывая исходный уровень ВГД. В таблице 4

работ, доказывающих прямую взаимосвязь между его повышенным уровнем и прогрессирующим заболеванием [67]. Так, ранее было ретроспективно установлено, что поле зрения у пациентов с глаукомой на фоне постоянно повышенного уровня ВГД до 35 мм рт.ст. (без адекватного лечения) изменяется через 2 - 4 года. Еще столько же времени длится период от начала изменений до полной слепоты. Если офтальмотонус держится на уровне менее 35 мм рт.ст. с отдельными подскоками, то снижение зрительных функций отмечается через 5 - 8 лет [68]. В другой работе было доказано, что начальные признаки экскавации обнаруживаются при декомпенсированной глаукоме (уровень ВГД выше 33 мм рт.ст) в первые 2 года наблюдения, а полная экскавация - еще через 2 года; при субкомпенсированной - в период от 2 до 7 лет (полная экскавация - через 3 - 8 лет); у части больных с компенсированной глаукомой - через 4 - 12 лет (полная экскавация - через 4 - 24 года) [69].

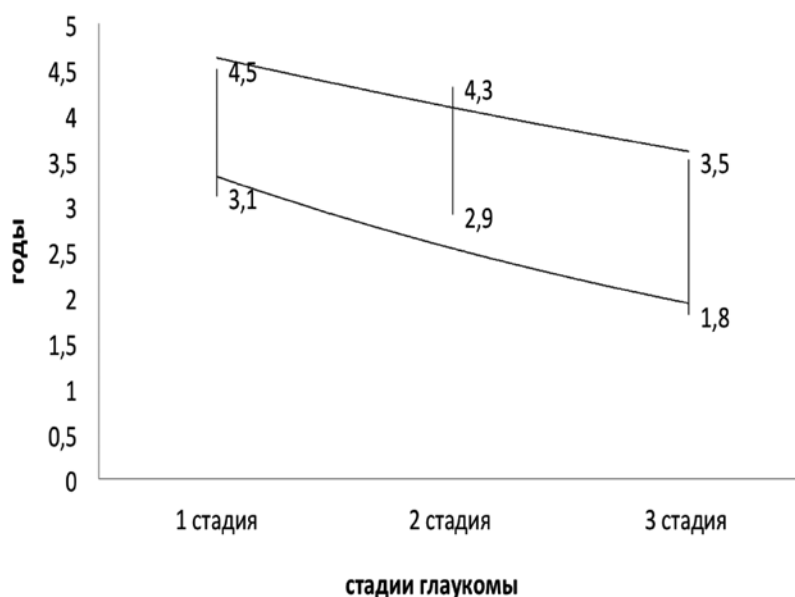


Рис. 1. Сроки стабилизации глаукомного процесса на фоне проводимого лечения и в зависимости от стадии заболевания (суммированные данные многоцентровых исследований в России, других странах СНГ и Грузии за период 2005 - 2017 гг.)  
 Fig. 1. Time of stabilization of glaucoma in treated patients depending on glaucoma stage (Summary of multicenter clinical studies in Russia, other CIS countries and Georgia, 2005 - 2017).

Табл. 4. Уровни офтальмотонуса (Pт), диагностированные на старте лечения у больных с разными стадиями заболевания, n=2998, мм рт.ст.

Table 4. Initial IOP level in patients with different stages of glaucoma, n=2998, mmHg.

Год клинического исследования	Стадии глаукомы Glaucoma stages			Ссылки References
	Начальная Early	Развитая Moderate	Далеко зашедшая Advanced	
2013	нд	27 (24; 29)	нд	[48]
2014	27 (26; 28)	28 (25; 29)	30 (28,5; 32)	[49]
2015	26 (24; 29)	27 (25; 29)	32 (28; 35)	[50]
2015	нд	28 (25; 31)	нд	[52]
2016	27 (24; 29)	29 (26; 32)	32 (29; 35)	[53]
2017	27 (25; 29)	28 (26; 30)	30 (28; 34)	[54]
2017	26 (23; 28)	нд	нд	[55]
2018	25 (24; 27)	30 (26; 32)	30 (28; 37)	[56]

Примечание (Note):  
 Нд - не изучалось (no data).

Клинико-эпидемиологические многоцентровые исследования, выполненные в России и других странах СНГ за период с 2013 по 2017 гг. определили характеристики офтальмотонуса на фоне проводимого лечения, которые, оказалось, имели некоторые особенности, в зависимости от стадии заболевания (Табл. 5).

Комментируя эти результаты стоит признать, что несмотря на явно завышенные показатели границ офтальмотонуса для больных с начальной стадией глаукомы, при которых клиницисты имеют время для изменения тактики лечения, в подавляющем большинстве случаев нам удается понизить уровень ВГД до т.н. «приемлемых» значений. При этом снижение ВГД происходит на 24 - 26% от исходного

уровня. Борьба с развитой стадией глаукомы, по всей видимости связана с непрерывной попыткой достижения компромисса между абсолютными и относительными значениями. Казалось бы, «коридор» оптимальных границ полностью соответствует рекомендациям РГО: большинство достигнутых показателей находятся в диапазоне от 19 до 20 мм рт.ст., однако в относительных значениях этот диапазон лишь незначительно перекрывает рекомендации: понижение от исходного составило 26 - 31%, с тенденцией в более высокую зону. Еще более иллюзорной выглядит ситуация с понижением офтальмотонуса у больных с далеко зашедшей глаукомой: средние значения всех исследований превышают предполагаемый коридор



Табл. 5. Показатели офтальмотонуса (Pt) на фоне проводимого лечения, в зависимости от стадии заболевания, n=2998, мм рт.ст.

Table 5. IOP level in treated patients with different stages of glaucoma, n=2998, mmHg.

Год клинического исследования	Стадии глаукомы Glaucoma stages			Ссылки References
	Начальная Early	Развитая Moderate	Далеко зашедшая Advanced	
2013	нд	20 (18; 23)	нд	[48]
2014	20 (18; 22)	22 (19; 23)	19,5 (18,5; 21)	[49]
2015	нд	20 (19; 21)	19,5 (18; 22)	[50]
2015	нд	20 (19; 21)	21 (19; 23)	[51]
2015	нд	20 (17; 22)	нд	[52]
2016	19 (17; 21)	19 (17; 20)	19 (17; 22)	[53]
2017	20 (19; 22)	20 (18; 22)	20 (18; 22)	[54]
2017	20 (19; 22)	нд	нд	[55]
2018	19 (17; 21)	19 (17; 20)	19,5 (18; 21,5)	[56]

Примечание (Note):

Нд - не изучалось (no data).

16 - 18 мм рт.ст., а относительное понижение уровня ВГД составляет лишь 29 - 35%.

Из этого также следует, что при выборе стартовой терапии в зависимости от стадии болезни мы осознанно ориентируемся на более значительное понижение уровня офтальмотонуса у больных с продвинутыми стадиями болезни, и инструменты для такой стратегии у нас есть.

### Доказанные возможности гипотензивной эффективности разных групп антиглаукомных инстилляционных препаратов и их комбинаций

Публикации о доказанной гипотензивной эффективности разных групп антиглаукомных препаратов и их комбинаций суммированы в презентациях, отдельных обзорах и глаукомных путеводителях. Учитывая востребованность таких работ, мы посчитали необходимым процитировать совокупные результаты этих исследований, и привести собственные комментарии по этому поводу (Табл. 6, 7).

Как уже обсуждалось, понижение ВГД на 20% от исходного уровня является лишь временным сдерживающим фактором прогрессирования заболевания. Анализ данных, представленных в таблице 5, предопределяет необходимость старта лечения с назначения аналогов простагландинов/простаминов, как наиболее стабильной группы с точки зрения понижения офтальмотонуса. Действительно, в настоящее время принято считать, что основной целью патогенетически ориентированной терапии глаукомы является не снижение продукции влаги, а улучшение ее оттока. Возможности оттока вследствие спазма цилиарной мышцы, по существу исчерпаны. Появление новых препаратов, снижающих продукцию водянистой влаги, может сопровождаться наличием нежелательных явлений, в частности возникновением и прогрессированием катаракты, появлением эндотелиальной кератопатии и ухудшением состояния трабекулярного фильтра [76].

Также очевидна и необходимость поочередного или

комбинированного использования разных лекарственных препаратов, что не только усиливает гипотензивный эффект, но и уменьшает неблагоприятное действие препаратов на гидродинамику глаза [68]. В этой связи стоит упомянуть о принципе аддитивной терапии, которая применяется повсеместно, но в меньшей степени базируется на использовании научно-обоснованных подходов.

Первый назначенный препарат (схема, режим) должен быть наиболее эффективным. Конечно, такое предпочтение может быть интуитивным, но в то же время следует «держать в голове» уже имеющиеся результаты своего собственного опыта применения разных классов антиглаукомных лекарственных препаратов. Понятным примером такого выбора может быть иллюстрация из исследования Висси М.Г., в котором пациентам (n=128), ранее получавшим бета-адреноблокатор (тимолол 0,5%), на фоне нарастающих явлений нарушения толерантности к препарату, проявляющемуся в субкомпенсации уровня ВГД до 21,8 мм рт.ст. (P<sub>0</sub>), скорректировали терапию. В одном случае к стартовому лечению был добавлен латанопрол 0,005%, в другом - простагландин был использован в виде монотерапии. В финале исследования оказалось, что уровень ВГД был понижен на 6,1±0,3 мм рт.ст. (-28%) и 5,5±0,3 мм рт.ст. (-25%) соответственно (p>0,5). Следует признать, что используемый ранее тимолол был уже неэффективен у пациентов, и единственно правильным решением была его отмена и назначение аналогов простагландинов, а не замена на комбинированную терапию [77].

Не секрет, что назначенное однажды лечение продолжается до тех пор, пока врач не начинает испытывать тревогу вследствие увеличивающегося уровня ВГД, которое не «укладывается в рамки» (недостаточно для достижения «целевого давления»), его понимания о стабилизации глаукомного процесса [1]. В настоящее время все еще нет четких критериев того, насколько тот или иной уровень ВГД соответствует достаточной стабилизации

Табл. 6. Степень понижения уровня офтальмотонуса для разных групп/классов антиглаукомных препаратов, %.  
Table 6. IOP reduction for different classes of antiglaucoma medicines, %.

Наименования групп/классов антиглаукомных препаратов Classes of antiglaucoma medicines	Степень понижения уровня ВГД (диапазон), от исходного (min/max), % IOP reduction from baseline (min/max), %	Литература References
β-адреноблокаторы (неселективные)	20 - 30	[1,9,70-72]
β-адреноблокаторы (бетаксолон)	15 - 20	[1,9,70-72]
селективные симпатомиметики (исключая апроклонидин <sup>1</sup> )	18 - 25	[1,9,70-72]
селективные симпатомиметики (апроклонидин)	15 - 35	[1,9,70-73]
неселективные симпатомиметики	15 - 20	[1,9,70-73]
простагландины (простаноиды, гипотензивные липиды и их производные, например, латанопрост бунонид <sup>1</sup> ) (исключая декосаноиды)	25 - 35	[1,9,70-74]
простагландины (декосаноиды <sup>1</sup> )	15 - 20	[1,9,70-72]
ингибиторы карбоангидразы (местные)	15 - 20	[1,9,70-72]
ингибиторы карбоангидразы (для перорального применения)	20 - 40	[1,9,70-72]
м-холиномиметики	17 - 25	[1,9,70-72]
ингибиторы Rho-киназы (эффекторный белок <sup>1</sup> )	22 - 28	[73,75]
агонисты рецепторов аденозина (эндогенный нуклеозид <sup>2</sup> )	экспериментальные разработки (по состоянию на конец 2017 г.)	[73,75]
доноры оксида озона (аллотропная модификация кислорода <sup>2</sup> )	экспериментальные разработки (по состоянию на конец 2017 г.)	[73,75]
ингибиторы полимеризации актина (глобулярный белок <sup>2</sup> )	экспериментальные разработки (по состоянию на конец 2017 г.)	[73,75]

Примечание: <sup>1</sup> - не используется в России.

оптикотации. Очевидно, что главным ориентиром, учитывая специфическую возможность рутинной практики, все же являются тонометрические показатели. Оставим за рамками обсуждения явную декомпенсацию офтальмотонуса, когда решение о смене тактики лечения лежит на поверхности. В большинстве случаев даже понятные количественные показатели являются камнем преткновения при определении и смене тактики лечения. Уровень ВГД, при всей его «стабильности» у здоровых лиц, подвержен значительным колебаниям в популяции больных с глаукомой [27]. В этой связи, повышение на 1 - 3 мм рт.ст. между визитами может пройти незаметно как для лечащего врача, так и для пациента.

Наиболее подробно клинические значения уровня ВГД с уровнем «давления цели» и целесообразностью смены лечения были сопоставлены коллективом авторов из НИИ ГБ РАН [78 - 80]. Авторы предложили новые понятия «оптимальный уровень» и «буферный диапазон», значения которых были переведены в абсолютные и относительные показатели. Было установлено, что ГОН прогрессирует быстро, в случае, если обнаруженные показатели офтальмотонуса превышают толерантные значения на  $4,25 \pm 0,2$  мм рт.ст. Помимо этого, была представлена градация относительных значений уровня ВГД, при превышении которых глаукома прогрессирует с разной скоростью, т.н. «буферные зоны» офтальмотонуса. При слабом превышении толерантных границ офтальмотонуса ( $\approx 15\%$ ) вероятность прогрессирования «низкая», при умеренном (16% - 25%) - «средняя», а при выраженном ( $>25\%$ ) - «высокая». Наши собственные исследования,

проведенные у больных с начальной глаукомой, показали, что заболевание быстро прогрессирует ( $\geq 2$  дБ/год), если «средневзвешенный» уровень ВГД на фоне проводимого лечения находится на пороге 23 мм рт.ст. [56].

Собственно, это и есть второй принцип аддитивной терапии: нельзя подменять необходимость использования такой терапии целесообразностью замены лекарственного средства из другой группы, вследствие полной неэффективности первого или по причине развития (прогнозирования или прогрессирования) местных/системных побочных эффектов. Изменение схемы лечения с привлечением дополнительного(ых) препарата(ов) должно быть использовано, когда установлено достоверно значимое понижение уровня ВГД по отношению к базовым значениям, но все же не достигнуты т.н. «целевые» значения офтальмотонуса.

Помимо этого, изменение режима требует обязательного неоднократного измерения уровня ВГД для подтверждения значений офтальмотонуса и сравнения данных парных глаз. При этом следует помнить, что период наблюдения за эффективностью назначенного лечения при выборе дополнительной терапии варьирует от 3 до 6 недель, исключая случаи полной резистентности [1, 9, 18].

При использовании аддитивной терапии не следует применять лекарственные средства, относящиеся к одной фармакологической группе. Другой (второй, третий...) дополнительный препарат (ы) должен (ы) иметь иной механизм действия.

Второй аддитивный препарат должен понижать уровень ВГД не менее, чем на 15% от того значения, которое было достигнуто при использовании первого

Табл. 7. Характеристика комбинированных антиглаукомных препаратов (фиксированных комбинаций).  
Table 7. Characteristics of antiglaucoma medicines (fixed combinations).

Наименование Name	Компоненты фиксированной комбинации Components of fixed combination		Режим назначений Dosage	Гипотензивный эффект Hypotensive efficacy	Литература Referenses
Фотил/ пилотимол	пилокарпин 2%	тимолол 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут	25 - 30%	[1,9,70-72]
Фотил-форте	пилокарпин 4%	тимолол 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут	25 - 30%	[1,9,70-72]
Косопт/ дорзопт +	дорзоламид 2%	тимолол 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут	29 - 35%	[1,9,70-72]
Азарга	бринзоламид 1%	тимолол 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут	28 - 35%	[1,9,70-72]
Ксалаком/ дуопрост	латанопрост 0,005%	тимолол 0,5%	по 1 капле 1 раз/сут	25 - 34%	[1,9,70-72]
Дуотрав	травопрост 0,004%	тимолол 0,5%	по 1 капле 1 раз/сут	27 - 34%	[1,9,70-72]
Ганфорт	биматопрост 0,03%	тимолол 0,5%	по 1 капле 1 раз/сут	27 - 34%	[1,9,70-72]
Проксофелин	проксодолол 1%	клофелин 0,25%	по 1 капле 2 - 3 раза/сут	≈25%	[1,9,70-72]
Проксокарпин	проксодолол 1%	пилокарпин 1%	по 1 капле 2 - 3 раза/сут	≈25%	[1,9,70-72]
Комбиган	бримонидин 0,2%	тимолол 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут	22 - 25%	[1,9,70-72]
Симбринза	бринзоламид 1%	бримонидин 0,2%	по 1 капле 2 раза/сут	23 - 37%	[84]
Таптиком	тафлупрост 0,0015%	тимолол 0,5%	по 1 капле 1 раз/сут	30 - 35%	[85]
Roclatan <sup>1</sup>	латанопрост 0,005%	netarsudil 0,02%	по 1 капле 1 раз/сут	25 - 34%	[86]
KrytanteK Ofteo <sup>1</sup>	дорзоламид 2%	тимолол 0,5% и бримонидин 0,2%	по 1 капле 2 раза/сут	27 - 35%	[87]
Tripligan <sup>1</sup>	биматопрост 0,03%	тимолол 0,5% и бримонидин 0,2%	по 1 капле 1 раз/сут	30 - 35%	[88]

Примечание: <sup>1</sup> - не зарегистрирован в России.

лекарственного средства. Если препарат добавляется в качестве третьего компонента, этот показатель должен превышать 10% [81 - 83].

Учитывая, что добавление третьего и последующих препаратов, как правило, не сопровождается достаточным понижением уровня ВГД, при проведении дополнительной (комбинированной) терапии не следует использовать более двух лекарственных средств одновременно, а предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям (ФК). Такая минимизация количества лекарственных средств помимо снижения уровня консерванта позволит оптимизировать режим применения, а значит - повысит приверженность пациента к лечению. Так, было доказано, что применение ФК простагландин/бета-адреноблокатор у больных с продвинутой стадией глаукомы привело к достоверно значимому понижению уровня ВГД на 1 мм рт.ст. больше, чем при их раздельном использовании [50 - 52].

Также очевидно, что применение местных гипотензивных

препаратов возможно не только в комбинации друг с другом, но и в сочетании с лазерными и хирургическими методами лечения. Собственно, все лечение пациентов с глаукомой - это регулярная смена тактики лечения, переход от терапевтической стратегии к лазерной или хирургической, или их комбинациям.

Подводя итог этой части, заметим, что выбор аддитивной терапии должен зависеть от клинической картины болезни, наличия сопутствующих заболеваний и системных противопоказаний, его прогнозируемой приверженности назначенному режиму при сохранении удобного качества жизни. Кроме этого, не следует упускать из виду механизм действия препарата, его способность (доказанную возможность) понижать уровень ВГД до определенных значений, состояние глазной поверхности и наличие сопутствующих глазных заболеваний, условия хранения (присутствие консерванта), и, возможно, экономическую затратность такого лечения.

**Особенности понижения уровня офтальмотонуса у лиц с разными формами первичной открытоугольной глаукомы на фоне применения отдельных групп антиглаукомных инстилляционных препаратов.**

ПОУГ - это группа заболеваний, внутри которой, согласно современной классификации представлены 4 состояния: собственно ПОУГ, ГНД, ПЭГ и пигментная глаукома (ПГ). Наблюдение за пациентами с четырьмя разными формами глаукомы позволило установить различия в клинических проявлениях этих состояний, и, некоторое время назад стало понятно, что лечение пациентов с разными формами ПОУГ также требует разных подходов.

Так, например, при ГНД большинство авторов склоняются к понижению уровня ВГД на 30% и более, а также раннему использованию хирургической тактики уже на старте лечения независимо от стадии болезни [89 - 90]. В уже упомянутом выше исследовании CNTGS было необходимо ответить на следующий вопрос: «...является ли назначение гипотензивной антиглаукомной терапии целесообразным у пациентов с ГНД?» [97]. В рамках решения этой задачи установлено, что на фоне лечения пациенты имели средний риск прогрессирования глаукомы ≈12% (вместе с этим, такие пациенты чаще оперировались по поводу катаракты), тогда как пациенты без лечения имели риск прогрессирования около 35%,  $p=0,0018$  (Рис. 2).

Однако исследование не объяснило, почему у значительного числа пациентов с ГНД не было установлено прогрессирования, даже без лечения. Следует отметить, что при использовании медикаментозной терапии (бета-адреноблокаторы,  $\alpha$ -агонисты, частично - системные ингибиторы карбоангидразы) и лазерной хирургии уровень ВГД ( $P_0$ ) был понижен на 30% и более от исходного ( $16,9 \pm 2,1$  и  $10,6 \pm 2,7$  мм рт.ст. соответственно).

В другой работе (*The Low-Pressure Glaucoma Treatment Study*) была произведена оценка характеристик поля зрения у пациентов с ГНД, рандомизированных на две группы -

получающих два раза в день бримонидин 0,2% либо тимолол 0,5% [93]. В конце исследования было установлено, что уровень ВГД у больных, получавших бримонидин, составил  $16,2 \pm 1,9$  мм рт.ст., а у лиц, которым был назначен тимолол -  $15,3 \pm 2,4$  мм рт.ст. ( $p=0,031$ ). Вместе с тем, отрицательные изменения полей зрения были более выражены именно у лиц, получавших тимолол (Рис. 3). Они имели место у 9,1 и 39,2% больных, получавших бримонидин или тимолол соответственно.

В данной работе, отрицающей взаимосвязь между понижением уровня ВГД и прогрессированием заболевания, показано, что назначение антиглаукомных инстилляционных гипотензивных препаратов не привело к значимому понижению офтальмотонуса на фоне проводимого лечения: исходные показания до назначения препаратов были даже ниже (!) и составили  $15,8 \pm 2,1$  и  $15,2 \pm 2,4$  мм рт.ст. соответственно.

Уже позднее, в целом ряде публикаций было подтверждено, что понижение уровня ВГД у больных с ГНД происходит в меньшей степени, чем у пациентов с «классической» ПОУГ. Так, препараты, используемые в монотерапии (аналоги простагландинов, бета-адреноблокаторы и  $\alpha$ -агонисты) понижают уровень ВГД у пациентов с ГНД на 16 - 20% [94 - 96], фиксированная комбинация дорзоламид/ тимолол - на 15 - 27% [97 - 98], фиксированная комбинация травопрост/тимолол - на 23 - 25% [99 - 100], а комбинация бримонидин/тимолола - на 23% [101]. Другой группой ученых было установлено, что ГНД прогрессирует при понижении уровня ВГД на  $14,8 \pm 11,2\%$  от исходного уровня, и остается стабилизированной при понижении офтальмотонуса на  $19,2 \pm 9,4\%$  ( $p=0,029$ ) [102]. В еще одном исследовании было показано, что даже использование комбинированной терапии у больных с глаукомой (2,0; (1; 4) препаратов) привело к понижению уровня ВГД лишь на  $1,6 \pm 0,5$  (0,8 - 3,2) мм рт.ст. [103]. При исходном значении показателя  $15,1 \pm 1,9$  (10,3 - 19,3) мм рт.ст. уровень офтальмотонуса был понижен до  $13,5 \pm 1,5$  (10,3 - 17,5) мм рт.ст.

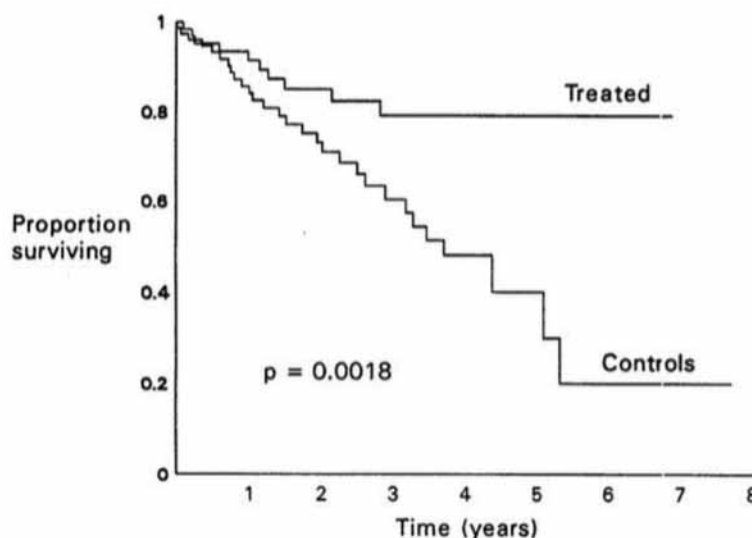


Рис. 2. Графики прогрессирования заболевания у больных с ГНД основной (treated) и контрольной (controls) групп.

Fig. 2. Survival curves of end points in untreated control subjects and treated patients from visual field baselines.

Cum. no Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group, 1998.



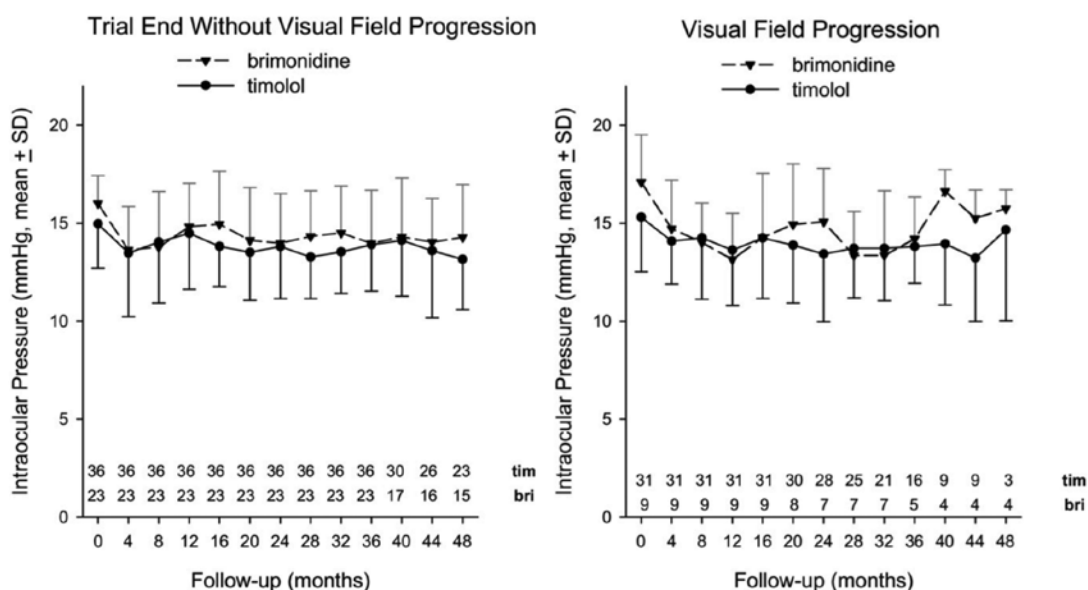


Рис. 3. Показатели уровня ВГД и изменения полей зрения для больных с ГНД, получавших бримонидин (прерывистая кривая) и тимолол (непрерывная кривая).

Fig. 3. IOP level and visual field changes in patients with normal tension glaucoma, treated with brimonidine (dotted line) and timolol (continuous line).

Cum. no Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S. et al., 2011.

В целом, такие данные указывают, что понижение уровня ВГД у больных с ГНД происходит в меньшем объеме, в первую очередь при использовании монотерапии, чем у лиц с «классической» ПОУГ, и для их лечения следует использовать комбинированные формы препаратов (включая т.н. «трипл-комбинации»), а также активнее применять лазерные методы лечения и хирургическую тактику.

Другой, «особенной» формой ПОУГ следует признать ПЭГ. В отличие от «классической» ПОУГ для нее свойственной более высокий исходный уровень ВГД с суточными флюктуациями, достигающими до 15 мм рт.ст., особенно в т.н. «неофисные» часы (45% при ПЭГ и 22,5% при ПОУГ). Очевидно, что размах таких колебаний уровня офтальмотонуса более сложен для контроля, а прогрессирование заболевания происходит быстрее [104]. В целом, ПЭГ изначально более резистентна к медикаментозной терапии и чаще требует перехода к дополнительным препаратам, лазерному или хирургическому лечению [105].

Исторически сложилось, что в лечении ПЭГ препаратами выбора являются, прежде всего, бета-адреноблокаторы и аналоги простагландинов. Именно применению этих препаратов посвящено наибольшее количество публикаций.

В одном из рандомизированных исследований, проведенных в шести офтальмологических центрах Греции, сравнивалась эффективность бета-адреноблокаторов и простагландинов в лечении ПЭГ. Оба препарата (латанопрост и тимолол) проявили примерно одинаковую гипотензивную активность, снижая офтальмотонус в среднем на 24%. Однако на фоне лечения латанопростом уровень ВГД в утренние часы был достоверно ниже, чем на фоне лечения тимололом, а суточные колебания уровня ВГД были менее выражены (2,4 мм рт.ст. и 3,7 мм рт.ст., соответственно) [106, 107].

Возможности бета-блокаторов в терапии заболевания в настоящее время признаются весьма ограниченными. Спустя 3 года монотерапии бета-блокаторами только у 8% пациентов с ПЭГ в сравнении с 33% при ПОУГ отмечена стабилизация патологического процесса [108]. Несмотря на более выраженное при ПЭГ снижение ВГД относительно исходного при стартовой терапии тимололом 0,5%, уровень суточных колебаний и максимальные пиковые подъемы офтальмотонуса у таких больных сохраняют большую выраженность, чем у пациентов с ПОУГ [109].

Наилучший результат при ПЭГ, связанный с нормализацией офтальмотонуса, минимизацией суточных колебаний, высокой 24-х часовой эффективностью характерен для аналогов простагландинов. В многочисленных исследованиях указывается на достигнутое понижение уровня ВГД в интервале 29 - 31% [110, 111].

Следует отметить появление работ, свидетельствующих, что использование аналогов простагландинов помимо гипотензивного эффекта может воздействовать на ключевые звенья патогенеза ПЭС/ПЭГ на уровне снижения продукции и накопления патологического псевдоэксфолиативного материала. Известно, что повышение концентрации TGF- $\beta$ 1, а также дисбаланс матричной металлопротеиназы и ее тканевого ингибитора играют ключевую роль в избыточной продукции и накоплении псевдоэксфолиаций, с развитием клинической картины ПЭС/ПЭГ. Показано, что длительная терапия латанопростом при ПЭГ приводит к снижению уровня этих метаболитов во влаге передней камеры [112].

Менее оптимистичны были другие авторы, которые в рамках научной работы исследовали гипотензивную эффективность и переносимость ФК дорзоламид/тимолол при лечении больных с развитой стадией ПЭГ. На фоне проводимой терапии уровень ВГД был понижен лишь 24% от исходного (с 26,8±7,5 до 20,4±5,0 мм рт.ст.).

Правда следует отметить непродолжительность данного исследования [113]. Более показательное понижение уровня ВГД при использовании ФК дорзоламид/тимолол было зафиксировано в работе Parmaksiz S. и соавт. Авторы обнаружили понижение уровня ВГД на  $11,5 \pm 3,3$  мм рт.ст. через 6 месяцев от начала назначений, что было сопоставимо с результатами хирургического лечения этой категории больных. Помимо этой комбинации в исследовании изучалась и гипотензивная эффективность латанопроста и травопроста в монотерапии. Были получены удовлетворительные результаты: понижение уровня ВГД составило  $8,2 \pm 1,2$  и  $9,3 \pm 2,9$  мм рт.ст. соответственно [114].

В ряде исследований была дана оценка эффективности применения при ПЭГ фиксированных комбинаций аналогов простагландинов (латанопроста 0,005%, травопроста 0,004%, биматопроста 0,03%, тафлупроста 0,0015%) и 0,5% раствора тимолола. В 3-х месячном перекрестном исследовании показано более значимое снижение ВГД при использовании ФК травопрост/тимолол (на 34,4% от исходного уровня) по сравнению с комбинацией латанопрост/тимолол (на 31,2%) ( $p < 0,001$ ) [115]. В 3-х месячном проспективном, многоцентровом перекрестном исследовании применение ФК биматопрост/тимолол, назначаемой в вечерние часы, позволило добиться снижения ВГД на 35,3% от исходного, в то время как использование инстилляций утром - на 33,8% ( $p = 0,005$ ) [116]. Гипотензивный эффект бесконсервантной ФК тафлупрост/тимолол (назначаемой утром) в лечении ПЭГ оценивали по результатам 6-ти месячного, проспективного, двойного слепого, параллельного многоцентрового исследования. Уровень снижения ВГД от исходных значений оказался весьма высок, составив в различные временные интервалы от 8,6 до 10,3 мм рт.ст. (от 31,8% до 36,7%), среднесуточный уровень офтальмотонуса уменьшился на 34,1% ( $p < 0,001$ ) [117].

Интересны сообщения об использовании миотиков благодаря их способности усиливать отток внутриглазной жидкости и воздействовать на сфинктер зрачка. Теоретически, лечение миотиками могло бы быть идеальным, поскольку при ПЭГ желательна иммобилизовать зрачок. Но при использовании миотиков есть угроза образования задних синехий и формирования зрачкового и цилиарного блоков. Кроме того, препараты этой группы повышают проницаемость гематофтальмического барьера и усиливают помутнение хрусталика. Не следует забывать, что лечение миотиками ухудшает качество жизни больных ПЭГ, так как большинство из них имеют ядерную катаракту, значительно снижающую остроту зрения при миозе. Е.С. Тачевой было показано парадоксальное действие пилокарпина на внутриглазное давление при ПЭГ [118]. Так, если в случае ПОУГ положительная динамика изменения уровня ВГД на инстилляцию пилокарпина наблюдалась в 75% случаев, то при ПЭГ - лишь в 27%, в то время как резистентность и отрицательная динамика - в 73%. Автор делает вывод об отсутствии гипотензивного эффекта при использовании пилокарпина при данной форме глаукомы.

Впрочем, в продолжающемся исследовании *The International Collaborative Exfoliation Syndrome Treatment (IC-EST) Study* комбинация латанопрост+пилокарпин рассматривается в качестве наиболее перспективной в лечении данной патологии [119].

Следующей разновидностью открытоугольной глаукомы является пигментная глаукома (ПГ). Рекомендации по

медикаментозному лечению ПГ не отличаются от таковых при ПОУГ [9]. Ранее некоторые авторы описывали миотики как «почти идеальное средство терапии ПГ» [120] в связи с их способностью уменьшать иридо-зонулярное трение, в дополнение к улучшению оттока внутриглазной жидкости [121]. Однако, холиномиметики (пилокарпин) довольно часто плохо переносятся молодыми пациентами, страдающими миопией. Более того, высказываются серьезные опасения о возможности возникновения отслойки сетчатки у данной группы пациентов на фоне терапии миотиками. Селективные альфа2-агонисты могут быть более полезны при ПГ, чем при других видах открытоугольной глаукомы в связи с хорошим профилем безопасности и возможной гиперчувствительностью адренергических рецепторов у этих пациентов [122 - 124]. Впрочем, адреналин и дипивефрин обладают рядом местных побочных эффектов, таких как гиперемия конъюнктивы и отложения адренохрома [120]. Бета-адреноблокаторы и аналоги простагландинов обладают наиболее выраженными гипотензивными свойствами, не имеющими, впрочем, дополнительных специфических характеристик в отношении именно ПГ. Аналоги простагландинов превосходят бета-адреноблокаторы по степени снижения уровня ВГД и рекомендованы к использованию в качестве препаратов первой линии терапии. В единственном рандомизированном клиническом исследовании показано, что как латанопрост, так и тимолол вызвали статистически значимое снижение уровня ВГД в каждой точке суточной кривой на протяжении всей терапии. Снижение ВГД составило  $6,0 \pm 4,5$  и  $5,9 \pm 4,6$  мм рт.ст. при использовании латанопроста и  $4,8 \pm 3,0$  и  $4,6 \pm 3,1$  на фоне терапии тимололом через 6 и 12 месяцев наблюдения, соответственно ( $p < 0,001$ ). Сравнение суточного профиля тонометрических кривых показало, что в каждый момент времени латанопрост был значительно эффективнее тимолола. На сроке наблюдения от 2 недель до 12 месяцев использование тимолола не уменьшало амплитуду суточных колебаний. Использование латанопроста в течение первых 2 недель демонстрировало аналогичный тонометрический профиль по сравнению с исходным уровнем и тонометрической кривой на фоне тимолола, однако уже через 3 месяца в группе латанопроста наблюдалось стойкая минимизация суточных колебаний ВГД [125, 126]. Следует особо отметить, что аналоги простагландинов не оказывают влияния на процесс высвобождения пигмента. Гиперпигментация, наблюдаемая при длительном использовании этой группы лекарственных средств, связана с воздействием на меланоциты стромы радужки, а не на пигментный эпителий [127, 128].

### **Установленные средние сроки гипотензивной эффективности разных групп антиглаукомных инстилляционных препаратов, их комбинаций и разных типов антиглаукомных операций, в зависимости от стадии болезни**

Использование лечения на протяжении всей жизни больных сталкивается с постепенным снижением его эффективности [2]. Ранее мы указали, что причинами этого наряду с нарушением толерантности (трактуемому как «снижение реакции на повторяющееся введе-

ние лекарственных средств и привыканием организма, ввиду чего требуется все большая и большая доза для достижения присущего веществу эффекта»), также связана с рядом клинично-организационных составляющих. К числу таковых следует отнести незнание этиологии заболевания; как правило, его позднее обнаружение; наличие сопутствующей патологии, присутствующей у большинства пациентов пожилого возраста; низкую приверженность к лечению, и, что также немаловажно, ограниченную доступность современных антиглаукомных препаратов (по ряду причин, например, вследствие плохой информированности, низкого уровня организации сотрудничества «врач-пациент», недостаточного уровня образования специалистов, высокой цены и др.). Именно в этом случае сумма вышеуказанных факторов должна приниматься во внимание при выборе стратегии лечебно-диагностического процесса для осуществления ее рационального применения [129].

Учитывая существующее мнение о препаратах «первой линии» в лечении больных глаукомой, остановимся подробнее на доказанных свойствах двух ее составляющих - аналогах простагландинов/простамида и бета-адреноблокаторах. Даже при применении наиболее эффективной группы препаратов (аналоги простагландинов) доля пациентов, которым требуется дополнительная терапия в течение уже первого года использования, составляет от 22,5 до 30,2%, в зависимости от конкретного лекарственного средства. Причем у большинства больных несостоятельность монотерапии определяется уже в течение первых 3-х месяцев лечения [130]. Кроме этого, от 10 до 20% пациентов, «стартовавших» на простагландинах, сразу не достигают необходимого гипотензивного эффекта [131]. В большинстве случаев «коридор» понижения уровня ВГД находится в диапазоне от 25 до 35% от исходных значений, однако результаты клинической практики, как правило, свидетельствуют о крайне редком превышении порога 30% даже у больных с начальной стадией заболевания. Более того, в последние годы наметилась тенденция к понижению гипотензивной эффективности этой группы препаратов по сравнению с исследованиями прошлых лет [9, 132 - 133]. По мере накопления практического опыта применения простагландинов появились данные о среднем сроке компенсации уровня ВГД у больных с начальной и развитой стадиями глаукомы на протяжении около 5,5 лет при использовании монотерапии латанопростом 0,005% [61]. Было установлено, что компенсация уровня ВГД была достигнута у 70% пациентов. Наши собственные наблюдения свидетельствуют о понижении такого эффекта: компенсация уровня ВГД при использовании простагландинов была достигнута лишь на протяжении 2,19±0,16 лет у больных с начальной стадией болезни [56].

Еще менее оптимистичные данные, относящиеся к возможной продолжительной гипотензивной эффективности местных бета-адреноблокаторов, приводятся в работе Blica S. и соавт. Авторы наблюдали группу пациентов, получавших монотерапию тимололом 0,5% на протяжении 3 лет. Компенсация уровня ВГД в конечной точке исследования имела место лишь в 33% случаев при ПОУГ и в 8% случаев - при ПЭГ [134]. Показано, что после 2 лет инстилляций бета-адреноблокаторов 48,5% пациентов с ПОУГ или офтальмогипертензией изменяют терапию (в основном за счет перехода к комбинированным формам

лечения) вследствие ее неэффективности или ряда других причин [135]. Позднее отечественные авторы попытались убедить нас в сохранении гипотензивных свойств этой группы препаратов на более длительном протяжении. По их данным средний срок компенсации уровня ВГД при начальной стадии глаукомы составил более 3,5 лет, что было достигнуто в 51% случаев у пациентов с именно с впервые выявленной глаукомой [60]. Однако согласно результатам исследования группы «Научный авангард» было установлено, что гипотензивный эффект бета-адреноблокаторов при использовании их в монотерапии у больных с начальной стадией глаукомы (n=47) сохраняется на протяжении лишь 1,68±0,17 лет [56]. В подавляющем большинстве случаев после 2 лет монотерапии более 75% пациентов нуждаются в 2 или более антиглаукомных препаратах для компенсации уровня ВГД и стабилизации зрительных функций [32, 53 - 56, 136].

Арсенал фармацевтических средств в современной глаукоматологии обширен и позволяет использовать различные комбинации препаратов. Оценивая эффективность такой терапии следует признать, что ее эффективность может быть продолжительной у достаточно большого числа больных, ранее уже получавших раздельные формы препаратов. Так, в течение 12 месяцев проводили мониторинг уровня ВГД и зрительных функций 162 пациентов с ПОУГ, получающих ФК латанопрост/тимолол 0,5%, которая была назначена взамен аналогичной терапии с раздельным использованием компонентов. Было обнаружено, что через 6 месяцев после проведения такой смены уровень офтальмотонуса был компенсирован у большинства больных (и при этом достоверно понизился более чем на 2 мм рт.ст. у 10,6% пациентов), а через год - у каждого пятого (21,8%) [137]. В другом годичном рандомизированном исследовании, которое осуществлялось в нескольких клинических центрах, было проведено сравнение гипотензивной эффективности ФК дорзоламид/тимолол и бринзоламид/тимолол. Авторы нашли, что оба препарата статистически достоверно понижают уровень ВГД, при этом понижение офтальмотонуса у пациентов, получавших бринзоламид/тимолол, составило от 7,2 до 9,2 мм рт.ст., а у лиц, получавших дорзоламид/тимолол от 7,4 до 8,9 мм рт.ст [138].

В работе O. Schwenn и соавт. было доказано, что гипотензивный эффект ФК латанопрост/тимолол был достаточным у 53,6% больных на протяжении 2-х лет [139]. Отличительной чертой исследования стало большое число включенных пациентов, составившее на старте 2339 человек. Отдельного упоминания заслуживает тот факт, что большая часть пациентов «покинула» группу наблюдения вследствие того, что... их просто «не могли найти», и только 402 пациента (17,2%) стали получать еще один препарат вследствие недостаточной эффективности используемой схемы лечения. Сопоставимые результаты были установлены в отечественной работе, где изучалась гипотензивная эффективность ФК травопрост/тимолол. Автор обнаружила, что через 2 года наблюдений 56% больных по-прежнему могли лечиться вышеуказанной антиглаукомной комбинацией [140].

Одно из упомянутых ранее исследований по изучению эффективности ФК латанопрост/тимолол было продолжено до 36 месяцев наблюдения [141]. Было обнаружено понижение уровня ВГД на 2 мм рт.ст. ниже первоначального уровня у 13% пациентов и еще в 77% случаев уровень



офтальмотонуса был снижен на величину менее 2 мм рт.ст. ( $P_0$ ), что в целом позволило сделать вывод о продолжительной эффективности действия этой ФК. Авторы обнаружили, что отказ от применения ФК латанопрост/тимолол вследствие недостаточного понижения уровня ВГД был установлен только у 33 больных (20,4%).

Неожиданные результаты были установлены при сравнении продолжительности гипотензивного эффекта ФК дорзоламид/тимолол и латанопрост/тимолол. К концу 4-года наблюдения в обеих группах уровень ВГД ( $P_0$ ) был понижен статистически достоверно ( $14,7 \pm 1,9$  и  $14,7 \pm 2$  мм рт.ст.,  $p < 0,001$ ), однако стабилизация глаукомного процесса, мониторинг которого авторы осуществляли при последовательных исследованиях поля зрения, была достигнута у 70,9% больных, получавших дорзоламид/тимолол и лишь у 17,9% пациентов, которым был назначен латанопрост/тимолол [142].

В современной профессиональной литературе присутствует ограниченное количество работ, в которых гипотензивная эффективность той или иной группы лекарственных средств или их комбинаций прослежена на протяжении пятилетнего периода наблюдения. Данные стабилизированного течения болезни у 59% пациентов с развитой стадией глаукомы были выявлены в работе, продолжавшейся более 5-ти лет ( $n=974$ ), где использовалась ФК латанопрост/тимолол [62]. Показано, что исходный уровень ВГД ( $P_0$ )  $21,0 \pm 3,4$  мм рт.ст. к концу срока наблюдения понизился в среднем на  $4,0 \pm 4,2$  мм рт.ст. Причиной отмены инстилляций (449 человек) только у 12,5% пациентов стала недостаточная гипотензивная эффективность препарата.

Не столь категоричны в последнее время авторы и в суждениях об эффективности хирургического лечения глаукомы. Принято считать, что фильтрационная хирургия глаукомы показана, когда медикаментозная и лазерная терапия недостаточны для нормализации офтальмотонуса, и когда скорость прогрессии ГОН достаточно высока для снижения качества жизни пациента [9]. В зависимости от стратегии предоперационной подготовки, интраоперационные методики и послеоперационной терапии гипотензивная эффективность антиглаукомных операций варьирует в пределах 71 - 100% [143 - 146].

В глубоком академическом анализе представленном Р. Ehrnrooth с соавт. была дана оценка эффективности синустрабекулэктомии за период 1979 - 1999 гг. Автор нашел, что продолжительность такого типа операции без дополнительного назначения антиглаукомных препаратов составила в течении первого года от 48 до 83% случаев, в течении второго - от 66 до 77%, в течении третьего - от 57 до 75%, и четвертого около 67%. При этом количество публикаций авторов, на которые ссылался ученый уменьшилось через год ровно в 4 раза, что косвенно свидетельствует в пользу уменьшения эффективности хирургического лечения [147].

В сравнительном исследовании трабекулэктомии (ТЭ) и дренажной хирургии к концу 1 года наблюдения ВГД ( $P_0$ ) в дренажной группе составило 12,4 мм рт.ст. против 12,7 в группе с ТЭ, хотя доля декомпенсации отличалась: 3,9% против 13,5%, соответственно [143]. Спустя 3 года наблюдения доля декомпенсации ВГД увеличилась до 15,1% после имплантации дренажей и до 30,7% в группе с ТЭ [148].

Приводя данные об отдаленной эффективности различных типов вмешательств, следует отметить клю-

чевой аспект, заключающийся в учете факторов риска, а также особенностях интраоперационных методов и послеоперационной терапии. Так, индивидуальный подход и разработка собственной системы выполнения ТЭ позволила группе авторов из Мурфилдского госпиталя (Великобритания) добиться компенсации офтальмотонуса в 96,7% в конце 3-летнего периода [149]. Группа других исследователей из различных клиник, применив мурфилдскую систему в хирургии ГНД отметили 100% гипотензивную эффективность спустя 2 года наблюдения [150]. Эффективность различных фистулизирующих вмешательств ощутимо повышается при применении антиметаболических. По результатам 5-летнего исследования ТЭ с применением митомицина-С (ММС) эффективность хирургии установлена в 49% случаев, без применения антиметаболита - только у 26% больных [151].

В работах Козлова В.И. и соавт. было показано, что гипотензивная эффективность непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) у лиц с начальной стадией глаукомы составила 76% при сроке наблюдения от 5 до 10 лет [152]. При сравнении гипотензивного эффекта НГСЭ и ТЭ спустя 3 года наблюдения не было выявлено достоверных отличий, однако, спустя 4 года уровень  $P_0 < 21$  мм рт.ст. без применения дополнительной терапии в группе с НГСЭ был отмечен только в 51% случаев против 72% после выполнения ТЭ [153].

J.W. Cheng с соавт. представили систематизированный обзор результативности непроникающих методик оперативного вмешательства при ПОУГ: НГСЭ и вискоканалостомии, а также их комбинации с имплантацией дренажа и цитостатиками. В мета-анализ были включены 29 рандомизированных клинических исследования, средний срок наблюдения составил 4 года. Обе методики, при их изолированном применении достоверно снижали уровень ВГД более чем на 30% от исходного. Компенсация офтальмотонуса без применения местной гипотензивной терапии при НГСЭ составляла 66,1% в срок до 1 года, 44,0% через 2 года, 37,8% через 3 года и 35,4% через 4 года, а при вискоканалостомии - 52,6%, 44,9%, 32,1% и 22,7%, соответственно. Авторы отмечали, что «срыв» в сторону увеличения показателей уровня ВГД происходит преимущественно на 3 год после непроникающего хирургического вмешательства [154].

Кратковременность гипотензивного эффекта после неперфорирующей хирургии ПОУГ также была подтверждена многочисленными сравнительными исследованиями, выгодно подчеркивая в этом плане преимущество фистулизирующих операций [155 - 158]. В одной из последних отечественных публикаций по этому поводу были проанализированы 3 типа оперативных вмешательств - синустрабекулэктомия (СТЭ), НГСЭ, НГСЭ с десцеметогониопунктурой (ДГП). Максимальная эффективность лечения была достигнута при выполнении операции СТЭ, что подтверждалось более поздним возобновлением инстилляционной антиглаукомной терапии (I стадия - через  $21,4 \pm 3,2$  мес., II стадия - через  $18,9 \pm 2,6$  мес., III стадия - через  $15,3 \pm 2,6$  мес.). Для операции НГСЭ эти сроки были меньше в 1,4 - 1,7 раза, а для операции НГСЭ сопровождающейся ДГП - в 1,1 - 1,4 раза. Очевидным выводом данного исследования стало понимание значительного сокращения сроков между выполнением оперативного вмешательства и возобновлением местного инсталляционного гипотензивного



лечения, произошедшими за последнее десятилетие [65].

Еще одним акцентом данного обзора является возможность представления результатов лечения при сопоставлении используемой методики и стадии заболевания. Учитывая накопленный ранее опыт, был проведен мета-анализ данных 32 рандомизированных клинических исследований, в которых проводилось сравнение эффективности и безопасности аналогов простагландинов в качестве терапии первого выбора у пациентов с **начальной стадией** ПОУГ или офтальмогипертензией. Показано, что биматопрост 0,03% наиболее эффективно снижает ВГД, в том время, как латанопрост 0,005% обладает наилучшим профилем безопасности [159].

Достаточно многочисленны исследования по сравнительной эффективности вариантов медикаментозной терапии у больных с **развитой стадией** глаукомы. Y. Xing и соавт. провели мета-анализ данных рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивались показатели ФК латанопрост+тимолол по сравнению с разделенным применением ее компонентов: среднее значения уровня ВГД и его колебания, состояние зрительного нерва и изменение полей зрения. Во всех исследованиях среднее значение офтальмотонуса в группе, получавшей ФК, было достоверно ниже по сравнению с группой, получавшей тимолол (средняя разница -2,92;  $p < 0,00001$ ) и латанопрост (средняя разница -1,11;  $p < 0,00001$ ), а безопасность ФК и отдельных компонентов была сопоставимой [160].

В работе Cheng J.W. и соавт. был проведен мета-анализ публикаций за период 2008 - 2011 гг., в которых оценивалась эффективность комбинированных антиглаукомных препаратов, содержащих тимолол. Авторы проанализировали 913 публикаций (813 тезисов и 100 оригинальных статей), из которых была отобрана 41 работа из США, Европы, Канады, Латинской Америки, Австралии, Израиля, Турции, Сингапура и Тайваня, выполненная в рамках рандомизированных исследований [161]. При сравнении гипотензивной эффективности ФК латанопрост+тимолол, травопрост+тимолол, дорзоламид+тимолол было установлено, что первая и вторая лучше понижают уровень ВГД в течение суток, чем третья (на 3,8 и 2,3 мм рт.ст.;  $p < 0,011$  и  $p < 0,001$ , соответственно), и при этом сопоставимы между собой ( $p > 0,05$ ).

Попытки применения любой монотерапии у больных с **далеко зашедшей стадией** глаукомы все еще встречаются, но, как мы понимаем, они заранее обречены на провал. К счастью, в последнее время подобная тактика используется не столь часто.

### **Основные подходы к лечению глаукомы, практикуемые в мире (по результатам анализа публикаций в глаукомных путеводителях)**

Традиционный и зарекомендовавший себя в широкой клинической практике последовательный алгоритм лечения глаукомы представлен в большинстве глаукомных руководств по всему миру.

Европейское глаукомное руководство рекомендует начинать лечение с монотерапии препаратами первого выбора [9]. Если на фоне проводимой терапии удается достичь целевого давления и отмечается хорошая пере-

носимость, то такое лечение следует продолжать при условии постоянного динамического контроля поля зрения, диска зрительного нерва, офтальмотонуса и качества жизни пациента. Отсутствие достаточного контроля уровня ВГД, равно как и плохая переносимость монотерапии, являются поводом для её смены или включения в схему лечения лазерных манипуляций. Следующий этап - добавление второго препарата (предпочтение отдается комбинированной терапии). Недостаточная гипотензивная эффективность требует смены аддитивного препарата и/или использование более агрессивных стратегий лечения, в т.ч. хирургических вмешательств.

Схожий алгоритм можно встретить в Азиатско-Тихоокеанском глаукомном путеводителе [162]. Аналогичный подход описан у японских коллег [163]. Безусловным для всех публикаций является упоминание о необходимости индивидуализированного подхода с учетом особенностей как самого пациента, так и характера глаукомного процесса (тип, стадия и пр.). В Японском глаукомном руководстве подробно перечислены факторы, которые следует учитывать при определении уровня «целевого давления». Среди них: стадия глаукомы, исходный уровень ВГД, возраст и прогнозируемая продолжительность жизни, состояние парного глаза, история заболевания, другие факторы риска. В качестве препаратов первого выбора упоминаются аналоги простагландинов и бета-адреноблокаторы.

Одним из немногих изданий, где четко обозначен критерий эффективности стартовой терапии, является глаукомное руководство финских офтальмологов [164]. Согласно ему, необходимо снижать уровень ВГД по меньшей мере на 25% от исходного уровня, а при наличии далеко зашедших стадий, агрессивного течения глаукомы, некоторых факторов риска эта цифра должна быть еще больше. В качестве стартовой стратегии лечения предлагается выбирать между местными гипотензивными средствами (ПГ, ББ) и лазерной трабекулопластикой. Хирургия используется только при неэффективности этих методов, вид хирургического лечения должен определять хирург.

Любопытным моментом в глаукомном руководстве из Индии следует считать упоминание стратегии «one eye therapeutic trial», подразумевающей при двустороннем процессе начинать лечение с «худшего» глаза с целью оценки эффективности и безопасности выбранного гипотензивного средства. Среди предлагаемых препаратов для стартовой терапии отмечается приоритет аналогов простагландинов с акцентом на бесконсервантных представителей этой группы [165].

В руководстве Международного Совета по офтальмологии (International Council of Ophthalmology) предлагается схема лечения в зависимости от стадии глаукомного процесса. При начальной глаукоме предполагаемая степень снижения уровня ВГД должна быть не менее 25% от исходного и включать в себя медикаментозное лечение или лазерную трабекулопластику. Более продвинутые стадии предполагают снижение давления на 25 - 50% на фоне либо медикаментозной терапии, либо лазерной трабекулопластики, либо трабекулэктомии с митомизином С или дренажной хирургии. Не исключается проведение лазерной или криоциклокоагуляции. Особый акцент в руководстве делается на комплаенс и экономическую

составляющую - при невозможности по этим двум причинам использовать медикаментозную гипотензивную терапию предлагается в качестве стартового лечения использовать лазерную трабекулопластику [166].

Глаукомное руководство Американской Академии офтальмологии не столь категорично в выборе стартового метода лечения, предлагая учитывать многообразие исходных факторов и определять стратегию лечения совместно с пациентом с учетом его возраста, предпочтений, общего состояния, стоимости выбранного лечения и тяжести заболевания [18].

В целом, анализ многочисленных мировых изданий, посвященных вопросам лечения глаукомы позволяет сделать ряд выводов. Для всех без исключения руководств характерен сугубо научный подход, основанный на принципах доказательной медицины. Многие руководства (преимущественно европейские и азиатские страны) используют рекомендации по ступенчатому лечению глаукомы, начиная с менее инвазивных и агрессивных методов. Ключевым моментом в определении необходимой степени снижения офтальмотонуса является «давление цели», однако отсутствие четких алгоритмов его определения ставит дополнительные вопросы в части оценки эффективности выбранной тактики лечения. Если говорить о конкретных рекомендациях, то наиболее часто в глаукомных путеводителях встречаются рекомендации по относительно (в процентах от исходного) снижению уровня ВГД. В качестве минимального значения как правило фигурирует цифра 20%. Хирургическое лечение либо не называется в качестве возможной стартовой стратегии, либо упоминается наряду с другими методами (медикаментозное, лазерное) с упоминанием о возможных рисках и осложнениях. В части изданий особое внимание уделяется вопросам стоимости лечения, которое, по мнению авторов, может существенно повлиять на выбор врача и пациента.

### **Принципы и целесообразность применения «ступенчатого» подхода в лечении пациентов с разными стадиями глаукомы**

Метод «ступенчатого» подхода (метод Фрейзера, 1969) относится к методам структурно-функционального исследования объектов (субъектов), и в силу своего определения может быть использован, в том числе и при построении модели лечения больных с глаукомой. Цель этого метода - облегчить поиск идей и решений для разрешения поставленных задач.

Метод «ступенчатого» подхода предполагает последовательное изложение одного вопроса за другим и рассчитан на раскрытие проблемы, когда повествование осуществляется как бы «ступенями» - от одной идеи к другой. При этом каждая из них, будучи обоснованной самостоятельно, служит исходным пунктом для разъяснения последующей, а в конечном счете изложение сводится к раскрытию той главной идеи, которая определила цель дискуссии [167, 168].

Внутри метода заложено 7 «ступеней», сгруппированных в 3 группы. К первой «ступени» (сбор информации) относятся: определение конечных целей; выяснение причин; определение признаков; определение препятствий и поиск средств для преодоления препятствий. Ко второй - построение модели задачи и к третьей - проверка пра-

вильности решения [169]. Использование «ступенчатых» подходов в медицине не ново. В частности, такие подходы применяются при лечении бронхиальной астмы, выделяя 4 «ступени», где 4-я «ступень» - соответствует тяжелой степени заболевания, а 1-я - легкой. По мнению авторов такой подход к терапии астмы рекомендуется в связи с большим разнообразием тяжести течения заболевания у различных людей и у одного и того же пациента в разные временные периоды. Цель подобного подхода - достижение контроля над заболеванием с применением наименьшего, но достаточного количества препаратов (режимов). Количество и частота приема лекарственных средств (режимов) увеличиваются («ступень» вверх), если течение астмы ухудшается, и уменьшается («ступень» вниз), если течение астмы хорошо контролируется. Ступенчатый подход также предполагает необходимость избегать или контролировать триггеры на каждой ступени [170].

Также длительное время в качестве основной тактики стартового лечения артериальной гипертензии рекомендовали «ступенчатую» терапию в зависимости от уровня артериального давления: назначение минимальной дозы одного препарата (дифференцированная монотерапия) с последующим ее увеличением, а затем поочередным добавлением компонентов до достижения желаемого эффекта [171, 172]. Однако позже эта теория эволюционировала: было высказано мнение о целесообразности использования отдельных классов антигипертензивных препаратов, в зависимости от клинической ситуации у конкретного пациента, но тем не менее с учетом суммарного сердечно-сосудистого риска [173].

Применительно к лечению глаукомы достаточно давно дискутируется вопрос о необходимости адекватного (разумного, рационального, целесообразного и др.) «старта» лечения, с учетом разных факторов риска (например, возраст пациента, исходный уровень ВГД, стадия болезни на момент обнаружения, форма ПОУГ, наличие прямых родственников больных глаукомой и др.) и его регулярном контроле с комбинированием и варьированием назначениями лекарственных средств в частности, и режимов - в общем.

Вместе с тем, современный алгоритм практически исключает возможность «старта» лечения с использованием комбинированных форм препаратов и хирургии. В подавляющем большинстве случаев лечение начинают с монотерапии, причем у пациента с любой стадией болезни, что подразумевает последовательное усиление режимов. Нужно ли говорить, что старт лечения для больного с впервые выявленной начальной глаукомой и уровнем ВГД 28 мм рт.ст. должен отличаться от лечения пациента с впервые выявленной ПОУГ на далеко зашедшей стадии? Очевидно, что адекватные «стартовые» подходы должны быть разными у разных категорий пациентов.

### **Рекомендации по применению «ступенчатого» подхода в выборе режимов лечения больных с впервые выявленными разными стадиями глаукомы**

Приведенные в рамках этого обзора аргументы послужили материалом для собственных рекомендаций по выбору стартовых «ступенчатых» режимов лечения у разных групп больных с ПОУГ (Рис. 4).



Рис. 4. Рекомендации по использованию разных режимов лечения в зависимости от стадии заболевания.

Примечание: I, II, III - стадии глаукомы, ПГ - аналоги простагландинов, ББ - бета-адреноблокаторы, ИКА -ингибиторы карбоангидразы, АМ - α2-адреномиметики; MIGS - microinvasive glaucoma surgery, микроинвазивная хирургия глаукомы (направление, объединяющее разные методы «щадящей» хирургии); МПМТ - максимально переносимая медикаментозная терапия; АЛТ/СЛТ - аргонлазерная- и селективная трабекулопластика, НГСЭ - непроникающая глубокая склерэктомия; ДГП - десцеметогониопунктура; СТЭ - синустрабекулэктомия; анти-VEGF - vascular endothelial growth factor, моноклональные антитела, которые селективно связываются с VEGF, блокируя его действие; дренажная хирургия - направление в хирургическом лечении, посредством использования специальных устройств, позволяющих наладить связь между передней камерой глаза и субтенонновым пространством глаза и препятствующих процессам пролиферации, комбинация методик - подразумевает одновременное применение нескольких направлений в лечении, например лазерное лечение дополняется назначением антиглаукомных инстилляционных препаратов, или оперативное лечение, которое не привело к достоверному понижению уровня ВГД дополняется назначением разных лекарственных препаратов.

Fig. 4. Recommendations for the use of different treatment regimens depending on the stage of the disease.

Notes: I, II, III - glaucoma stages, ПГ - prostaglandin analogues, ББ-beta-blockers, ИКА-carbonic anhydrase inhibitors, АМ-α2-adrenergic agonists; MIGS - microinvasive glaucoma surgery; МПМТ - maximum tolerated medical therapy; АЛТ/СЛТ - argon laser- and selective trabeculoplasty, НГСЭ - non-penetrating deep sclerectomy; ДГП - descemetogoniopuncture; СТЭ - sinus-trabeculectomy (deep sclerectomy); анти-VEGF - vascular endothelial growth factor, monoclonal antibodies that selectively bind to VEGF, blocking its action; дренажная хирургия - drainage surgery with the use of different devices; комбинация методик - combined method, simultaneous application of several directions in treatment (e.g. laser surgery + antiglaucoma medicines, or surgery with additional medical treatment).

Таким образом, при обнаружении впервые выявленной начальной стадии глаукомы должны применяться аналоги простагландинов; развитую стадию болезни следует начинать лечить с использованием комбинированных антиглаукомных препаратов, с дальнейшим переходом к более радикальным режимам; при впервые обнаруженной далеко зашедшей стадии глаукомы использование терапевтических подходов ограничено доказанными возможностями и временем применения, а это значит, что лазерное и хирургическое лечения должны иметь приоритеты у таких больных.

Мы отдаем себе отчет, что абсолютно все больные

с глаукомой получали, получают и будут получать гипотензивную антиглаукомную инстилляционную терапию, даже если в данный момент уровень ВГД компенсирован после успешно выполненной операции. Таким образом, назначение антиглаукомных препаратов лишь вопрос времени. Но нам также хорошо известно, что длительное назначение таких лекарственных средств приводит к изменению глазной поверхности у больных с глаукомой, что прямо влияет в дальнейшем на исходы хирургического лечения [174 - 177].

Именно поэтому, имеет смысл обратиться к следующей стратегической схеме лечения больных с глаукомой (Рис. 5).





Рис. 5. Адаптировано из оригинального источника

[http://www.network.ellex.com/wp-content/uploads/sites/9/Whitepaper-MIGSANDMEDS-ELECTRONIC1.pdf??ajs\\_event=CLICK&ajs\\_prop\\_messageName](http://www.network.ellex.com/wp-content/uploads/sites/9/Whitepaper-MIGSANDMEDS-ELECTRONIC1.pdf??ajs_event=CLICK&ajs_prop_messageName) с внесением собственных изменений: Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Петров С.Ю., Ловпаче Дж.Н., Лоскутов И.А., Кумар В., 2017 (с). Примечание: АЛПТ/СЛТ - аргонлазерная- и селективная трабекулопластика; НГСЭ - непроникающая глубокая склерэктомия; СТЭ - синустрабекулектomia; ЛЦК - лазерная циклокоагуляция.

Fig. 5. Adapted from the original source

[http://www.network.ellex.com/wp-content/uploads/sites/9/Whitepaper-MIGSANDMEDS-ELECTRONIC-1.pdf??ajs\\_event=CLICK&ajs\\_prop\\_messageName](http://www.network.ellex.com/wp-content/uploads/sites/9/Whitepaper-MIGSANDMEDS-ELECTRONIC-1.pdf??ajs_event=CLICK&ajs_prop_messageName) with own changes: Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Petrov S.Yu., Lovpache Dz.N., Loskutov I.A., Kumar V., 2017 (c). Note: АЛПТ/СЛТ - argon laser- and selective trabeculoplasty; НГСЭ - non-penetrating deep sclerectomy; СТЭ - sinus-trabeculectomy (deep sclerectomy); ЛЦК - laser cyclophotocoagulation.

## Заключение

Значительное количество больных с ПОУГ и число инвалидов вследствие глаукомы не уменьшается с годами. Причин этого более чем достаточно. Во-первых, отсутствие действующей Федеральной программы по борьбе с глаукомой (по состоянию на момент написания обзора, январь-март 2018 года). В частности, отсутствует ясная преемственность в лечении и понятная система диспансеризации. Во-вторых, до сих пор используется недостаточно эффективная система диагностики, что связано с отсутствием достаточного числа образцов современной техники и квалифицированного персонала. В результате этого мы получаем огромное количество запущенных случаев заболевания, лечение которых возможно лишь хирургическим путем, что также не является решением проблемы. Вместе с тем, указанные выше недостатки не могут быть решены за короткий промежуток времени. Таким образом, остается разобраться с нерешительностью, а порой и отсутствием базовых знаний в области выбора корректных «стартовых» режимов лечения разных групп больных. Наконец, объяснение «эпидемии глаукомы» кроется и в отсутствии возможности (или нежелании) применения индивидуальных (персона-

лизированных) подходов в лечении таких пациентов и непринятии во внимание индивидуальных факторов риска.

Данные приведенных в обзоре клинико-эпидемиологических исследований и установленной гипотензивной эффективности разных режимов лечения убедительно доказывают целесообразность использования оптимальных схем «стартового» лечения. К сожалению, использование у больных с глаукомой на «старте» лечения одинаковых подходов, подразумевающих выбор монотерапии и ее коррекцию в зависимости от уровня компенсации офтальмотонуса, уже не в полной мере укладывается в современную стратегию лечения. Конечно, диапазон необходимого понижения уровня ВГД для каждой стадии и каждого конкретного пациента сугубо индивидуален. Именно поэтому, указанный выше подход не вполне оправдан. Он также требует коррекции вследствие недостаточной эффективности монотерапии, невозможности достижения «целевых» показателей уровня ВГД, которые изменяются в зависимости от стадии болезни, диагностированной в начале лечения и в динамике наблюдения, а также вследствие прогнозируемых сроков нарушения толерантности к действующему веществу. Также к сожалению, традиционная схема лечения уже давно



не учитывает возможность плановой замены препаратов в случае, если достигнута компенсация офтальмотонуса и стабилизация ГОН. В этом смысле, дифференцированные («ступенчатые») подходы, включающие выбор монотерапии с использованием АПГ на «старте» лечения у больных с впервые выявленной начальной стадией глаукомы, обязательное использования комбинаций (лучше - фиксированных) у пациентов с развитой стадией болезни и минимум тройная терапия с прогнозируемым переходом к быстрому хирургическому лечению у больных с далеко зашедшей стадией - это еще один рациональный вариант использования ограниченного количества ресурсов, при помощи которых мы сможем достигнуть оптимального результата.

### Литература:

1. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015; 456. [National glaucoma guideline for practitioners. Moscow, GEOTAR-Media 2015; 456 (in Russ.).]
2. Нестеров АП. Глаукома М.: Медицина 1995; 256. [Nesterov AP. Glaucoma Moscow: Medicine, 1995; 256 (in Russ.).]
3. Нестеров АП, Егоров ЕА. О патогенезе глаукоматозной атрофии зрительного нерва. Офтальмологический журнал 1979; 7:419-422. [Nesterov AP, Egorov EA. About the pathogenesis of glaucomatous optic nerve atrophy. Ophthalmology J (USSR) 1979; 7:419-422 (in Russ.).]
4. Нестеров АП. Глаукомная оптическая нейропатия. Вестник офтальмологии 1999; 4:3-6. [Nesterov AP. Glaucomatous optic neuropathy. Vestnik Ophthalmology 1999; 4:3-6 (in Russ.).]
5. Realini T, Barber L, Burton D. Frequency of asymmetric intraocular pressure fluctuations among patients with and without glaucoma. Ophthalmology 2002; 109, 7:1367-1371.
6. Varma R, Hwang L-J, Grunden JW, Bean GW. Am J Ophthalmol 2008; 145, 2:336-42.
7. Фокин ВП, Балалин СВ, Борискина ЛН. Толерантность и интолерантность зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме. Волгоград 2016; 208. [Fokin VP, Balalin SV, Boriskina LN. Tolerance and intolerance of the optic nerve in primary open angle glaucoma. Volgograd 2016; 208 (in Russ.).]
8. Водовозов АМ. Толерантное и интолерантное внутриглазное давление при глаукоме. Волгоград 1991; 160. [Vodovozov AM. Tolerant and intolerant intraocular pressure in glaucoma. Volgograd 1991; 160 (in Russ.).]
9. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3: Treatment principles and options. Br J Ophthalmol 2017; 101, 6:130-195.
10. Алексеев ВН, Егоров ЕА, Мартынова ЕБ. О распределении уровней внутриглазного давления в нормальной популяции. Клиническая офтальмология 2001; 2, 2:38-40. [Alexeev VN, Egorov EA, Martynova EB. Intraocular pressure levels distribution in normal population. Clinical Ophthalmology 2001; 2, 2:38-40 (in Russ.).]
11. Hiller R, Podgor MJ, Sperduto RD et al. High intraocular pressure and survival: the Framingham Studies. Am J Ophthalmol 1999; 128, 4:440-445.
12. Aptel F, Weinreb RN, Chiquet C, Mansouri K. 24-h monitoring devices and nyctohemeral rhythms of intraocular pressure. Prog Retin Eye Res 2016; 55:108-148.
13. Алексеев ВН, Литвин ИБ. Толщина роговицы как фактор риска развития первичной открытоугольной глаукомы РМЖ. Клиническая офтальмология 2009; 10, 3:86-88. [Alexeev VN, Litvin IB. Corneal thickness as a risk factor of development of primary open-angle glaucoma. RMJ Clinical Ophthalmology 2009; 10, 3:86-88 (in Russ.).]
14. Алексеев ВВ. Оценка влияния параметров роговой оболочки на результаты тонометрии в здоровой популяции. РМЖ. Клиническая офтальмология 2008; 4:128-130. [Alexseev VV. Evaluation of influence of corneal parameters on tonometric results in normal subjects. RMJ Clinical Ophthalmol 2008; 4:128-130 (in Russ.).]
15. Аветисов СЭ, Бубнова ИА, Антонов АА. Вариабельность биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза в здоровой популяции. Вестник офтальмологии 2015; 131, 5:20-25. [Avetisov SE, Bubnova IA, Antonov AA. Variability in biomechanical properties of the fibrous tunic of the eye in a healthy population. Vestnik Ophthalmology 2015; 131, 5:20-25(in Russ.).]
16. Куроедов АВ, Городничий ВВ. Центральная толщина роговицы как фактор риска прогрессирования первичной глаукомы. Глаукома 2008; 4:20-28. [Kuroyedov AV, Gorodnichiy VV. Central corneal thickness as a risk factor for glaucoma progression. Glaucoma 2008; 4:20-28 (in Russ.).]
17. Водовозов АМ, Борискина ЛН. Значение индекса интолерантности в определении прогноза глаукомы. Офтальмолог журн 1985; 1:36-39 [Vodovozov AM, Boriskina LN. Importance of intolerance index in glaucoma prognosis. Ophthalmol J 1985; 1:36-39 (in Russ)].
18. Prum BE, Rosenberg LF, Gedde SJ et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern® Guidelines. Ophthalmology 2016; 123, 1:41-111.
19. World Glaucoma Association Consensus Statement: Intraocular Pressure. The Netherlands: Kluger; 2007; 226.
20. Jampel HD. Target pressure in glaucoma therapy. J Glaucoma 1997; 6, 2:133-138.
21. Балалин СВ, Фокин ВП. Факторы риска и толерантное внутриглазное давление при первичной открытоугольной глаукоме. Вестник ОГУ 2013; 153, 4:32-35. [Balalin SV, Fokin VP. Risk factors and tolerant intraocular pressure in primary open angle glaucoma. Vestnik OGU 2013; 153, 4:32-35 (in Russ)].
22. Martínez A, Sánchez M. Effects of dorzolamide 2% added to timolol maleate 0.5% on intraocular pressure, retrobulbar blood flow, and the progression of visual field damage in patients with primary open-angle glaucoma: a single-center, 4-year, open-label study. Clin Ther 2008; 30, 6:1120-1134.
23. Martínez A, Sánchez-Salorio M. A comparison of the long-term effects of dorzolamide 2% and brinzolamide 1%, each added to timolol 0.5%, on retrobulbar hemodynamics and intraocular pressure in open-angle glaucoma patients. J Ocul Pharm Ther 2009; 25, 3:239-248.
24. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS et al. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. Am J Ophthalmol 2011; 151, 4:671-681.
25. Алексеев ВН, Козлова НВ. Применение ретиналамина у больных с первичной открытоугольной глаукомой. Глаукома Журнал НИИ ГБ РАМН 2013; 1:49-52. [Alexeev VN, Kozlova NV. Retinalamin application in patients with primary open-angle glaucoma. Glaucoma Journal NII GB RAMN 2013; 1:49-52 (in Russ.).]
26. Егоров ЕА, Брежнев АЮ, Егоров АЕ. Нейропротекция при глаукоме: современные возможности и перспективы. РМЖ Клиническая офтальмология 2014; 14, 2:108-112. [Egorov EA, Brezhnev AYU, Egorov AE. Neuroprotection in glaucoma: current opportunities and future prospects. Literature review. RMJ Clinical Ophthalmology 2014; 14, 2:108-112 (in Russ.).]
27. Егоров ЕА, Алексеев ВН. Патогенез и лечение первичной открытоугольной глаукомы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа 2017; 224. [Egorov EA, Alexeev VN. Pathogenesis and treatment of primary open angle glaucoma: guideline for practitioners. Moscow, GEOTAR-Media 2017; 224 (in Russ.).]
28. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2002; 120:701-713.
29. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N et al. European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group Results of the European Glaucoma Prevention Study. Ophthalmology 2005; 112, 3:366-75.
30. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol 2002; 120, 10:1268-1279.

31. Leske MC, Heijl A, Hussein M et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121, 1:48-56.
32. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW et al.: Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001; 108, 11:1943-1953.
33. Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR et al. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology* 2009; 116, 2:200-207.
34. AGIS Investigators: The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000; 130, 4:429-440.
35. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology* 2008; 115, 7:1123-1129.
36. Coleman AL, Miglior S. Risk factors for glaucoma onset and progression. *Surv Ophthalmol* 2008; 53(Suppl.1):3-10.
37. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004; 9, 111:1627-1635.
38. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ et al. Tube versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol* 2012; 153, 5:789-803.
39. Tran DH, Souza C, Ang MJ et al. Comparison of long-term surgical success of Ahmed Valve implant versus trabeculectomy in open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2009; 93, 11:1504-1509.
40. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120, 6:701-713.
41. Алексеев ВН, Мартынова ЕБ, Левко МА. Подходы к определению целевого давления и его достижение комбинированным препаратом фотил. *Клиническая офтальмология* 2006; 1:28-31. [Alexeev VN, Martynova EB, Levko MA. Approaches to determination of target IOP-level and its achievement by the combined preparation fofil. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2006; 1:28-31 (In Russ.)].
42. Laplace O, Bron A, Nordmann JP. Management of ocular hypertension and chronic open-angle glaucoma by French ophthalmologists: the role of target intraocular pressure. *J Fr Ophtalmol* 2006; 29, 4:353-358.
43. Vorwerk C, Thelen U, Buchholz P, Kimmich F. Treatment of glaucoma patients with insufficient intraocular pressure control: a survey of German ophthalmologists in private practice. *Curr Med Res Opin* 2008; 24, 5:1295-1301.
44. Флетчер Р, Флечер С, Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. М.: «МедиаСфера», 1998; 346. [Fletcher R, Flecher S, Vagner E. *Clinical Epidemiology*. Moscow 1998; 346 (in Russ.)].
45. Руководство по глазным болезням под ред. Самойлова АЯ. М.: Медгиз, 1960:649. [Guideline for eye diseases ed. Samoylov AY. Moscow 1960; 649 (in Russ.)].
46. Собянин НА, Максимов АГ, Гаврилова ТВ. Методика оценки длительности болезненности на примере заболеваний глаукомой. *Военно-Медицинский журнал* 2007; 328, 2:62-63. [Sobianin NA, Maximov AG, Gavrilova TV. The methodology of assessing morbidity duration on the example of glaucoma. *J Military-Medical* 2007; 328, 2:62-63 (In Russ.)].
47. Broman AT, Quigley HA, West SK et al. Estimating the rate of progressive visual field damage in those with open-angle glaucoma, from cross-sectional data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49, 1:66-76.
48. Авдеев РВ, Александров АС, Басинский АС и др. Многоцентровое исследование по определению структурно-функционального статуса зрительного анализатора при одновременном наличии в глазу глаукомы и возрастной макулярной дегенерации с выявлением их корреляционных связей и степени взаимного влияния // *Офтальмология Восточная Европа* 2013; 4:15-25. [Avdeev RV, Aleksandrov AS, Basinskii AS et al. Multicentre study of morphofunctional status of visual analyzer in simultaneous presence in eye glaucoma and age-related macular degeneration with determination of correlations and connections. *Ophthalmol East Europe* 2013; 4:15-25 (In Russ.)].
49. Авдеев РВ, Александров АС, Бакунина НА и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2014; 13, 2:60-69. [Avdeev RV, Alexandrov AS, Bakunina NA et al. Prediction of the disease duration and the age of patients with different stages of primary open-angle glaucoma. *National J Glaucoma* 2014; 13, 2:60-69 (In Russ.)].
50. Куроедов АВ, Абышева ЛД, Авдеев РВ и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с продвинутой стадией первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). *Российский офтальмологический журнал* 2015; 8, 3:10-22. [Kuroedov AV, Abyшева LD, Avdeev RV et al. The cost-effectiveness ratio study during local hypotensive therapy in patients with advanced primary open angle glaucoma (multicenter study). *Russian Ophthalmology J* 2015; 8, 3:10-22 (In Russ.)].
51. Абышева ЛД, Авдеев РВ, Александров АС и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутой стадией первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. *Офтальмологические ведомости*. 2015; 8, 1:43-60. [Abyшева LD, Avdeev RV, Alexandrov AS et al. Multicenter study of IOP level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Ophthalmology Vedomosti* 2015; 8, 1:43-60 (In Russ.)].
52. Абышева ЛД, Авдеев РВ, Александров АС и др. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2015; 16, 3:111-123. [Abyшева LD, Avdeev RV, Aleksandrov AS et al. Optimum upper level of IOP in patients with advanced primary open angle glaucoma in terms of evidence-based medicine. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2015; 8, 3:111-123 (In Russ.)].
53. Абышева ЛД, Александров АС, Арапиев МУ и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15, 2:19-35. [Abyшева LD, Aleksandrov AS, Arapiev MU. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *National J Glaucoma* 2016; 15, 2:19-35 (In Russ.)].
54. Абышева ЛД, Авдеев РВ, Александров АС и др. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *РМЖ Клиническая офтальмология* 2017; 18, 2:74-82. [Abyшева LD, Avdeev RV, Alexandrov AS et al. Influence of topical glaucoma hypotensive therapy on the development and progression of dry eye syndrome. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2017; 18, 2:74-82 (In Russ.)].
55. Авдеев РВ, Александров АС, Арапиев МУ и др. Подозрение и начальная стадия глаукомы: дифференциально-диагностические критерии. *Российский офтальмологический журнал* 2017; 10, 4:5-15. [Avdeev RV, Alexandrov AS, Arapiev MU et al. Suspected glaucoma and early stage glaucoma: differential diagnostic criteria. *Russian Ophthalmology J* 2017; 10, 4:5-15 (In Russ.)].
56. Авдеев РВ, Александров АС, Бакунина НА и др. Сопоставление режимов лечения больных с первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 1. Состояние показателей офтальмотонуса. *Национальный журнал глаукома* 2018; 17, 1:14-28. [Avdeev RV, Alexandrov AS, Bakunina NA et al. Comparison of treatment regimens for patients with primary open-angle glaucoma with signs of disease progression. Part 1. IOP levels. *National J Glaucoma* 2016; 2018; 17, 1:14-28 (In Russ.)].
57. Чернявский ГД, Супрун АВ, Федорова СМ и соавт. Результаты длительного наблюдения за больными с начальной стадией

- первичной глаукомы. Вестник офтальмологии 1980; 6:8-11. [Chernyavsky GD, Suprun AV, Fedorova SM et al. Results of long-term duration for patients with early stage of primary glaucoma. Vestnik Ophthalmology (USSR) 1980; 6:8-11 (in Russ.).]
58. Ермакова ВН, Кондэ ЛА, Давыдова НГ. Опыт длительного применения клофелина в терапии глаукомы. Вестник офтальмологии 1991; 2:12-15. [Ermakova VN, Konde LA, Davydova NG Long-term results clopheline in glaucoma therapy. Vestnik Ophthalmology 1991; 2:12-15 (In Russ.).]
  59. Watson PG, Barnett MF, Parker V, Haybittle J. A 7 year prospective comparative study of three topical beta blockers in the management of primary open angle glaucoma. Br J Ophthalmol 2001; 85, 8:962-968.
  60. Листопадова НА, Тугуши ОА, Агалакова ЛС и др. Анализ эффективности длительной монотерапии бета-блокаторами и дополнительной терапии простагландинами при первичной открытоугольной глаукоме. Глаукома 2008; 7, 4:17-19. [Listopadova NA, Tugushi OA, Agalakova et al. Analysis of the effectiveness of long-term monotherapy with the beta-blockers and adjunctive therapy with prostaglandins in primary open-angle glaucoma. Glaucoma 2008; 7, 4:17-19 (in Russ.).]
  61. Alm A, Schoenfelder J, McDermott J. A 5-year, multicenter, open-label, safety study of adjunctive latanoprost therapy for glaucoma. Arch Ophthalmol 2004; 122, 7:957-965.
  62. Alm A, Grunden JW, Kwok KK. Five-year, multicenter safety study of fixed-combination latanoprost/timolol (Xalacom) for open-angle glaucoma and ocular hypertension. J Glaucoma 2011; 20, 4:215-222.
  63. Козлова ЛП, Спорова НА, Леонов СА и соавт. Факторы, влияющие на переход I стадии открытоугольной глаукомы в последующие. Вестник офтальмологии 1981; 5:16-19. [Kozlova LP, Sporova NA, Leonov SA et al. Factors affecting the transition I stage of open angle glaucoma in future. Vestnik Ophthalmology (USSR) 1981; 5:16-19 (In Russ.).]
  64. Козлова ЛП, Спорова НА, Леонов СА. Характеристика течения I стадии открытоугольной глаукомы. Вестник офтальмологии 1983; 2:14-17. [Kozlova LP, Sporova NA, Leonov SA et al. Characteristics of current I stage of open-angle glaucoma. Vestnik Ophthalmology (USSR) 1983; 2:14-17 (In Russ.).]
  65. Егоров ЕА, Куроедов АВ. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1). РМЖ. Клиническая офтальмология 2011; 3:97-100. [Egorov EA, Kuroyedov AV. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 1). RMJ Clinical Ophthalmology 2011; 3:97-100 (in Russ.).]
  66. Нероев ВВ, Киселева ОА, Бессмертный АМ. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал 2013; 6, 3:4-7. [Neroev VV, Kiseleva OA, Bessmertny AM. The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. Russian Ophthalmology J 2013; 6, 3:4-7 (In Russ.).]
  67. Pamborg P. How clinical trial results are changing our thinking about target pressures. Curr Opin Ophthalmol 2002; 13, 2:85-88.
  68. Нестеров АП. Глаукома М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008; 360. [Nesterov AP. Glaucoma. Moscow: Medical informational agency 2008; 360 (in Russ.).]
  69. Шевелева ЛН, Леонова АГ. Сроки развития глаукоматозной экскавации диска зрительного нерва и связь их с различными факторами. Труды Казахского НИИ ГБ 1968; 1:195-204. [Sheveleva LN, Leonova AG. Terms of development of glaucomatous excavation of the optic nerve disc and their connection with various factors. Scientific works of The Kazakh Research Institute of Eye Diseases 1968; 1:195-204 (in Russ.).]
  70. Van der Valk R, Webers SAB, Schouten JSAG et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ophthalmology 2005; 112, 7:1177-1185.
  71. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Рук. для практикующих врачей / под общ. ред. ЕА Егорова. М.: «Литтерра» 2004; 954. [Rational pharmacotherapy in ophthalmology: A Guide for Practitioners / edit. EA Egorov. Moscow: Litterra 2004; 954 (in Russ.).]
  72. Куроедов АВ. Агрессия против прогрессии: как мы понимаем эффективность комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы). РМЖ Клиническая офтальмология 2008; 4:143-146. [Kuroyedov AV. Aggression against progression: how we understand efficiency of combined antiglaucoma drugs (literary review). RMJ Clinical Ophthalmology 2008; 4:143-146 (in Russ.).]
  73. Петров СЮ, Сафонова ДМ. Ингибиторы Rho-киназы - новые препараты местной гипотензивной терапии глаукомы. Национальный журнал глаукома 2014; 13, 4:92-100. [Petrov SY, Safonova DM. Rho-kinase inhibitors - new topical hypotensive drugs in the glaucoma treatment. National J Glaucoma 2014; 13, 4:92-100 (In Russ.).]
  74. Weinreb RN, Ong T, Scassellatti Storzoloni B. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. Br J Ophthalmol 2015; 99, 6:738-745.
  75. Andrés-Guerrero V, García-Feijoo J, Konstas AG. Targeting Schlemm's Canal in the Medical Therapy of Glaucoma: Current and Future Considerations. Adv Ther 2017; 34, 5:1049-1069.
  76. Егоров ЕА, Алексеев ВН, Мартынова ЕБ и др. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. М, 2001; 118. [Egorov EA, Alekseev VN, Martynova EB et al. Pathogenic aspects of primary open-angle glaucoma treatment. M, 2001; 118 (in Russ.).]
  77. Bucci MG. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost monotherapy versus latanoprost or pilocarpine in combination with timolol: a randomized, observer-masked multicenter study in patients with open-angle glaucoma. Italian Latanoprost Study Group. J Glaucoma 1999; 8, 1:24-30.
  78. Казарян ЭЭ, Галоян НС. Сравнительный анализ диагностических алгоритмов лазерного сканирующего ретиномографа при открытоугольной глаукоме. Глаукома 2009; 1:32-35. [Kazaryan EE, Galoyan NS. Comparative analysis of diagnostic algorithms of laser scanning retinotomograph in open angle glaucoma. Glaucoma 2009; 1:32-35 (in Russ.).]
  79. Мамиконян ВР, Казарян ЭЭ, Смирнова ТВ. Клиническая оценка основных морфометрических показателей зрительного нерва в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Глаукома 2009; 2:32-34. [Mamikonyan VR, Kazaryan EE, Smirnova TV. Clinical evaluation of basic morphometric indexes of optic nerve in early diagnosis of primary open angle glaucoma. Glaucoma 2009; 2:32-34 (in Russ.).]
  80. Аветисов СЭ, Мамиконян ВР, Казарян ЭЭ и др. Результаты клинической оценки нового скринингового метода определения индивидуальной нормы внутриглазного давления. Вестник офтальмологии 2010; 126, 2:5-7. [Avetisov SE, Mamikonyan VR, Kazaryan EE et al. Results of clinical evaluation of new screening method of individual normal level of intraocular pressure evaluation. Vestnik Ophthalmology 2010; 126, 2:5-7 (in Russ.).]
  81. Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. Ophthalmic Surg 1995; 26, 3:233-236.
  82. Fechtner RD, Singh K. Maximal glaucoma therapy. J Glaucoma 2001; 10 (Supply 1):73-75.
  83. Neelakantan A, Vaishnav HD, Iyer SA, Sherwood MB. Is additional of a third or fourth antiglaucoma medication effective? J Glaucoma 2004; 13, 2:130-136.
  84. Sharma S, Trikha S, Perera SA, Aung T. Clinical effectiveness of brinzolamide 1%-brimonidine 0.2% fixed combination for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Clin Ophthalmol 2015; 24, 9:2201-2207.
  85. Holló G, Vuorinen J, Tuominen J et al. Fixed-dose combination of tafluprost and timolol in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: comparison with other fixed-combination products. Adv Ther 2014; 31, 9:932-944.



86. Lewis RA, Levy B, Ramirez N et al. Fixed-dose combination of AR-13324 and latanoprost: a double-masked, 28-day, randomised, controlled study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2016; 100, 3:339-344.
87. García-López A, Paczka JA, Jiménez-Román J, Hartleben C. Efficacy and tolerability of fixed-combination bimatoprost/timolol versus fixed-combination dorzolamide/brimonidine/timolol in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a multicenter, prospective, crossover study. *BMC Ophthalmology* 2014; 19:161-172.
88. Hartleben C, Parra JC, Batoosingh A et al. A Masked, Randomized, phase 3 comparison of triple fixed-combination bimatoprost/brimonidine/timolol versus fixed-combination brimonidine/timolol for lowering intraocular pressure. *Hindawi J Ophthalmol* 2017; 9:1-9.
89. Schulzer M. Intraocular pressure reduction in normal-tension glaucoma patients. The Normal Tension Glaucoma Study Group. *Ophthalmology* 1992; 99, 9:1468-1470.
90. Greve EL, Rulo AH, Drance SM et al. Reduced intraocular pressure and increased ocular perfusion pressure in normal tension glaucoma: a review of short-term studies with three dose regimens of latanoprost treatment. *Surv Ophthalmol* 1997; 41(Suppl 2):89-92.
91. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* 1998; 126, 4:487-497.
92. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* 1998; 126, 4:498-505.
93. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS et al. The Low-pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS) study design and baseline characteristics of enrolled patients. *Am J Ophthalmol* 2011; 151, 4:671-681.
94. McKibbin M, Menage MJ. The effect of once-daily latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma. *Eye (London)* 1999; 13(Pt.1):31-34.
95. Cheng JW, Cai JP, Wei RL. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology* 2009; 116, 7:1243-1249.
96. Fung AT, Reid SE, Jones MP et al. Meta-analysis of randomised controlled trials comparing latanoprost with brimonidine in the treatment of open-angle glaucoma, ocular hypertension or normal-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2007; 91, 1:62-68.
97. Ловпаче Дж Н. Опыт применения фиксированной комбинации Дорзопт-плюс у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы. Срок наблюдения 18 месяцев. Российский офтальмологический журнал 2014; 7, 1:69-72. [Lovpache DN. Using a fixed combination Dorsopt Plus in patients with various clinical forms of primary open angle glaucoma: the results of an 18-month follow-up. *Russian Ophthalmology J* 2014; 7, 1:69-72 (in Russ.).]
98. Kim TW, Kim M, Lee EJ et al. Intraocular pressure-lowering efficacy of dorzolamide/timolol fixed combination in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* 2014; 23, 5:329-332.
99. Igarashi R, Togano T, Sakaue Y et al. Effect on intraocular pressure of switching from latanoprost and travoprost monotherapy to timolol fixed combinations in patients with normal-tension glaucoma. *J Ophthalmol* 2014; 2014:720385.
100. Faridi UA, Saleh TA, Venkateswaran M et al. Comparative study of three prostaglandin analogues in the treatment of newly diagnosed cases of ocular hypertension, open-angle and normal tension glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2010 Oct; 38, 7:678-82.
101. Kim JM, Kim TW, Kim CY et al. Comparison of the intraocular pressure-lowering effect and safety of brimonidine/timolol fixed combination and 0.5% timolol in normal-tension glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol* 2016; 60, 1:20-26.
102. Kim M, Kim DM, Park KH. Intraocular pressure reduction with topical medications and progression of normal-tension glaucoma: a 12-year mean follow-up study. *Acta Ophthalmol* 2013; 91, 4:e270-275.
103. Komori S, Ishida K, Yamamoto T. Results of long-term monitoring of normal-tension glaucoma patients receiving medical therapy: results of an 18-year follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252, 12:1963-1970.
104. Hollo G, Konstas AGP. Exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma. *Publicomm Srl* 2015; 198.
105. Konstas AG, Hollo G, Astakhov YS et al. Factors associated with long-term progression or stability in exfoliation glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004; 122, 1:29-33.
106. Als E. Lens exfoliation and related problems in Iceland. *Nordic Counc Arct Med Res Rep* 1980; 26:48-53.
107. Katz L, Spaeth G, Cantor L et al. Reversible optic disc cupping and visual field improvement in adults with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989; 107, 5:485-92.
108. Blika S, Saunte E. Timolol maleate in the treatment of glaucoma simplex and glaucoma capsulare. A three-year follow up study. *Acta Ophthalmol* 1982; 60, 6:967-976.
109. Konstas AG, Mantziris DA, Cate EA et al. Effect of timolol on the diurnal intraocular pressure in exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1997; 115, 8:975-979.
110. Konstas AG, Lake S, Economou AI et al. 24-hour control with a latanoprost-timolol fixed combination vs timolol alone. *Arch Ophthalmol* 2006; 124, 11:1553-1557.
111. Konstas AG, Kozobolis VP, Tsironi S et al. Comparison of the 24-hour intraocular pressure-lowering effects of latanoprost and dorzolamide/timolol fixed combination after 2 and 6 months of treatment. *Ophthalmology* 2008; 115:99-103.
112. Konstas AG, Koliakos GG, Karabatsas CH et al. Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humour of patients with exfoliative glaucoma. *Exp Eye Res* 2006; 82, 2:319-322.
113. Konstas AG, Maltezos A, Bufidis T et al. Twenty-four hour control of intraocular pressure with dorzolamide and timolol maleate in exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Eye (Lond)* 2000; 14(Pt.1):73-77.
114. Parmaksiz S, Yüksel N, Karabas VL. A comparison of travoprost, latanoprost, and the fixed combination of dorzolamide and timolol in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2006; 6, 1:73-80.
115. Konstas AG, Mikropoulos DG, Embeslidis TA et al. 24-hour intraocular pressure control with evening-dosed travoprost/timolol, compared with latanoprost/timolol, fixed combinations in exfoliative glaucoma. *Eye (London)* 2010; 24, 10:1606-1613.
116. Konstas AG, Holló G, Mikropoulos D et al. Twenty-four hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2010; 94, 2:209-213.
117. Holló G, Ropo A. Intraocular pressure decrease with preservative-free fixed and unfixed combination of tafluprost and timolol in pseudoexfoliative glaucoma. *Curr Med Res Opin* 2015; 31, 1:13-16.
118. Тачиева ЕС. Влияние пилокарпина на офталмотонус здоровых, глаукомных глаз и глаукомных глаз с псевдоэкзофолиативным синдромом. РМЖ Клиническая офтальмология. 2004; 1:15-16. [Tachieva ES. The influens of pilocarpini on ophthalmotonus of healthy, glaucoma eyes and glaucoma eyes with XFS. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2004; 1:15-16 (in Russ.).]
119. Angelilli A, Ritch R, Krupin T et al. The International Collaborative Exfoliation Syndrome Treatment (ICEST) Study: Results. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50, 13:2474.
120. Niyadurupola N, Broadway DC. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma - a major review. *Clin Exp Ophthalmol* 2008; 36, 9:868-882.
121. Haynes WL, Johnson AT, Alward WL. Inhibition of exercise-induced pigment dispersion in a patient with the pigmentary dispersion syndrome. *Am J Ophthalmol* 1990; 109, 5:601-602.
122. Scheie HG, Cameron JD. Pigment dispersion syndrome: a clinical study. *Br J Ophthalmol* 1981; 65, 4:264-269.
123. Becker B, Shin DH, Cooper DG, Kass MA. The pigment dispersion syndrome. *Am J Ophthalmol* 1977; 83, 2:161-166.
124. Ritch R. Going forward to work backward. *Arch Ophthalmol* 1997; 115, 3:404-406.
125. Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M, Gallenga PE. A 12-month,



- randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in pigmentary glaucoma. *Ophthalmology* 1999; 106:550-555.
126. WGA Consensus. Medical treatment of glaucoma. Kugler Publications 2010; 309.
  127. Lindquist NG, Larsson BS, Stjernschantz J. Increased pigmentation of iridian melanocytes in primates induced by a prostaglandin analogue. *Eye Exp Res* 1999; 69:431-436.
  128. Grierson I, Jonsson M, Cracknell K. Latanoprost and pigmentation. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48:602-612.
  129. Куроедов АВ, Брежнев АЮ. Продолжительность гипотензивного действия антиглаукомных препаратов. *PMЖ Клиническая офтальмология* 2016; 17, 4:214-219. [Kuroyedov AV, Brezhnev AYU. The duration of the hypotensive action of anti-glaucoma medicines. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2016; 17, 4:214-219 (in Russ.).]
  130. Covert D, Robin AL. Adjunctive glaucoma therapy use associated with travoprost, bimatoprost, and latanoprost. *Curr Med Res Opin* 2006; 22, 5:971-976.
  131. Noecker RJ, Dirks MS, Choplin NT et al. Comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol* 2004; 137, 1:210-211.
  132. Куроедов АВ, Брежнев А, Александров АС. Как понизить уровень внутриглазного давления на 30% у пациентов с глаукомой (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2009; 330, 6:40-46. [Kuroyedov AV, Brezhnev AYU, Aleksandrov AS. Principles of reduction of ophthalmotonous pressure on 30% by the patients with glaucoma (Review of literature). *J Military-Medical* 2009; 330, 6:40-46 (in Russ.).]
  133. Scherer WJ. A retrospective review of non-responders to latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18, 3:287-291.
  134. Blica S, Saunte E. Timolol maleate in the treatment of glaucoma simplex and glaucoma capsulare. A three-year follow up study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1982; 60, 6:967-976.
  135. Kobelt G. Comparative data for all countries. In: Jönsson B, Kriegelstein G, eds. *Primary open-angle glaucoma. Differences in international treatment patterns and costs.* Oxford, England: ISIS Medical Media 1998; 116-126.
  136. Куроедов АВ, Крилицына ЕА, Сергеева ВМ, Городничий ВВ. Изменение структуры клинико-эпидемиологических показателей первичной открытоугольной глаукомы за 10 лет у пациентов, поступающих на оперативное лечение. *PMЖ Клиническая офтальмология* 2017; 18, 4:205-212. [Kuroyedov AV, Krinitsyna EA, Sergeeva VM, Gorodnichiy VV. Changes in the structure of clinical and epidemiological characteristics of primary open-angle glaucoma over 10 years in patients coming to surgical treatment. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2017; 18, 4:205-212 (in Russ.).]
  137. Inoue K, Okayama R, Higa R. Assessment of ocular hypotensive effect and safety 12 months after changing from an unfixed combination to a latanoprost 0.005% + timolol maleate 0.5% fixed combination. *Clin Ophthalmol* 2012; 6:607-612.
  138. Manni G, Denis P, Chew P et al. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2009; 18, 4:293-300.
  139. Schwenn O, Heckmann B, Guzy C, Miller PJ. Long-term effect of latanoprost/timolol fixed combination in patients with glaucoma or ocular hypertension: a prospective, observational, noninterventional study. *BMC Ophthalmology* 2010; 10:21-29.
  140. Апостолова АС. Наш опыт применения фиксированной комбинации травопроста 0,004% с тимололом малеатом 0,5% (ДуоТрав, Алкон) в лечении псевдоэкзофиативной глаукомы. *PMЖ Клиническая офтальмология* 2014; 14, 3:135-139. [Apostolova AS. Our experience of prescription of a fixed combination of travoprost 0.004% and timolol maleate 0.5% (DuoTrav, Alcon) in the treatment of pseudoexfoliative glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2014; 14, 3:135-139 (in Russ.).]
  141. Inoue K, Okayama R, Higa R, Tomita G. Efficacy and safety of switching to latanoprost 0.005%-timolol maleate 0.5% fixed-combination eyedrops from an unfixed combination for 36 months. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:1275-1279.
  142. Pajic B, Pajic-Eggspuehler B, Hafziger IO. Comparison of the effects of dorzolamide/timolol and latanoprost/timolol fixed combinations upon intraocular pressure and progression of visual field damage in primary open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin* 2010; 26, 9:2213-2219.
  143. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ et al. Treatment outcomes in the tube versus trabeculectomy study after one year of follow-up. *Am J Ophthalmol* 2007; 143, 1:9-22.
  144. Nilforushan N, Yadgari M, Kish SK, Nassiri N. Subconjunctival bevacizumab versus mitomycin C adjunctive to trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 2012; 153, 2:352-357.
  145. Stead RE, King AJ. Outcome of trabeculectomy with mitomycin C in patients with advanced glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2011; 95, 7:960-965.
  146. Cillino S, Di Pace F, Casuccio A et al. Deep sclerectomy versus trabeculectomy with low-dosage mitomycin C: four-year follow-up. *Ophthalmologica* 2008; 222, 2:81-87.
  147. Ehmrooth P, Lehto I, Puska P, Laatikainen L. Long-term outcome of trabeculectomy in terms of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80, 3:267-271.
  148. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ et al. Three-year follow-up of the tube versus trabeculectomy study. *Am J Ophthalmol* 2009; 148, 5:670-684.
  149. Shah P, Agrawal P, Khaw PT et al. ReGAE 7: long-term outcomes of augmented trabeculectomy with mitomycin C in African Caribbean patients. *Clin Exp Ophthalmol* 2012; 40, 4:e176-182.
  150. Jayaram H, Strouthidis NG, Kamal DS. Trabeculectomy for normal tension glaucoma: outcomes using the Moorfields Safer Surgery technique. *Br J Ophthalmol* 2016; 100, 3:332-338.
  151. Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996; 121, 4:349-366.
  152. Козлов ВИ, Козлова ЕЕ, Соколовская ТВ, Сидорова АВ. Причины повышения внутриглазного давления в ближайшие и отдаленные сроки после непроникающей глубокой склерэктомии в хирургии открытоугольной глаукомы. Перспективные направления в хирургическом лечении глаукомы. Сб научн ст М 1997; 50-53. [Kozlov VI, Kozlova EE, Sokolovskaya TV, Sidorova AV. Causes of elevated intraocular pressure in the early and late periods after non-penetrating deep sclerectomy in open-angle glaucoma surgery. A promising direction in the surgical treatment of glaucoma. *Materials of scientific works M* 1997; 50-53 (In Russ.).]
  153. Russo V, Scott IU, Stella A et al. Nonpenetrating deep sclerectomy with reticulated hyaluronic acid implant versus punch trabeculectomy: a prospective clinical trial. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18, 5:751-757.
  154. Cheng JW. Systematic overview of the efficacy of non-penetrating surgery in the treatment of open angle glaucoma. *Med Sci Monit* 2011; 17, 7:110-115.
  155. Cillino S, Di Pace F, Casuccio A et al. Deep sclerectomy versus punch trabeculectomy phacoemulsification: a randomised clinical trial. *J Glaucoma* 2004; 13, 6:500-506.
  156. Rulli E, Biagioli E, Riva I et al. Efficacy and safety of trabeculectomy vs nonpenetrating procedures: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmology* 2013; 131, 12:1573-1782.
  157. El Sayyad F, Helal M, El-Kholify H et al. Non-penetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in bilateral primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2000; 107, 9:1671-1674.
  158. Yalvac IS, Sahin M, Eksioğlu U et al. Primary viscocanalostomy versus trabeculectomy for primary open-angle glaucoma: three-year prospective randomized clinical trial. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30, 10:2050-2057.
  159. Lin L, Zhao YJ, Chew PT et al. Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother* 2014; 48, 12:1585-1593.
  160. Xing Y, Jiang FG, Li T. Fixed combination of latanoprost and timolol vs the individual components for primary open angle glaucoma and ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2014; 18, 75:879-890.

161. Cheng JW, Cheng SW, Gao LD et al. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7. 9:e45079.
162. Asia-Pacific Glaucoma Guidelines. Kugler Publication 2016; 145.
163. Japan Glaucoma Society Guidelines for Glaucoma (2nd Edition). Japan 2006; 61.
164. Translation of the Finnish Current Care Guideline for Glaucoma. Finland 2014; 23.
165. Guidelines for Medical Management of primary open angle glaucoma. All India Ophthalmological Society 2011; 56.
166. ICO Guidelines for Glaucoma Eye Care. International Council of Ophthalmology 2015; 22.
167. Линькова Н. 30 методов: что это такое? Техника и наука 1983; 11:5-7. [Linkova N. 30 methods: what is it? *Technik and Science* 1983; 11:5-7 (in Russ.)].
168. Родионова ТЕ, Кадырова ГР. О применении метода ступенчатого оценивания при построении описательных моделей. Информационные технологии и нанотехнологии 2017: 1376-1379. [Rodionova TE, Kadyrova GR. About the application of the stepwise estimation method in the construction of descriptive models. *Information technologies and nanotechnologies* 2017: 1376-1379 (in Russ.)].
169. Шаршунов ВА, Гулько НВ. Как подготовить и защитить диссертацию. История, опыт, методика и рекомендации. Минск 2010; 280. [Sharunov VA, Gulko NV. How to prepare and to defend dissertation. History, experience, methodic and recommendations. Minsk 2010; 280 (in Russ.)].
170. National Institutes of Health. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. Bethesda USA 1992; Publication No. 92-3091:62.
171. Chobanian AV, Bakris GL et al. Seventh report of the Joint National Committee of prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-1252.
172. Davis BR, Culter JA, Gordon DJ et al. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. *JAMA Ophthalmology* 2000; 283, 15:1967-1975.
173. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2013; 7:1281-1357.
174. Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology* 1989; 96, 3:327-335.
175. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol* 1994; 112, 11:1437-1445.
176. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1994; 112, 11:1446-1454.
177. Еричев ВП, Амбарцумян КГ, Федоров АА. Клинико-морфологические доказательства влияния консервантов на поверхность глаза при первичной открытоугольной глаукоме. Нац журн глаукома 2014; 13, 4:13-22. [Erichiev VP, Ambartsumyan KH, Fedorov AA. Clinical and morphological evidence of the effect of preservatives on the eye surface in primary open-angle glaucoma. *National J Glaucoma* 2014; 13, 4:13-22 (in Russ.)].

## Режимы гипотензивной терапии у больных с первичной открытоугольной глаукомой в условиях реальной клинической практики

<sup>1</sup>Нагорнова З.М., <sup>1</sup>Селезнев А.В., <sup>2</sup>Завадский П.Ч., <sup>3,4</sup>Куроедов А.В.

<sup>1</sup>Кафедра оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия», Иваново, Россия; <sup>2</sup>ИМФУП «Медицинский центр «Новое зрение», Минск, Беларусь; <sup>3</sup>ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО, Москва, Россия; <sup>4</sup>Кафедра офтальмологии лечебного факультета им. акад. А.П. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

## Types of hypotensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma in real clinical practice

<sup>1</sup>Nagornova Z.M., <sup>1</sup>Seleznev A.V., <sup>2</sup>Zavadsky P.Ch., <sup>3,4</sup>Kuroyedov A.V.

<sup>1</sup>State Medical Academy, Ivanovo, Russia; <sup>2</sup>Medical Center "New Vision", Minsk, Belarus; <sup>3</sup>Mandryka Military Clinical Hospital, Moscow, Russia; <sup>4</sup>Pirogov State National Medical University, Ophthalmology Department, Moscow, Russia

### Резюме

**Цель:** Изучить эффективность различных режимов терапии ПОУГ, алгоритмы выбора и смены компонентов лечения офтальмологами в условиях реальной клинической практики.

**Материал и методы:** В исследование включены результаты 398 пациентов (641 глаз) с разными стадиями ПОУГ, диагностированной не менее 6 месяцев назад. На момент включения в исследование производилась верификация стадии заболевания, согласно действующей классификации глаукомы с измерением тонометрического уровня ВГД, исследованием морфометрических и функциональных показателей.

**Результаты:** Проанализированы уровни ВГД у пациентов с различными стадиями ПОУГ, получавших различные режимы терапии. Установлено, что добиться целевых цифр ВГД удастся при начальной стадии глаукомы в 95.86% случаев, при развитой и далеко зашедшей - в 74.14% и 35.95% случаев соответственно. Отмечена тенденция к выбору в качестве стартового режима при начальной глаукоме монотерапии бета-адреноблокаторами, при этом аналоги простагландинов назначаются при продолжительности заболевания более года. При продвинутых стадиях глаукомы преобладают комбинации лекарственных средств и проникающая антиглаукомная хирургия.

**Ключевые слова:** глаукома, уровень ВГД, бета-адреноблокаторы, аналоги простагландинов, комбинированная терапия, режимы терапии.

### Abstract

**Aim:** To evaluate the efficiency of different POAGs therapy models and administrations algorithms in a real clinical practice.

**Patients and methods:** 398 patients (641 eyes) with all stages of POAG, that was diagnosed not less than 6 months ago was included. IOP, morphometric and functional indicators was measured for the inclusion in the research.

**Results:** IOP level in patients with different stages of POAG receiving different treatment regimen were analyzed. We established that it is possible to achieve target figures of IOP in patients with early glaucoma in 95.86% of cases, at moderate and advanced - in 74.14% and 35.95% of cases respectively. There is a tendency to choose as the starting regimen at early glaucoma monotherapy with beta-blockers, while prostaglandin analogs are appointed at disease duration over a year. At moderate and advanced stages of glaucoma combinations of drugs and penetrating surgery were prevail.

**Key words:** glaucoma, intraocular pressure level, beta-blockers, prostaglandin analogs, combination therapy, treatment regimen.

## Введение

Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты во всем мире [1, 2]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), ежегодно регистрируется около 600 тыс. новых случаев слепоты в результате заболевания глаукомой. Практически во всех регионах России глаукома занимает 1-е место среди причин инвалидности вследствие офтальмопатологии [3 - 5]. Ранее было неоднократно установлено, что именно интолерантный уровень офтальмотонуса является наиболее доказанным фактором риска прогрессирования и развития глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [6, 7]. Предполагается, что понижение уровня внутриглазного давления (ВГД) является единственным подтвержденным способом стабилизации глаукомного процесса [8 - 10].

Таким образом, ключевым моментом лечения глаукомы является достижение «давления цели» [11, 12]. Согласно рекомендациям Российского глаукомного общества (РГО), рекомендуемый верхний порог уровня ВГД (Pт) при начальной стадии глаукомы должен находиться в пределах 22 - 24 мм рт.ст., при развитой - в диапазоне 19 - 21, а при далеко зашедшей стадии - от 16 до 18 мм рт.ст. [13]. Достижение целевых уровней ВГД возможно путем назначения местной гипотензивной медикаментозной терапии, лазерного или хирургического лечения [14]. При этом содержание режима терапии определяет непосредственно офтальмолог исходя из личного опыта, финансовых возможностей пациента, данных объективных методов исследования и, лишь отчасти, ориентируясь на доступные клинические рекомендации [15]. Большую роль играет и тот факт, что согласно данным многоцентровых исследований, проведенных за последние годы, большинство пациентов получают лечение двумя и более препаратами, что снижает их приверженность к лечению и эффективность гипотензивного лечения, и как следствие, приводит к назначению дополнительных инстилляций или инвазивной манипуляций [16 - 21].

## Цель

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности различных режимов терапии, а также алгоритмов выбора и смены компонентов этого лечения офтальмологами в условиях реальной клинической практики.

## Материал и методы

Данное исследование стало продолжением опубликованной ранее работы, посвященной изучению основных характеристик синдрома «сухого глаза» ССГ у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) [17]. В базу данных комбинированного аналитического многоцентрового когортного исследования, проведенного в период с января по май 2016 года на 31 научно-клинической базе 4 (четырёх) стран (Беларусь, Казахстан, Россия, Узбекистан), были включены результаты обследования 398 человек (641 глаз; 242 женщин, 60.8%; 156 мужчин, 39.2%). В исследование включены пациенты с ПОУГ, диагностированной не менее 6 месяцев назад. Участие пациентов в исследовании было подтверждено их письменным согласием. Ретроспективный компонент исследования включал изучение анамнеза заболевания, от момента установления диагноза. Во всех случаях диагноз был установлен и подтвержден

специальными методами исследования. Стадия глаукомы на момент первичного диагностирования заболевания устанавливалась по данным медицинской документации. На момент включения в исследование производилась дополнительная документальная верификация стадии заболевания, согласно действующей классификации глаукомы с измерением тонометрического уровня ВГД (по Маклакову, грузом 10 гр.), исследованием морфометрических и функциональных показателей. Все клинические исследования, подразумевающие измерение офтальмотонуса, на момент включения в исследование производились в интервале от 9 до 12 часов утра.

Критериями включения в основную группу стали: европеоидная раса пациентов с начальной, развитой или далеко зашедшей стадиями ПОУГ с длительностью заболевания не менее 6 месяцев на момент финального осмотра; возраст от 40 до 89 лет; клиническая рефракция  $\pm 6.0$  диоптрии и астигматизм степенью до  $\pm 3.0$  диоптрий. На момент финального обследования пациенты могли получать любую медикаментозную гипотензивную терапию или не получать ее по причине удачно выполненной антиглаукомной операции.

Критериями исключения были: выраженные помутнения оптических сред, затрудняющие использование морфометрических или периметрических методов исследования, или приводящие к неправильной трактовке их результатов; возрастная макулодистрофия, постокклюзионная и диабетическая ретинопатия; травмы и заболевания органа зрения в анамнезе, затрудняющие проведение тонометрии; интракапсулярная экстракция катаракты, «классическая» экстракапсулярная экстракция катаракты или факосмульсификация, прошедшие с осложнениями (например, с частичной потерей стекловидного тела); отслойки сетчатки; системные заболевания, требующие гормональной терапии.

## Методы статистического анализа

Обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica (версии 8.0, StatSoft Inc., США). Все исследуемые параметры представлены в формате Me ( $Q_{25\%}$ ;  $Q_{75\%}$ ), где Me - медиана, а  $Q_{25\%}$  и  $Q_{75\%}$  - квантили. Для попарного сравнения двух независимых выборок использовался U-критерий Манна-Уитни, для внутригрупповых сравнений - T-критерий Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких независимых выборок применяли H-критерий Краскела-Уоллеса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался  $< 0.05$ .

## Результаты

Было установлено, что средний уровень ВГД (все стадии заболевания) на момент диагностики глаукомы составил 28.00 (26.00; 30.00) мм рт.ст. Далее, нами был проведен анализ показателей офтальмотонуса на момент диагностики заболевания в зависимости от стадии ПОУГ к моменту финального обследования (Табл. 1). Было обнаружено, что те пациенты, у которых была констатирована далеко зашедшая стадия болезни, на момент диагностики имели уровень ВГД значимо выше, чем у пациентов со второй и первой стадией заболевания. Таким образом, уровень ВГД на момент диагностики ПОУГ может определять стадию



болезни, и служить прогностическим признаком течения заболевания. Так, при уровне ВГД 30 мм рт. ст. и более, на момент диагностики заболевания существует больший риск прогрессирования глаукомы до продвинутых стадий в сравнение с более низкими уровнями офтальмотонуса (27.00 (25.00; 29.00) и 28.00 (26.00; 30.00)) мм рт.ст.

Также были проанализированы изменения уровня

офтальмотонуса обратно пропорционально стадии заболевания.

### Режимы и уровень ВГД

На момент финального исследования у всех пациентов с глаукомой (641 глаз) использовалось 44 различных режима (терапия, лазеры, хирургия), которые состояли из

Табл. 1. Уровни ВГД у пациентов с ПОУГ в зависимости от стадии на момент диагностики и финального обследования, мм рт. ст., Me (Q25%; Q75%), n=641.

Table 1. The IOP-levels in patients with POAG, depending on stage at diagnosis and the final examination, mm Hg, Me (Q25%; Q75%), n=641.

	Начальная стадия на момент финального обследования/ Early glaucoma at the time of the final examination n=314	Развитая стадия на момент финального обследования/ Moderate glaucoma at the time of the final examination n=174	Далекозашедшая стадия на момент финального обследования/ Advanced glaucoma at the time of the final examination n=153	Статистическая достоверность/ Statistical significance, p
Уровень ВГД на момент диагностирования глаукомы/ IOP-level at the time of diagnosis of glaucoma	27.00 (25.00; 29.00)	28.00 (26.00; 30.00)	30.00 (28.00; 34.00)	$p_{1,2} < 0.001$ $p_{1,3} < 0.001$ $p_{2,3} < 0.001$
Уровень ВГД на момент финального обследования/ IOP-level at the time of the final examination	20.00 (19.00; 22.00)	20.00 (18.00; 22.00)	20.00 (18.00; 22.00)	$p_{1,2} = 0.030$ $p_{1,3} = 0.031$ $p_{2,3} = 0.921$
Статистическая достоверность/ Statistical significance, p	p<0.001	p<0.001	p<0.001	

Примечание: <sup>1</sup>начальная стадия глаукомы; <sup>2</sup>развитая стадия глаукомы; <sup>3</sup>далеко зашедшая стадия глаукомы.  
Re.: <sup>1</sup>early glaucoma; <sup>2</sup>moderate glaucoma; <sup>3</sup>advanced glaucoma.

ВГД на фоне лечения при различных стадиях глаукомы. У пациентов с начальной стадией, уровень офтальмотонуса был выше, чем у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадией болезни (p=0.030 и p=0.031 соответственно), при этом значимых различий между развитой и далеко зашедшей стадиями не было выявлено (p=0.921). У всех пациентов наблюдалось значимое снижение ВГД на фоне лечения, однако целевые цифры ВГД согласно рекомендация РГО (2015) были достигнуты лишь при первой и второй стадиях глаукомы (Табл. 2). Это объясняется значительной сложностью в достижении более низких уровней ВГД при далеко зашедшей глаукоме с одной стороны и исчерпанием механизмов компенсации величины офтальмотонуса (баланс «образование камерной влаги - отток») - с другой. Кроме того, при третьей стадии у клиницистов существует психологический барьер в назначении более агрессивных методов лечения в связи с рисками осложнений и отсутствием веры пациента в успех тех или иных манипуляций [22].

Также из Табл. 2 следует, что количество пациентов (глаз) с компенсацией уровня ВГД значимо отличался между всеми стадиями (использовался хи-квадрат критерий с поправкой Йетса). Таким образом, следует принять во внимание, что количество пациентов с компенсацией

одного или нескольких компонентов: бета-адреноблокаторы (ББ), аналоги простагландинов (ПГ), местные ингибиторы карбоангидразы (ИКА), альфа-адреномиметики (АМ), холиномиметики (ХМ), лазерная трабекулопластика (АЛТ), непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ) и синустрабекулэктомия (СТЭ). Стоит отметить, что некоторые режимы отличались малым количеством случаев, поэтому для упрощения представления информации (данных анализа) были отобраны 11 наиболее «популярных», охватывающих 81.9% случаев (525 глаз). Эти данные приведены в Табл. 3. По нашему мнению, такое многообразие режимов обусловлено попыткой офтальмологов подобрать «индивидуальное» лечение сугубо эмпирически. При этом, по мнению авторов статьи, стратегия назначений должна быть достаточно строгой и включать только наиболее часто назначаемые (читай - эффективные) схемы лечения и комбинации лекарственных средств (монотерапия ПГ, фиксированная комбинация ББ и ПГ изолировано или в сочетании с ИКА/АМ, в качестве максимально переносимой медикаментозной терапии), а также проведение лазерного лечения или выполнение традиционных хирургических пособий.

Из таблицы 3 следует, что 301 случай связан с применением всего трех режимов (ПГ; ПГ, ББ; ПГ, ББ,

Табл. 2. Степень компенсации офтальмотонуса у пациентов с различными стадиями глаукомы на момент финального обследования, абс./%, Me (Q25%; Q75%), n=641.

Table 2. The degree of compensation of IOP-levels in patients with different stages of POAG at the time of the final examination, abs./%, Me (Q25%; Q75%), n=641.

Стадия глаукомы/ характер компенсации уровня ВГД на момент финального обследования/ Glaucoma stage/Degree of compensation of IOP-level at the time of the final examination	Начальная/ Early glaucoma	Развитая/ Moderate glaucoma	Далеко зашедшая/ Advanced glaucoma	Статистическая достоверность/ Statistical significance, p/x <sup>2</sup>
Компенсация уровня ВГД достигнута/ Compensation of IOP-level achieved	301/314 95.86%	129/174 74.14%	55/153 35.95%	p <sub>1,2</sub> <0.001 x <sup>2</sup> =48.39
Компенсации уровня ВГД не достигнута/ Compensation of IOP-level not achieved	13/314	45/174	98/153	p <sub>1,3</sub> <0.001 x <sup>2</sup> =200.50 p <sub>2,3</sub> <0.001 x <sup>2</sup> =46.72

Примечание: p<sub>1,2</sub> - значимость различий между начальной и развитой стадиями глаукомы; p<sub>1,3</sub> - значимость различий между начальной и далеко зашедшей стадиями заболевания; p<sub>2,3</sub> - значимость различий между развитой и далеко зашедшей стадиями.

Re.: p<sub>1,2</sub> - statistical significance of the differences between early and moderate glaucoma; p<sub>1,3</sub> - statistical significance of the differences between early and advanced glaucoma; p<sub>2,3</sub> - statistical significance of the differences between moderate and advanced glaucoma.

Табл. 3. Уровни ВГД на момент диагностирования глаукомы и финального обследования и анамнез заболевания в зависимости от лечебного режима, мм рт. ст., Me (Q25%; Q75%), n =525.

Table 3. The IOP-levels in POAG patients at the time of diagnosis and the final examination and anamnesis of glaucoma depending on treatment regimen, mm Hg, Me (Q25%; Q75%), n=641.

Режим/Regimen	Количество случаев (глаз)/ Number of cases (eyes)	Уровень ВГД на момент диагностики/ IOP-level at the time of diagnosis	Уровень ВГД на момент финального обследования/ IOP-level at the time of final examination	Анамнез глаукомы, лет/ Anamnesis of glaucoma, years
ББ, ПГ/ ВВ, PGA	105	27 (26; 29)	20 (18; 22)	3.2 (1.9; 5.5)
ББ, ПГ, ИКА/ ВВ, PGA, CAI	99	27 (25; 30)	21 (19; 22)	4 (2.1; 6.9)
ПГ/ PGA	97	26 (24; 28)	20 (18; 21)	3.5 (1.3; 5.5)
ББ, ИКА/ ВВ, CAI	72	28 (25; 30)	19 (18; 21.5)	5.55 (2.4; 6.6)
ББ/ ВВ	44	26.5 (24; 29)	21 (20; 22)	2.35 (1.7; 4.5)
СТЭ/ TRAV	31	28 (27; 30)	18 (16; 20)	4.1 (2.2; 8.5)
ПГ, ИКА/ PGA, CAI	22	28 (25; 30)	19 (17; 22)	3.3 (2.9; 6)
ББ, ПГ, ИКА, АМ/ ВВ, PGA, CAI, AA	18	32 (27; 35)	20 (19; 22)	2.4 (2.1; 12.8)
АЛТ/ LTP	13	28 (26; 30)	19 (17; 21)	2.1 (1; 2.4)
ББ, ПГ, АМ/ ВВ, PGA, AA	12	31 (29; 31.5)	20 (19; 23.5)	5.9 (1.5; 7.45)
ББ, ПГ, АЛТ/ ВВ, PGA, LTP	12	29 (26.5; 31)	20 (18; 21.5)	4.1 (3.3; 8)

ИКА), количество же случаев использования других медикаментозных режимов значительно меньше.

Показательным представляется анализ выбора режима в зависимости от анамнеза заболевания. Для этого данные Табл. 3 представлены графически на Рис. 1.

Из рисунка следует, что первым шагом в лечении недавно диагностированных случаев с умеренно повышенным ВГД чаще является монотерапия с использованием ББ. Значительно менее популярна на старте лечения монотерапия с применением АЛТ (в целом занимая второе

место по частоте назначения при малом сроке анамнеза). Стоит отметить, что число пациентов, получающих монотерапию ББ и АЛТ и достигших ВГД 20 - 21 мм рт. ст. со временем уменьшается (что несомненно обусловлено снижением гипотензивного эффекта), уступая место более «долгоиграющим» режимам (второй шаг в лечении). Так, при большей продолжительности заболевания выделяются 2 пика «популярности» - монотерапия с назначением аналогов ПГ и комбинация ББ и ПГ. При этом, позволяя достигнуть более низких значений офтальмотонуса, оба



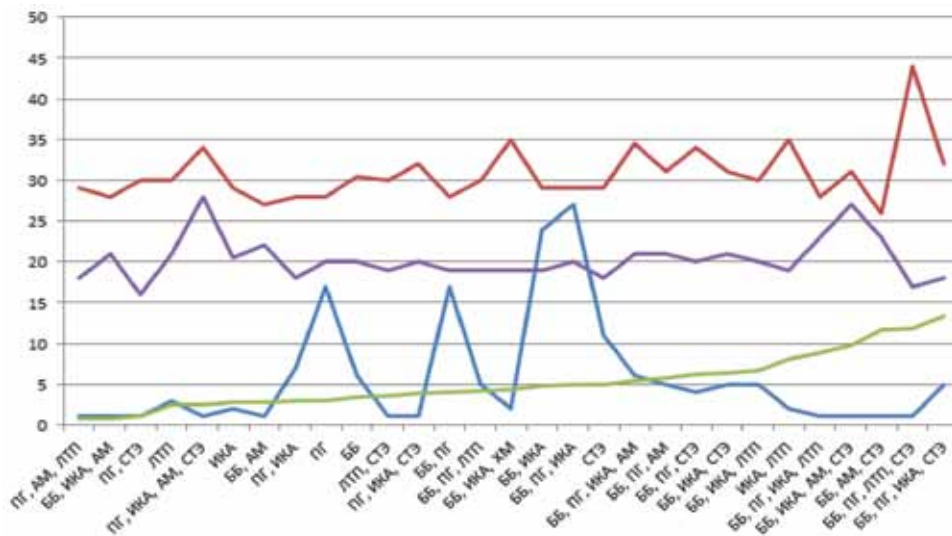


Рис. 3. Режимы терапии, значения офтальмотонуса на момент диагностики и финального обследования у пациентов с развитой стадией ПОУГ в зависимости от продолжительности глаукомного анамнеза. Примечания к Рис. 3: данные отсортированы в порядке увеличения продолжительности анамнеза - зелёная линия, количество случаев - синяя линия, уровень ВГД на момент диагностики глаукомы - красная линия, уровень ВГД на момент финального осмотра - фиолетовая линия.

Fig. 3. Treatment regimens and IOP levels in patients with moderate glaucoma at the time of diagnosis and the final examination depending on anamnesis of glaucoma. Re.: green line - anamnesis of glaucoma; blue line - number of cases; red line - IOP level at the time of diagnosis; purple line - IOP level at the time of final examination.

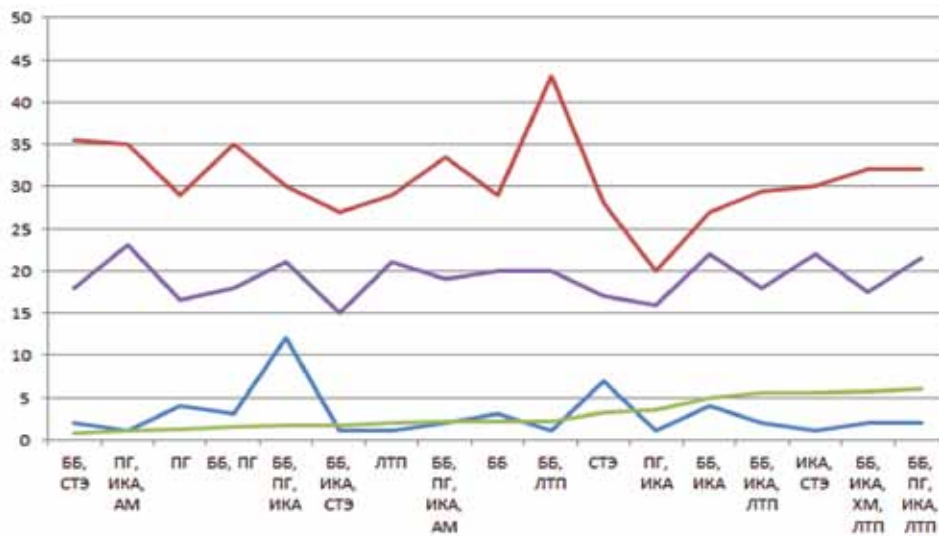


Рис. 4. Режимы терапии, значения офтальмотонуса на момент диагностики и финального обследования у пациентов с далеко зашедшей стадией ПОУГ, в зависимости от продолжительности глаукомного анамнеза. Примечания к Рис. 4: данные отсортированы в порядке увеличения продолжительности анамнеза - зелёная линия, количество случаев - синяя линия, уровень ВГД на момент диагностики глаукомы - красная линия, уровень ВГД на момент финального осмотра - фиолетовая линия.

Fig. 4. Treatment regimens and IOP levels in patients with advanced glaucoma at the time of diagnosis and the final examination depending on anamnesis of glaucoma. Re.: green line - anamnesis of glaucoma; blue line - number of cases; red line - IOP level at the time of diagnosis; purple line - IOP level at the time of final examination.

предыдущего, включающего ПГ, вследствие развития побочных явлений (прогрессирование ССГ, гиперемия конъюнктивы, гипертрихоз, особенно при односторонней глаукоме), так и длительным применением комбинации ББ

и местных ИКА при не прогрессирующем характере течения начальной стадии ПОУГ.

При анализе зависимости содержания режима терапии от анамнеза при различных стадиях глаукомы



было установлено, что после диагностирования ПОУГ на начальной стадии с увеличением срока наблюдения наиболее «популярными» используемыми режимами являются (последовательно, от большего к меньшему): ББ, ББ и ПГ, ПГ, ББ и ПГ и ИКА, ББ и ИКА (Рис. 2).

В то время как, у пациентов с развитой стадией заболевания с увеличением анамнеза глаукомы наиболее «предпочтительными» режимами являлись: ПГ, ББ и ПГ, ББ и ИКА, ББ и ПГ и ИКА (Рис. 3).

У пациентов с далеко зашедшей стадией болезни были выявлены следующие закономерности: следуя необходимости быстро и выраженного снижения уровня офтальмотонуса, предпочтение отдавали старту с максимального медикаментозного режима (ББ и ИКА), в дальнейшем переходя к СТЭ. Стоит также отметить, что при развитой и, особенно, далекозашедшей стадиях глаукомы, подавляющее большинство медикаментозных режимов были многокомпонентными, что связано с отсутствием уверенности врачей-офтальмологов в возможность достижения целевого ВГД на фоне монотерапии (Рис. 4).

Таким образом, большинство клиницистов «первой линией» терапии у пациентов начальной ПОУГ выбирают ББ. Вместе с тем, при продвинутых стадиях болезни, вследствие необходимости достижения более выраженного гипотензивного эффекта, аналоги ПГ в виде монотерапии или в виде комбинации с ББ оказываются более востребованными. При далеко зашедшей глаукоме, учитывая важность сохранения зрительных функций и достижения уровня ВГД ниже 18 мм рт. ст., лечение начинают сразу с максимально переносимого медикаментозного режима, переходя к оперативному лечению.

### Ограничения исследования

В исследование включены неоднородные массивы подгрупп пациентов с разными стадиями глаукомы. Так, на момент диагностирования заболевания 1 стадия была установлена на 428 глазах, развитая - на 164 глазах, и 3 стадия на 49 глазах. В то же время, при финальном обследовании таких глаз было 314, 174 и 153 соответственно. Таким образом, глаз с далеко зашедшей стадией глаукомы было в 2 раза меньше, чем с начальной стадией заболевания, что соответствует естественной убыли населения. Стоит отметить, что при анализе режима лечения не учитывали какой конкретно аналог простагландина или местный ингибитор карбоангидразы использовали пациенты. Это видится нам важным, с учетом имеющихся данных о различной гипотензивной эффективности различных препаратов одной фармакологической группы.

Также было подсчитано различий при учете гипотензивной эффективности фиксированных комбинаций и аналогичных отдельных антиглаукомных режимов, что, в свою очередь, могло влиять на приверженность пациентов терапии из-за значительной разницы в количестве инстилляций в сутки и существенно отразиться на эффективности лечения.

Кроме того, не регистрировали продолжительность каждого режима, который пациент получал на протяжении всего лечения, а лишь констатировали общую продолжительность наблюдения и содержание актуального гипотензивного режима. Также необходимо учитывать, что зачастую причиной смены режимов могла быть не только недостаточная гипотензивная эффективность, но и побочные эффекты применения лекарственных средств

определенных групп (аналоги простагландинов) - поэтому некоторые лекарственные сочетания, особенно при длительном анамнезе или при односторонней глаукоме, могли быть назначены исключительно из соображений «качества жизни» пациента.

### Заключение

Установлено, что уровни ВГД на момент диагностики являются прогностическим критерием течения заболевания (чем выше ВГД, тем выше риск развития продвинутых стадий глаукомы). По-прежнему сохраняется тенденция к выбору в качестве стартового режима при начальной глаукоме монотерапии с применением ББ, что, согласно данным группы исследователей «Научный Авангард» (руководитель д.м.н. А.В. Куроедов, 2011 - 2017), приводит к прогрессированию заболевания, при этом аналог ПГ назначаются в качестве единственного препарата или комбинации с ББ при продолжительности глаукомы более года 3.5 (1.3; 5.5) лет. При продвинутых же стадиях заболевания с целью достижения более выраженного гипотензивного эффекта более предпочтительными оказываются монотерапия ПГ, ПГ и ББ, ПГ и ИКА и ББ и проникающая антиглаукомная хирургия. В большинстве случаев удается добиться целевых цифр ВГД (согласно рекомендациям РГО, 2015) при начальной стадии глаукомы (95.86% случаев), при развитой - в ¾ случаев (74.14%), в то время как, при далеко зашедшей - лишь у трети пациентов (35.95%) даже на фоне выполненной ранее СТЭ и максимальной медикаментозной терапии.

Необходимо отметить, что в условиях реальной клинической практики отмечается большое разнообразие режимов (комбинаций лекарственных препаратов), обусловленное желанием офтальмологов индивидуализировать подход к ведению пациента. В то же время, по мнению авторов статьи, необходимо соблюдать определенную последовательность, продолжительность (в случае отсутствия целевых значений показателей офтальмотонуса) и состав режимов терапии для обеспечения максимального гипотензивного воздействия и снижения риска прогрессирования глаукомы (безусловно, принимая во внимание качество жизни пациента).

### Литература:

1. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008; 17, 5:350-355.
2. Егоров ЕА, Ботабекова ТК, Веселовская ЗФ и др. Международное руководство по глаукоме. Москва 2016; Том 2. Клиника глаукомы. [Egorov EA, Botabekova T K, Veselovskaya ZF, etc. International guide to glaucoma. Moscow 2016; Volume 2. Clinic of glaucoma (in Russ.)].
3. Куроедов АВ. Первичная открытоугольная глаукома (дискуссия-обзор). *Новости глаукомы* 2007; 4:31. [Kuroedov AV. Primary open-angle glaucoma (discussion- review), *Glaucoma News* 2007; 4:31 (in Russ.)].
4. Нестеров АП. Глаукома. М.: Медицинское информационное агентство 2008; 360. [Nesterov AP. Glaucoma. M.: Medical News Agency 2008; 360 (in Russ.)].
5. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей /под ред. ЕА Егорова, ЮС Астахова, ВП Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015; 456. [National glaucoma guidelines for practitioners. M.: GEOTAR-Media 2015; 456 (in Russ.)].
6. Брежнев АЮ, Куроедов АВ, Александров АС. Особенности системной и регионарной гемодинамики при псевдоэкссфолиативном синдроме и псевдоэкссфолиативной глаукоме (обзор

- литературы). Военно-медицинский журнал 2010; 331, 5:29-33. [Brezhnev AY, Kuroyedov AV, Alexandrov AS. Features of system and regionary haemo dynamics at psevdooksfoliativny syndrome and psevdooksfoliativny glaucoma (the review of literature). Military-medical magazine 2010; 331, 5:29-33 (in Russ.).]
7. Дорофеев ДА. Факторы риска прогрессирования глаукомы. Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области 2014; 1-2:29-35. [Dorofeyev DA. Risk factors of glaucoma progress. Bulletin of Council of young scientists and experts of Chelyabinsk region 2014; 1-2, 29-35 (in Russ.).]
  8. Абышева ЛД, Авдеев РВ, Александров АС и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. Новости глаукомы 2016; 1:72-81. [Abysheva LD, Avdeev RV, Alexandrov AS et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. Glaucoma News 2016; 1:72-81 (in Russ.).]
  9. Абышева ЛД, Авдеев РВ, Александров АС и др. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. РМЖ «Клиническая Офтальмология» 2015; 3:111-123. [Abysheva LD, Avdeev RV, Alexandrov AS et al. Safety characteristics of the established optimal values of the intraocular pressure upper limit in patients with advanced primary open-angle glaucoma in terms of evidence-based medicine. RMJ Clinical ophthalmology 2015; 3:111-123 (in Russ.).]
  10. Авдеев РВ, Александров АС, Басинский АС и др. Оценка клинико-инструментальных данных исследования органа зрения у больных первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией. Медицинский вестник Башкортостана 2014; 9, 2:24-28. [Abysheva LD, Avdeev RV, Alexandrov AS et al. Evaluation of clinical and instrumental data of eyes examination in patients with primary open-angle glaucoma and macular degeneration. Medical bulletin of Bashkortostan 2014; 9, 2:24-28 (in Russ.).]
  11. Куроедов АВ, Брежнев АЮ, Егоров ЕА и др. Производные характеристики офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой до и после оперативного лечения при круглосуточном мониторинговании с применением современных технологий (пилотное исследование). РМЖ Клиническая офтальмология 2016; 2:65-74. [Kuroyedov AV, Brezhnev AY, Egorov EA et al. New characteristics of IOP level in primary open-angle glaucoma patients before and after surgery on the background of round-the-clock monitoring with the use of modern technology (pilot study). RMJ Clinical ophthalmology 2016; 2:65-74 (in Russ.).]
  12. Куроедов АВ. Перспективы применения комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы). РМЖ Клиническая Офтальмология 2007; 4:176. [Kuroyedov AV. Prospects of combined antiglaucoma drugs usage (literature review). RMJ Clinical Ophthalmology 2007; 4:176 (in Russ.).]
  13. Куроедов АВ, Абышева ЛД, Авдеев РВ и др. Уровни внутриглазного давления при различном местном гипотензивном лечении при первичной открытоугольной глаукоме (многоцентровое исследование). Офтальмология Восточная Европа 2016; 1, 28:27-42. [Kuroyedov A.V., Abysheva L.D., Avdeev R.V. et al. [Intraocular pressure level in various local antihypertensive therapy in primary open-angle glaucoma (multicenter study). Eastern Europe Ophthalmology 2016; 1, 28:27-42 (in Russ.).]
  14. Куроедов АВ, Авдеев РВ, Александров АС и др. Предполагаемый возраст пациентов и период болезни для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций при первичной глаукоме. Офтальмология Восточная Европа 2014; 3, 22:60-71. [Kuroyedov A.V., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Estimated age of patients with primary glaucoma and the period of a disease for carrying out intensive treatment-and-prophylactic manipulations. Eastern Europe Ophthalmology 2014; 3, 22:60-71 (in Russ.).]
  15. Абышева ЛД, Александров АС, Арапиев МУ и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома 2016; 15, 2:19-35. [Abysheva LD, Alexandrov AS, Arapiyev MU, Ardzheshvily TD et al. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. National Journal glaucoma 2016; 15, 2:19-35 (in Russ.).]
  16. Gordon MO, Torri V, Miglior S et al. Ocular Hypertension Treatment Study Group; European Glaucoma Prevention Study Group. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. Ophthalmology 2007; 114, 1:10-19.
  17. Абышева ЛД, Авдеев РВ, Александров АС и др. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». РМЖ Клиническая офтальмология 2017; 18, 2:74-82. [Abysheva LD, Avdeev RV, Alexandrov AS et al. Influence of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome. RMJ Clinical ophthalmology 2017; 2:74-82 (in Russ.).]
  18. Захарова МА, Куроедов АВ, Сенкевич АА и др. Исследование клинической эффективности дженерика латанопроста 0.005% в составе комбинированной терапии первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома 2017; 16, 1:16-21. [Zakharova MA, Kuroyedov AV, Senkevich AA, Zubasheva SA, Yakovleva EV. A study of generic latanoprost 0.005% clinical efficacy in combination therapy of primary open-angle glaucoma. National Journal glaucoma 2017; 16, 1:16-21 (in Russ.).]
  19. Петров СЮ, Ловпаче ДжН, Брежнев АЮ. Принципы приверженности лечению среди пациентов с глаукомой согласно IV изданию Европейского глаукомного руководства (аналитический комментарий). РМЖ Клиническая Офтальмология 2015; 3:152-154. [Petrov SYu, Lovpache DN, Brezhnev AY. Principles of the compliance of glaucoma patients according to the 4th edition of the Terminology and Guidelines for glaucoma of the European Glaucoma Society. RMJ Clinical ophthalmology 2015; 3:152-154 (in Russ.).]
  20. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2002; 120:701-713.
  21. Авдеев РВ, Александров АС, Бакунина НА и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома 2014; 13, 2:60-69. [Abysheva LD, Avdeev RV, Alexandrov AS et al. Influence of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome RMJ. Clinical ophthalmology 2014; 13, 2:74-82 (in Russ.).]
  22. Куроедов АВ, Брежнев АЮ. Продолжительность гипотензивного действия антиглаукомных препаратов. РМЖ Клиническая офтальмология 2016; 4:214-219. [Kuroyedov AV, Brezhnev AY. The duration of the hypotensive action of anti-glaucoma medicines. RMJ Clinical ophthalmology 2016; 4:214-219 (in Russ.).]

# KETOROLAC VISION

Ketorolac trometamol 5 mg/ml, eye drops, solution

**ЕФЕКТИВНА  
ЗАЩИТА  
ПРИ ОЧНО  
ВЪЗПАЛЕНИЕ**



**При катарактална, рефрактивна и глаукомна хирургия,  
интравитреални инжекции**

- намалява постоперативното възпаление и дискомфорт
- потиска интраоперативната миоза<sup>1</sup>
- профилактира развитието на постоперативен кистоиден макулен оток<sup>2,3</sup>
- потиска повишаването на ВОН<sup>4</sup>

**В лечението на очно възпаление и дразнене при конюнктивити<sup>5</sup>**

**В лечението на алергични конюнктивити – вернален конюнктивит<sup>6</sup>**

 **antibiotic**

гр. София 1404. бул. „България“ 81Б, офис 10  
гр. Разград 7200. бул. „Априлско въстание“ 68, офис 201

[www.antibiotic.bg](http://www.antibiotic.bg)

1. Topical 0.5% Ketorolac vs 0.03% Flurbiprofen for Inhibition of Miosis During Cataract Surgery. Article in Archives of Ophthalmology 115(9):1119-22. October 1997 with 167 Reads. 2. Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Macular Edema. Andrea Russo, Ciro Costagliola, Luisa Delcassi, Francesco Parmeggiani, Mario R. Romano, Roberto dell’Omo, and Francesco Semeraro. Mediators of Inflammation. Volume 2013, Article ID 476525, 11 pages. 3. The Effect of Perioperative Topical Ketorolac 0.5% on Macular Thickness after Uneventful Phacoemulsification. Derya Dal, Ozge Sarac, Yasin Toklu, Ayse Gul Kocak Altintas, Hasan Basri Cakmak, Elif Damar Gungor, and Saban Simsek. Journal of Ophthalmology. Volume 2017, Article ID 4271671, 8 pages. 4. Effect of ketorolac add-on treatment on intra-ocular pressure in glaucoma patients receiving prostaglandin analogues. Turan-Vural E1, Torun-Acar B, Acar S. 5. Optometric Clinical Practice Guideline Care of the Patient With Conjunctivitis. American Optometric Association 1995, 2002. 243 N. Lindbergh Blvd., St. Louis, MO 63141-7881. Ophthalmologica. 2012;227(4):205-9. doi: 10.1159/000333822. Epub 2011 Nov 22. 6. Ketorolac tromethamine 0.4% as a treatment for allergic conjunctivitis. Schechter BA1. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008 Apr; 4(4):507-11. doi: 10.1517/17425255.4.4.507.



# НОВО

**ТАРТИКОМ®**  
(15 µg/ml tafluprost + 5 mg/ml timolol eye drops)

## БЕЗКОНСЕРВАНТНА СИЛА В ДЪЛГОСРОЧНА ПЕРСПЕКТИВА

- Мощно и ефикасно намаление на ВОН – 28 до 40%<sup>1</sup>
- Ниска честота на хиперемия – 7%<sup>2</sup>
- Без консерванти<sup>2</sup>



1. Holló G et al. Adv Ther 2014; 31: 932-944 2. SmPC Taptiqom®

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА:** ТАПТИКОМ® (тафлупрост 15 микрограма/ml + тимолол малеат 5 mg/ml капки за очи, разтвор в еднодозова опаковка) Моля, запознайте се с КХП, преди да изпишете ТАПТИКОМ®. **Вид и съдържание на опаковката:** Еднодозови опаковки от полиетилен с ниска плътност (LDPE), опаковани в пликче, изработено от алуминий-полиетиленов ламинат с хартиено покритие. Всяка еднодозова опаковка има обем на напълване 0,3 ml и във всяко пликче има 10 опаковки. Налични са следните размери на опаковките: 30 x 0,3 ml еднодозови опаковки и 90 x 0,3 ml еднодозови опаковки. **Терапевтични показания:** Понижаване на вътреочното налягане (ВОН) при възрастни пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия, които имат недостатъчен отговор към локална монотерапия с бета-блокери или простагландининови аналози и се нуждаят от комбинирана терапия, и които биха имали полза от капки за очи без консерванти. **Дозировка и начин на приложение:** Препоръчителната терапия е една капка за очи в конюнктивалния сак на засегнатото око (очи) веднъж дневно. **Противопоказания:** Свърхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в КХП т. 6.1. Реактивно заболяване на дихателните пътища, включително бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма, тежка хронична обструктивна белодробна болест. Синусова брадикардия, синдром на болния синусов възел, включително синоатриален блок, атриовентрикуларен блок втора или трета степен, неконтролиран чрез пейсмейкър. Изявена сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Подобно на други локално прилагани офталмологични средства, тафлупрост и тимолол се абсорбират системно. Поради бета-адренергичния компонент тимолол могат да се получат сърдечносъдови, белодробни и други нежелани реакции, подобни на наблюдаваните при системните бета-адренергични блокери. Честотата на системни нежелани реакции след локално офталмологично приложение е по-ниска, отколкото при системно приложение. При пациенти със сърдечносъдови заболявания (напр. коронарна болест на сърцето, стенокардия на Prinzmetal и сърдечна недостатъчност) и хипотония, терапията с бета-блокери трябва да се прецени критично и да се обмисли терапия с други активни вещества. Поради негативния си ефект върху времето на провеждане, бета-блокерите трябва да се прилагат само с повишено внимание при пациенти със сърдечен блок първа степен. Пациенти с тежки периферни циркулационни нарушения (т.е. тежки форми на болест на Raynaud или синдром на Raynaud) трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Има съобщения за респираторни реакции, включително смърт, поради бронхоспазм при пациенти с астма, след приложение на някои офталмологични бета-блокери. ТАПТИКОМ® трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека/умерена хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и само ако потенциалната полза превишава потенциалния риск. Бета-блокерите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, получаващи спонтанна хипогликемия или при пациенти с лабилен диабет, тъй като бета-блокерите могат да маскират признаците и симптомите на остра хипогликемия. Бета-блокерите могат да маскират и признаците на хипертиреоидизъм. Офталмологичните бета-блокери могат да индуцират сухота в очите. Пациенти с корнеални заболявания трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Има съобщения за отлепване на хориоидеята при приложението на терапия с течни супресори (напр. тимолол, ацетазоламид) след процедури на филтриране. Бета-блокерите офталмологични препарати могат да блокират ефектите на системните бета-агонисти, напр. на адреналин. Преди да започне лечението, пациентите трябва да бъдат информирани за възможност за растеж на миглите, потъмняване на кожата на клепача и повишена пигментация на ириса, които са свързани с терапията с тафлупрост. Няма опит с тафлупрост при неоваскуларна, закритоъгълна, тясноъгълна или конгенитална глаукома. Има ограничен опит с тафлупрост при пациенти с афакия и при пигментна или псевдоексфолиативна глаукома. **Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие:** Не са провеждани проучвания за взаимодействието. **Фертилитет, бременност и кърмене:** Липсват или има ограничени данни от употребата на ТАПТИКОМ® при бременни жени. Жени с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с ТАПТИКОМ®, ТАПТИКОМ® не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо (в случай, че няма други възможности за лечение). **Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:** Не са провеждани проучвания за ефектите на ТАПТИКОМ® върху способността за шофиране и работа с машини. Ако по време на приложение се появят нежелани реакции, като преходно замъглено зрение, пациентът не трябва да шофира или да работи с машини, докато не се почувства добре и има ясно зрение. **Нежелани лекарствени реакции:** Над 484 пациенти са лекувани с ТАПТИКОМ® в клинични проучвания. Най-често съобщаваната нежелана реакция, свързана с лечението, е конюнктивална/очна хиперемия. Тя е възникнала при приблизително 7% от пациентите, участващи в клинични проучвания в Европа, в повечето случаи е била лека и е била свързана с прекратяване на лечението при 1,2% от пациентите. Нежеланите реакции, съобщени в клиничните проучвания, в които е използван ТАПТИКОМ®, са ограничени до съобщените по-рано за всяко от отделните активни вещества тафлупрост или тимолол. В клиничните проучвания не са наблюдавани нови нежелани реакции, специфични за ТАПТИКОМ®, но болшинството от съобщените нежелани реакции са очни, леки или умерени по тежест и никога не е сериозна. Моля, запознайте се подробно с изброените НЛР в КХП. **Предозирание:** Локално предозирание с тафлупрост е малко вероятно да се получи или да бъде свързано с токсичност. Има съобщения за предозирание по непредпазливост с тимолол, довело до системни ефекти, подобни на наблюдаваните при системните бета-адренергични блоकिращи средства, като замаяност, главоболие, задух, брадикардия, бронхоспазм и сърдечен арест (вж. също КХП т.4.8). Ако възникне предозирание с ТАПТИКОМ®, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Тимолол не се отстранява лесно чрез диализа. **Специални условия на съхранение:** Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). След отваряне на пликчето: Съхранявайте еднодозовите опаковки в оригиналното пликче, за да се предпазят от светлина. Да не се съхранява над 25°C. Изхвърлете отворената еднодозова опаковка и останалия разтвор веднага след употреба. **ПРУ:** Santen Oy, Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Финландия. **Дата на актуализиране на текста:** 02.2016, ИАЛ 6137

**Santen**