

Изменение офтальмотонуса на фоне эндовитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза

Лоскутов И.А., д.м.н., заведующий офтальмологическим отделением;

Мельникова Л.П., врач-офтальмолог;

Калугина О.Н., врач-офтальмолог.

НКЦ ОАО РЖД, офтальмологическое отделение, 125315, Российская Федерация, Москва, ул. Часовая, д. 20.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи. Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

Систематическое лечение интравитреальными инъекциями неоваскулярных изменений в макуле может влиять на уровень офтальмотонуса. Повышение внутриглазного давления (ВГД) может быть не только сразу после инъекции, но и сохраняться более длительное время.

ЦЕЛЬ. Оценить изменения ВГД на глазах пациентов, получавших различное количество эндовитреальных инъекций препарата с антиVEGF- активностью по поводу макулярной патологии.

МЕТОДЫ. Ретроспективный анализ 219 пациентов (219 глаз) с влажной формой возрастной макулодистрофии (ВМД). Эндовитреальные инъекции проводились только

в один глаз. Количество инъекций варьировало от одной до восьми. Оценивались только случаи персистирующей гипертензии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У 18 пациентов при последующем наблюдении имело место повышенное ВГД персистирующего характера. Связи развития гипертензии и особенностей клинических проявлений ВМД выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Ретроспективный анализ не выявил четкой зависимости количества случаев гипертензии от числа проведенных инъекций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внутриглазное давление, эндовитреальные инъекции, возрастная макулодистрофия, антиVEGF-терапия.

ENGLISH

Intraocular pressure after intravitreal injections of VEGF inhibitors

LOSKUTOV I.A., Med.Sc.D., Head of Ophthalmology Department;

MELNIKOVA L.P., M.D.;

KALUGINA O.N., M.D.

Russian Railways Scientific Medical Center, 20 Chasovaya St., Moscow, Russian Federation, 125315.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Neovascular macular degeneration treatment with repeated intravitreal injections may lead to both short-term and long-term elevations of intraocular pressure (IOP) level.

PURPOSE: To evaluate intraocular pressure changes in patients who received different amounts of endovitrealt antiVEGF injections for macular pathology treatment.

METHODS: A retrospective analysis of 219 patients (219 eyes) with wet macular degeneration and persistent hypertension after intravitreal injections. All patients had injections

performed only in one eye. The number of injections ranged from one to eight.

RESULTS: Follow-up showed a persistent IOP elevation in 18 patients. A relation between hypertension and AMD clinical manifestations has been revealed.

CONCLUSION: The retrospective analysis showed no significant correlation between the amount of hypertension cases and the number of injections.

KEYWORDS: intraocular pressure, intravitreal injections.

Для контактов:

Лоскутов Игорь Анатольевич, e-mail: loskoutigor@mail.ru

ЭФФЕКТИВНОЕ И ДОСТУПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЛАУКОМЫ

ДОРЗОПТ

ДОРЗОЛАМИД 2% – 5 мл

Ингибитор
карбоангидразы



ДОРЗОПТ ПЛЮС

ДОРЗОЛАМИД 2%,
ТИМОЛОЛ 0,5% – 5 мл

Фиксированная комбинация
дорзоламида и тимолола



ГЛАУПРОСТ

ЛАТАНОПРОСТ 0,005% – 2,5 мл

Синтетический аналог
простагландина



ДУОПРОСТ

ЛАТАНОПРОСТ 0,005%,
ТИМОЛОЛ 0,5% – 2,5 мл

Фиксированная комбинация
латанопроста и тимолола



Дополнительное улучшение гемодинамики ДЗН
и сетчатки глаза^{1,2}

Дополнительная нейропротекция^{1,3}

¹ Егоров Е.А. и соавт., «Нейропротекторная терапия глаукомы», Москва, изд. Апрель, 2012

² Козлова И.В., Аюлян А.И., Рецкиова В.С.: «Глаукома» № 2-2012 г.

³ Ходжаев Н.С., Черных В.В., Трунов А. Н.: Клиническая офтальмология № 2-2013 г.

Известно, что развитие макулярной патологии с неоваскуляризацией требует регулярно-го и систематического лечения интравитреальными инъекциями, в результате которых может повышаться офтальмотонус [1].

Наиболее серьезные, но редко встречающиеся осложнения эндovitреальных введений препаратов — это эндофтальмиты, развитие катаракты, отслойки сетчатки и кровоизлияния. На фоне таких опасных осложнений развитие гипертензии не выглядит критичным, но тем не менее целый ряд исследований определяет развитие гипертензии как осложнение, требующее наблюдения после проведения инъекции [2, 3].

Очевидно, что транзиторное повышение офтальмотонуса во время эндovitреальных инъекций происходит. Более того, если после инъекции не перфузируется центральная артерия сетчатки, может потребоваться проведение парацентеза. Однако особый интерес представляет сохраняющаяся гипертензия, неизбежность коррекции которой становится очевидной в ходе наблюдения. Зависит ли это от препарата, который вводится? Есть указания на то, что антиVEGF-препараты, как мономерные антитела, агрегированные протеины или другие соединения с высоким молекулярным весом, могут приводить к воспалительной реакции в трабекулярной сети с последующим повышением внутриглазного давления (ВГД) и для его снижения могут потребоваться специальные действия [4, 5]. В ряде случаев стойкая декомпенсация офтальмотонуса будет причиной развития открытоугольной глаукомы, что потребует проведения соответствующих диагностических исследований [6-12], а также снижения ВГД медикаментозным или хирургическим методами [13-28].

Убедительнее всего анализировать персистирующую гипертензию на фоне эндovitреальных инъекций в группе пациентов с одинаковой патологией. Очевидно, что наиболее распространенной причиной проведения эндovitреальной терапии является влажная форма возрастной макулодистрофии (ВМД). Более того, на примере этой патологии легче всего отследить возможный эффект многократных введений.

Материалы и методы

Считалось, что имеет место персистирующая гипертензия, если в течение месяца ВГД на глазу, перенесшем инъекцию, было выше 27 мм рт.ст. (по Маклакову), или не менее 5 мм рт.ст. выше исходного, или (при отсутствии указаний на глаукому) выше не менее чем на 5 мм рт.ст. на парном глазу. Поэтому все инъекции антиVEGF-препарата (ранибизумаб) в наблюдаемой группе были сделаны только в один и тот же глаз. Кратковременный подъем ВГД сразу после введения препарата как случай офтальмогипертензии не учитывался.

Как пример однородной группы пациентов, получавших эндovitреальные инъекции, была выбрана группа пациентов с влажной формой ВМД, которым проводилась антиVEGF-терапия. У 18 пациентов при последующем наблюдении имело место повышенное ВГД, что обратило на себя внимание, и был проведен ретроспективный анализ случаев повышения офтальмотонуса, которые имели персистирующий характер.

Оценка изменений остроты зрения и анатомических изменений сетчатки в данной работе целью не являлась, но доказывала эффективность проводимой терапии. Таким образом, для ретроспективной оценки взяли 219 пациентов (219 глаз), эндovitреальные инъекции которым проводились только в один глаз и только по поводу влажной формы ВМД. Диагноз влажной формы ВМД был подтвержден результатами исследования макулы оптической когерентной томографией (ОКТ). Острота зрения исследовалась по стандартной методике. Тонометрия проводилась с помощью тонометра Маклакова, грузом массой 10 г. Исследовался уровень ВГД до инъекции на обоих глазах. На 46 глазах была сделана только одна инъекция и ВГД было оценено через 1 месяц после введения препарата. Во всех остальных случаях повторные исследования ВГД проводились перед следующей инъекцией. В случаях выявления гипертензии контроль ВГД проводился повторно в течение ближайших дней. Для медикаментозной коррекции гипертензии использовались местные ингибиторы карбоангидразы в качестве монотерапии по стандартной схеме.

Результаты

Анализ возрастных характеристик показал, что средний возраст 219 пациентов составлял 70 лет. Возраст самого пожилого пациента оказался 91 год. Мужчин в исследовании было 145 человек, женщины составляли всего треть от общего числа участников. Случаи гипертензии среди мужчин были чаще, чем среди женщин (8,9% против 6,7% соответственно). Пациентов со светлой радужкой было 122 человека, смешанный цвет присутствовал у 42 человек и темные радужки имели место в 55 случаях. Никакой связи с цветом радужки и случаями повышения офтальмотонуса выявлено не было (табл. 1).

Поскольку речь шла о гипертензии, представляло интерес оценить возможное влияние сопутствующей патологии (табл. 2). Среди сопутствующих заболеваний лидером выступила артериальная гипертензия, выявленная в 166 случаях. Такое наблюдение не удивительно, учитывая возраст обследованных. Так, самому молодому пациенту был 41 год. Гипертензия отсутствовала лишь у 24% наблюдаемых пациентов. Катаракта, как одно из состояний, приводящих в ряде случаев к изменениям офтальмотонуса, была выявлена в 62% случаев,

Таблица 1

Демографические характеристики

Показатели		Число пациентов, n	%	Случаи гипертензии	%
Пол	мужчин	145	66,2	13	8,9
	женщин	74	33,8	5	6,7
Цвет радужки	светлый	122	55,7	9	–
	смешанный	42	19,2	5	–
	темный	55	25,1	4	–

однако хирургическое лечение было проведено лишь в 26,5% случаев. Другое важное состояние, потенциально опасное в плане развития осложнений со стороны органа зрения, а именно сахарный диабет, был диагностировано у 24 человек, то есть в относительно небольшом проценте случаев (11%). Всего было выявлено 18 случаев гипертензии среди всех обследованных пациентов.

В небольшом проценте случаев (всего 6,4%) пациенты страдали первичной глаукомой. Гиперлипидемия наблюдалась у 78 пациентов, или в 35% случаев. Инфаркт миокарда перенесли 16 пациентов, что составило 7,3% от всех обследованных. Инсульт в анамнезе встречался еще реже (3,2%). Распределение случаев офтальмогипертензии представляется весьма равномерным среди выделенных сопутствующих состояний. Лишь при первичной глаукоме на 14 случаев приходится 3 глаза с гипертонией, что вполне объяснимо.

Связи развития гипертензии и особенностей клинических проявлений ВМД также выявлено не было. Основные клинические характеристики обследованных пациентов представлены в табл. 3, из которой видно, что классическая хориоидальная неоваскуляризация имела место в 108 случаях, то есть более чем в половине случаев. У трети обследованных неоваскуляризация носила оккультный характер и всего в 18 случаях изменения имели минимально классический тип. За исключением

двух случаев все наблюдения охватывали случаи субфовеолярной или юкстафовеолярной неоваскуляризации. Кистозные интратретинальные изменения наблюдались в 127 случаях. Количество случаев офтальмогипертензии распределилось практически равномерно.

В большей части случаев (137) субретинально определялась жидкость, при этом отслойка нейрo-эпителии отмечалась примерно в половине случаев. Пигментный эпителий в исследованной группе пациентов был отслоен более чем в половине (63,9%) случаев.

Продолжая анализ статистических данных, любопытно отметить, что средняя острота зрения пациентов не превышала трех строчек по таблице Снеллена, а минимальные зрительные функции

Таблица 2

Сопутствующие заболевания и случаи гипертензии

Сопутствующая патология	Наличие	Число пациентов	Число пациентов с гипертонией	Всего
Артериальная гипертония	нет	53	4	219
	да	166	14	
Катаракта	нет	83	6	219
	да	136	12	
Если да, то проводилось ли хирургическое лечение катаракты?	нет	100	7	136
	да	36	1	
Сахарный диабет	нет	195	15	219
	да	24	3	
Первичная открытоугольная глаукома	нет	205	15	219
	да	14	3	
Гиперлипидемия	нет	141	11	219
	да	78	7	
Инфаркт миокарда	нет	203	16	219
	да	16	2	
Инсульт	нет	212	17	219
	да	7	1	

Характеристики клинических проявлений и гипертензия

Фактор	Результат	Число глаз	Число глаз с гипертензией	Всего
Наличие интравитреальных кист	нет	127	10	219
	да	92	8	
Наличие субретинальной жидкости	нет	82	3	219
	да	137	15	
Отслойка пигментного эпителия	нет	81	7	219
	да	138	11	

Таблица 4

Количество инъекций и случаев гипертензии

N (число инъекций)	Количество пациентов, получивших N инъекций в ходе исследования	Случаи гипертензии
1	46	4
2	54	3
3	65	6
4	10	3
5	4	1
6	2	0
7	2	1
8	1	0

Таблица 5

Развитие гипертензии на фоне инъекций Озурдекса при ретинальных венозных окклюзиях

Первый автор и год исследования	Число глаз, получивших Озурдекс	Число глаз с гипертензией ВГД > 25 мм рт.ст.
[39] Coscas (2014)	128	9
[40] Mayer (2013)	38	15
[41] Haller (2011)	1256	53
[42] Joshi (2013)	51	14
[43] Capone (2014)	289	95
[44] Querques (2013)	33	12
[45] Querques (2014)	19	5
[46] Schmitz (2014)	342	62
[47] Singer (2012)	34	6
[48] Ozkok (2015)	35	11
[49] Gado (2014)	30	6

оценивались в 0,02. Утолщение сетчатки в 192 случаях было весьма значительным и составляло в среднем 377,21 мкм. Нельзя не отметить максимальное значение утолщения сетчатки в 1250 мкм. Таким образом, анализ характеристик клинических проявлений макулярной дистрофии пациентов свидетельствует в пользу сопоставимости результатов, поскольку подобные клинические характеристики других исследований повышает ценность настоящего наблюдения в плане возможности сравнительных оценок.

Что касается количества эндовитреальных инъекций и случаев гипертензии, то распределение пациентов в зависимости от числа инъекций выглядело следующим образом (табл. 4).

Три инъекции получили 65 человек и именно в этой группе было выявлено 6 случаев гипертензии, остальные распределились в порядке, представленном в третьем столбце табл. 4.

Повышение остроты зрения после антиVEGF-терапии сопровождалось достоверным снижением средней толщины сетчатки от исходной величины в 377 мкм до 278 мкм к третьему визиту.

Обсуждение

Весьма распространено представление о том, что повышение ВГД присуще только эндовитреальным стероидам [29], однако эндовитреальная терапия вообще, в том числе и наиболее распространенными препаратами с антиVEGF-активностью, также может приводить к повышению уровня ВГД. С другой стороны, есть работы J. Chhablani, в которых эффективное лечение имплантатами дексаметазона приводило к повышению уровня ВГД всего в 7,6% случаев. Так, группой авторов проводилось лечение когорты пациентов с макулярным отеком на фоне диабетической ретинопатии. Лишь на шести глазах после введения Озурдекса потребовалась медикаментозная коррекция офтальмотонуса. Приводятся значения уровня ВГД $14,3 \pm 3,2$ и $15,3 \pm 2,8$ мм рт.ст. до и после лечения соответственно [30].

Соображения безопасности при выборе имплантата дексаметазона чаще всего определяются риском развития офтальмогипертензии в течение 1-2 месяцев после введения, но медикаментозной коррекции такая гипертензия поддается хорошо [31]. При этом существенно, что и ранибизумаб, и имплантат дексаметазона (Озурдекс) могут быть использованы в случаях макулярногo отека на глазах после окклюзии ветви центральной вены сетчатки, причем использование имплантата дексаметазона реже требует смены лечения, чем применение препарата с антиVEGF-активностью [32].

Несмотря на то, что эндовитреальные инъекции антиVEGF-препаратов имеют риск развития гипертензии, единодушия в выводах различных исследователей пока нет. Сходятся только лишь во мнении необходимости длительного наблюдения [33].

Эндовитреальное введение препаратов с антиVEGF-активностью может приводить как к эпизодическому, так и к продолжительному повышению уровня ВГД. Вероятность развития продолжительного и стойкого повышения офтальмотонуса может зависеть от частоты проводимых инъекций и наблюдаться почти в 6% случаев [34].

Нет единодушия по поводу факторов риска развития таких состояний. Есть наблюдения, что чаще гипертензия развивается при введении только бевацизумаба (до 9,9%), по сравнению с введением исключительно ранибизумаба [35]. Чаще гипертензия обнаруживалась на глазах с предсуществующей первичной глаукомой по сравнению со случаями, где указаний на глаукому не было. Есть мнение, что с повышением частоты эндовитреальных инъекций может возрасти и частота развития гипертензии [36].

Механизм развития стойкой гипертензии при антиVEGF-терапии до конца не ясен. Однако можно с большой долей вероятности предположить, что имеет место прямая обструкция трабекулярной сети, увеосклерального пути оттока или шлеммова канала. Сам препарат или фармакологические составляющие могут блокировать пути оттока внутриглазной жидкости. Повторные инъекции могут привести к хроническим воспалительным реакциям или так называемому «трабекулиту», который и ответственный за развитие продленной гипертензии, для коррекции которой используются и лазерная трабекулопластика, и даже фильтрационная хирургия [36].

Развитию гипертензии после эндовитреальных инъекций кортикостероидов внимание уделяется больше, однако среди предрасполагающих факторов вновь фигурирует первичная глаукома [37, 38]. Механизм развития гипертензии в этом случае связывается с увеличением резистентности оттоку. Отмечаются изменения микроструктуры трабекулярной сети, появление отложений, подавляется активность протеаз, а также фагоцитоз эндотелиальных клеток трабекулярной сети [39].

Данные по развитию офтальмогипертензии на фоне инъекций имплантата дексаметазона в однородных и вполне сравнимых группах пациентов, выделенных только по признаку наличия окклюзий ретинальных вен, приведены в *табл. 5*.

Среди исследований, суммированных в *табл. 5*, некоторые представляют особый интерес. Так, в ретроспективном анализе 342 случаев с окклюзиями вен сетчатки К. Schmitz определил процент гипертензии равный 20%, причем рост уровня ВГД на величину более 10 мм рт.ст. составил всего 9% [46]. Любопытно и то, что авторы не отметили большей частоты развития гипертензии на глазах с первичной глаукомой. Не было отмечено корреляции между количеством инъекций дексаметазона, временным интервалом между инъекциями и ростом уровня ВГД. Исследование было проведено в Европе (в Германии). Похожее исследование, проведенное А. Саропе, выявляет больше пациентов, на глазах которых развилась гипертензия [43].

Заключение

В заключение хотелось бы привести данные, представляющие собой анализ осложнений более чем двух тысяч эндовитреальных инъекций, проведенных А. Воссом еще в 2008 г. Так, было показано, что повышение офтальмотонуса после эндовитреальных инъекций стероидов составило 13,78%, при этом в целом в группе пациентов, получавших эндовитреальные инъекции, повышение офтальмотонуса было в 7,69% случаев [50].

Таким образом, эндовитреальное введение депонированных стероидов хоть и чаще, чем антиVEGF-препараты, вызывает повышение ВГД, но не драматически, и этот процесс хорошо управляем и часто обратим.

Литература/References

1. Hoang Q., Tsuang A., Gelman R., Mendonca L., Kara E. Della Torre, Jesse J. Jung, K. Bailey Freund. Clinical predictors of sustained intraocular pressure elevation due to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2013; 33:179-87. doi.org/10.1097/iae.0b013e318261a6f7.
2. Hoang Q., Mendonca L., Della Torre K., Jung J.J., Tsuang A.J., Bailey K. Freund. Effect on intraocular pressure in patients receiving unilateral intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Ophthalmology* 2012; 119(2):321-326. doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.08.011.
3. Choi D., Ortube M., McCannel C. Sustained elevated intraocular pressures after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib. *Retina* 2011; 31:1028-1035. doi.org/10.1097/iae.0b013e318217ffde.
4. Hollands H., Wong J., Bruen R. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Can J Ophthalmol* 2007; 42:807-811. doi.org/10.3129/107-172.
5. Sniegowski M., Mandava N., Kahook M. Sustained intraocular pressure elevation after intravitreal injection of Bevacizumab and Ranibizumab associated with trabeculitis. *Open Ophthalmol J* 2016; 10:32-35 doi.org/10.2174/1874364101004010028.
6. Егорова И.В., Шамшинова А.М., Еричев В.П. Функциональные методы исследования в диагностике глаукомы. *Вестник*

- офтальмологии 2001; 117(6):38-40. [Egorova I.V., Shamshinova A.M., Erichev V.P. Functional methods in the glaucoma diagnostics. *Vestn Oftalmol* 2001; 117(6):38-40. (In Russ.)].
7. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С. и др. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 1. Периметрия как метод функциональных исследований. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(2):75-81. [Erichev V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Makarova A.S. et al. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 1. Perimetry as a functional diagnostics method. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(2):75-81. (In Russ.)].
 8. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С. и др. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 3. Роль морфофункциональных взаимоотношений в раннем выявлении и мониторинге глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(2):96-101. [Erichev V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Makarova A.S. et al. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 3. The role of the morphological and functional relationships in the early detection and monitoring of glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(2):96-101. (In Russ.)].
 9. Еричев В.П., Петров С.Ю., Макарова А.С., Козлова И.В. и др. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 2. Диагностика структурных повреждений сетчатки и зрительного нерва. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(3):72-79. [Erichev V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Makarova A.S. et al. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 2. Diagnosis of structural damage of the retina and optic nerve. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(3):72-79. (In Russ.)].
 10. Мамиконян В.Р., Галоян Н.С., Шеремет Н.Л., Казарян Э.Э., Харлап С.И., Шмелева-Демир О.А., Анджелова Д.В., Татевосян А.А. Особенности глазного кровотока при ишемической оптической нейропатии и нормотензивной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2013; 129(4):3-9 [Mamikonian V.R., Galoian N.S., Sheremet N.L., Kazarian E.E., Kharlap S.I., Shmeleva-Demir O.A., Andzhelova D.V., Tatevosian A.A. Peculiarities of ocular blood flow in ischemic optic neuropathy and normal tension glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2013; 129(4):3-9. (In Russ.)].
 11. Малышев В.В., Чешейко Е.Ю., Щуко А.Г., Юрьева Т.Н. Структурно-функциональные изменения зрительной системы у пациентов с функциональным ангулярным блоком. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2007; 8(4):137-139. [Malyshov V.V., Chesheiko E.Yu., Shchuko A.G., Yur'eva T.N. Structural and functional changes of the visual system in patients with an angular functional blockade. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2007; 8(4):137-139. (In Russ.)].
 12. Шамшинова А.М., Еричев В.П., Егорова И.В. Нарушения цветовой и контрастной чувствительности в диагностике глаукомы. *Глаукома* 2002; 1:2-7. [Shamshinova A.M., Erichev V.P., Egorova I.V. Violations of color and contrast sensitivity in the diagnosis of glaucoma. *Glaucoma* 2002; 1:2-7. (In Russ.)].
 13. Астахов С.Ю., Астахов Ю.С., Зумбулидзе Н.Г. Современные тенденции развития непроникающей хирургии глауком. *Вестник офтальмологии* 2004; 120(3):4-7. [Astakhov S.Iu., Astakhov Iu.S., Zumbulidze N.G. Modern trends of development of the nonpenetrating surgery in glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2004; 120(3):4-7. (In Russ.)].
 14. Астахов С.Ю., Грабовецкий В.Р., Нефедова Д.М., Ткаченко Н.В. Преимущества и недостатки гипотензивных капель без консерванта. *Офтальмологические ведомости* 2011; 4(2):95-98. [Astakhov S.Yu., Grabovetskii V.R., Nefedova D.M., Tkachenko N.V. Advantages and disadvantages of preservative-free antihypertensive eyedrops. *Ophthalmologic vedomosti* 2011; 4(2):95-98. (In Russ.)].
 15. Астахов С.Ю., Ткаченко Н.В. Первый опыт применения бета-блокаторов без консерванта. *Офтальмологические ведомости* 2010; 3(2):66-70. [Astakhov S.Yu., Tkachenko N.V. The first experience of using preservative-free beta-blockers. *Ophthalmologic vedomosti* 2010; 3(2):66-70. (In Russ.)].
 16. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О. Результаты применения ретиналамина у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома* 2006; 2:43-47. [Astakhov Yu.S., Butin E.V., Morosova N.V., Sokolov V.O. Results of Retinalamin treatment at patients with POAG. *Glaucoma* 2006; 2:43-47. (In Russ.)].
 17. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Общие принципы медикаментозного лечения заболеваний глаз. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2004; 5(1):48. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Stavitskaya T.V. General principles of drug treatment of eye diseases. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2004; 5(1):48. (In Russ.)].
 18. Еричев В.П., Дугина А.Е., Мазурова Ю.В. Фиксированные лекарственные формы: современный подход к терапии глаукомы. *Глаукома* 2010; (1):62-65. [Erichev V.P., Dugina A.E., Mazurova U.V. Fixed combinations in glaucoma treatment: particular case. *Glaucoma* 2010; (1):62-65. (In Russ.)].
 19. Еричев В.П., Козлова И.В., Цзинь Д.Д., Решикова В.С., Макарова А.С. Фиксированная комбинация латанопроста и тимолола малеата в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(1):37-43. [Erichev V.P., Kozlova I.V., Tszin' D.D., Reshchikova V.S., Makarova A.S. Fixed combination of latanoprost and timolol maleate in treatment of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(1):37-43. (In Russ.)].
 20. Козлова И.В., Аюпян А.И., Решикова В.С. Опыт применения новой фиксированной формы дорзопт плюс в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2012; 2:50-54. [Kozlova I.V., Akopyan A.I., Reshchikova V.S. Experience of application of the new fixed dorzopt plus form in treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2012; 2:50-54. (In Russ.)].
 21. Козлова И.В., Аюпян А.И., Решикова В.С. Эффективность комбинированной терапии у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2011; 3:25-29. [Kozlova I.V., Akopyan A.I., Reshchikova V.S. The effectiveness of combination therapy in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2011; 3:25-29. (In Russ.)].
 22. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородникова В.Ю. Принципы лечения начальной стадии глаукомы: хирургия против терапии (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2011; 332(5):28-35. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Alexandrov A.S., Ogorodnikova V.Yu. Principles of treatment of earlystage glaucoma: Surgery vs. Therapy (Review of literature). *Voенno-meditsinskii zhurnal* 2011; 332(5):28-35. (In Russ.)].
 23. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С., Огородникова В.Ю. Как понизить уровень внутриглазного давления на 30% у пациентов с глаукомой (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал* 2009; 330(6):40-46. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Alexandrov A.S. Principles of reduction of ophthalmotonous pressure on 30% by the patients with glaucoma (Review of literature). *Voенno-meditsinskii zhurnal* 2009; 330(6):40-46. (In Russ.)].
 24. Мамиконян В.Р., Юсеф Наим Юсеф, Введенский А.С., Саид Наим Юсеф, Казарян Э.Э., Галоян Н.С., Татевосян А.А. Результаты комбинированного хирургического лечения открытоугольной глаукомы и катаракты. *Вестник офтальмологии* 2010; 126(4):3-6. [Mamikonyan V.R., Yusef Naim Yusef, Vvedensky A.S., Said Naim Yusef, Kazaryan E.E., Galoian N.S., Tatevosian A.A. Results of combination surgical treatment for open-angle glaucoma and cataract. *Vestn Oftalmol* 2010; 126(4):3-6. (In Russ.)].
 25. Перова Н.В., Довжик И.А., Севостьянов В.И., Бессмертный А.М., Еричев В.П., Робустова О.В. Медико-биологические исследования дренажа для лечения тяжелых форм глаукомы. *Глаукома* 2003; (4):40. [Perova N.V., Dovzhik I.A., Sevost'yanov V.I., Bessmertnyi A.M., Erichev V.P., Robustova O.V. Biomedical drainage study for the treatment of severe forms of glaucoma. *Glaucoma* 2003; (4):40. (In Russ.)].
 26. Петров С.Ю., Антонов А.А., Макарова А.С., Вострухин С.В. и др. Возможности пролонгации гипотензивного эффекта трабекулектomie. *Вестник офтальмологии* 2015; 131(1):75-81. [Petrov S.Yu., Antonov A.A., Makarova A.S., Vostrukhnin S.V. Possibility of extension of the hypotensive effect of trabeculectomy. *Vestn Oftalmol* 2015; 131(1):75-81. (In Russ.)].
 27. Хорошилова-Маслова И.Р., Ганковская Л.В., Андреева Л.Д., Еричев В.П., Василенкова Л.В., Илаготская Л.В. Экспериментальное изучение ингибирующего действия комплекса цитокинов на заживление раны после фильтрующей операции при глаукоме.

- Гистопатологические и иммунохимические находки. *Вестник офтальмологии* 2000; 116(1):5-8. [Khoroshilova-Maslova I.R., Gankovskaya L.V., Andreeva L.D., Elichev V.P., Vasilenkova L.V., Ilatovskaya L.V. Experimental study of the inhibitory effect of the cytokine complex wound healing after glaucoma filtering surgery. Histopathological and immunohistochemistry findings. *Vestn Ophthalmol* 2000; 116(1):5-8. (In Russ.)].
28. Юрьева Т.Н., Волкова Н.В., Шуко А.Г., Малышев В.В. Алгоритм реабилитационных мероприятий на этапах формирования путей оттока после непроникающей глубокой склерэктомии. *Офтальмохирургия* 2007; 4:67-71. [Yur'eva T.N., Volkova N.V., Shchuko A.G., Malyshev V.V. Algorithm of rehabilitation actions at the stages of the outflow tract formation after penetrating deep sclerectomy. *Ophthalmosurgery* 2007; 4:67-71. (In Russ.)].
 29. Sampat K., Garg S. Complications of intravitreal injections. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21(3):178-183. doi.org/10.1097/icu.0b013e328338679a.
 30. Chhablani J., Bansal P., Veritti D. Dexamethasone implant in diabetic macular edema in real-life situations. *Eye* 2016; 30:426-430. doi.org/10.1038/eye.2015.246.
 31. Coscas G., Augustin A., Bandello F. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2014; 24(1):1-9. doi.org/10.5301/ejo.5000475.
 32. Nghiem-Buffet S., Fajnkuchen F., Buffet M. Intravitreal ranibizumab and/or dexamethasone implant for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2014; 232(4):216-222. doi.org/10.1159/000365639.
 33. Toalster N., Russell M., Ng P. A 12-month prospective trial of inject and extend regimen for ranibizumab treatment of age-related macular degeneration. *Retina* 2013; 33:1351-1358. doi.org/10.1097/iae.0b013e3182831265.
 34. Adelman R.A., Zheng Q., Mayer H.R. Persistent ocular hypertension following intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010; 26:105-110. doi.org/10.1089/jop.2009.0076.
 35. Good T., Kimura A., Mandava N., Kahook M. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol* 2010; 95(8):1111-1114. doi.org/10.1136/bjo.2010.180729.
 36. Tseng J., Vance S.K., Kara E., Della Torre, Mendonca L., Cooney M., Klancnik J., Sorenson J., Freund K. Sustained increased intraocular pressure related to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *J Glaucoma* 2012; 21(4):241-247. doi.org/10.1097/ijg.0b013e31820d7d19.
 37. Smithen L., Ober M., Maranan L., Spaide R. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:740-743. doi.org/10.1016/j.ajo.2004.06.067.
 38. Kersey J., Broadway D. Corticosteroid-induced glaucoma. *Eye* 2005; 20(4): 407-416. doi.org/10.1038/sj.eye.6701895.
 39. Coscas G., Augustin A., Bandello F. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2014; 24(1):1-9. doi.org/10.5301/ejo.5000376.
 40. Mayer W., Wolf A., Kernt M., Kook D., Kampik A., Ulbig M., Hari-toglou C. Twelve-month experience with Ozurdex for the treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2013; 27(7):816-22. doi.org/10.1038/eye.2013.79.
 41. Haller J.A., Bandello F., Belfort R., Blumenkranz M., Gillies M., Heier J., Loewenstein A., Yoon Y., Jiao J., Xiao-Yan Li, Whitcup S. Ozurdex GENEVA Study Group Dexamethasone Intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011; 118(12):2453-2460. doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.05.014.
 42. Joshi L., Yaganti S., Gemenetzi M., Lightman S., Lindfield D., Liolios V., Menezo V., Shao E., Taylor S.R. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(8):1040-1044. doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-303207.
 43. Capone A.Jr., Singer M.A., Dodwell D.G., Dreyer R.F., Oh K.T., Roth D.B., Walt J.G., Scott L.C., Hollander D.A. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (Shasta study). *Retina* 2014; 34(2):342-351. doi.org/10.1097/iae.0b013e318297f842.
 44. Querques L., Querques G., Lattanzio R. Repeated intravitreal dexamethasone implant for retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2013; 229(1):21-25. doi.org/10.1159/000342160.
 45. Querques G., Cascavilla M., Cavallero E. Changes in macular function after ozurdex for retinal vein occlusion. *Optom Vis Sci* 2014; 91(7):760-768. doi.org/10.1097/oxp.0000000000000308.
 46. Schmitz K., Maier M., Clemens C.R., Höhn F., Wachtlin J., Lehmann F., Bertelmann T., Rüdiger K., Horn M., Bezatis A., Spital G., Meyer C.H.; German Retinal Vein Occlusion Group (GRVO). Reliability and safety of intravitreal ozurdex injections. The ZERO study. *Ophthalmologie* 2014; 111(1):44-52. doi.org/10.1007/s00347-012-2737-2.
 47. Singer M., Bell D., Woods P. Effect of combination therapy with Bevacizumab and Dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion. *Retina* 2012; 32(7):1289-1294. doi.org/10.1097/iae.0b013e318242b838.
 48. Ozkok A., Saleh O., Sigford D., Heroman J., Schaal S. The Omar study: comparison of ozurdex and triamcinolone acetonide for refractory cystoid macular edema in retinal vein occlusion. *Retina* 2015; 35(7):1393-1400. doi.org/10.1097/iae.0000000000000475.
 49. Gado A., Macky T. Dexamethasone intravitreal implant versus bevacizumab for central retinal vein occlusion-related macular oedema: a prospective randomized comparison. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014; 42(7):650-655. doi.org/10.1111/ceo.12311.
 50. Bocco A., Glacet-Bernard A., Zourani A., Coscas G., Soubrane G. Intravitreal injection: retrospective study on 2028 injections and their side effects. *J Fr Ophthalmol* 2008; 31(7):693-698. doi.org/10.1016/s0181-5512(08)74383-3.

Поступила: 05.09.2016.




Постоянное использование



ХИЛО-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота

При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза»;
до и после хирургического лечения. Лидер продаж в Германии* и России**
Препарат года с 2007 по 2013 в Германии***

До 3-й степени сухости 



ХИЛОМАКС-КОМОД® 0,2% гиалуроновая кислота

Длительное интенсивное увлажнение
Высокая концентрация и высокая вязкость
При тяжелых формах синдрома «сухого глаза»


1-4 степень сухости 

Бережный уход и восстановление



ХИЛОЗАР-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + декспантенол


Увлажнение глаз и заживление повреждений
Дневной уход. Вместо мази в течение дня
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», способствует
заживлению повреждений глазной поверхности

До 3-й степени сухости 



ХИЛОПАРИН-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + гепарин

Увлажнение и восстановление
Уход при раздражении роговицы и конъюнктивы
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», включая
хроническое воспаление роговицы

До 3-й степени сухости 

Защита в ночное время



ВИТА-ПОС® Витамин А

Защита ваших глаз в ночное время. Улучшает свойства слезной пленки
Ночной уход при всех формах синдрома «сухого глаза»

1-4 степень сухости 