

Целесообразность применения дифференцированных («ступенчатых») стартовых подходов к лечению больных с разными стадиями глаукомы

КУРОЕДОВ А.В., д.м.н., профессор, начальник отделения^{1,2};

БРЕЖНЕВ А.Ю., к.м.н., доцент³;

ЛОВПАЧЕ ДЖ.Н., к.м.н., эксперт по вопросам глаукомы⁴;

ПЕТРОВ С.Ю., к.м.н., ведущий научный сотрудник⁵;

ТИБИЕВА З.У., аспирант, врач-офтальмолог²;

НАГОРНОВА З.М., аспирант, ассистент кафедры⁶;

КРИНИЦЫНА Е.А., клинический ординатор²;

СЕРГЕЕВА В.М., студент⁷.

¹ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, 107014, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Оленья, 8А;

²Кафедра офтальмологии лечебного факультета им. акад. А.П. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1;

³ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ, 305041, Российская Федерация, Курск, ул. Карла Маркса, 3;

⁴ООО «Три-З», 129301, Российская Федерация, Москва, ул. Бориса Галушкина, 3;

⁵ФГБНУ «НИИГБ», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А;

⁶Кафедра оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ, 153012, Российская Федерация, Иваново, Шереметьевский проспект, 8;

⁷ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Ловпаче Дж.Н., Петров С.Ю., Тибиева З.У., Нагорнова З.М., Криницына Е.А., Сергеева В.М. Целесообразность применения дифференцированных («ступенчатых») стартовых подходов при лечении больных с разными стадиями глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2018; 4:25-54.

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 глаукомы, 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

Для контактов:

Куроедов Александр Владимирович, e-mail: akuroyedov@hotmail.com

«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.

ENGLISH

The feasibility of adopting «stepwise» initial approaches in treatment of patients with different stages of glaucoma

KUROYEDOV A.V., Med.Sc.D., M.D., professor, Head of Ophthalmology Department^{1,2};

BREZHNEV A.YU., Ph.D., M.D., assistant professor³;

LOVPACHE J.N., Ph.D., M.D., glaucoma expert⁴;

PETROV S.YU., Med.Sc.D., M.D., leading researcher⁵;

TIBIEVA Z.U., M.D., postgraduate student²;

NAGORNOVA Z.M., M.D., assistant professor⁶;

KRINITSYNA E.A., resident²;

SERGEEVA V.M., medical student⁷.

¹Mandryka Military Clinical Hospital, 8A Bolshaya Olenya st., Moscow, Russian Federation, 107014;

²Pirogov State National Medical University, Ophthalmology Department, 1 Ostrovityanova st., Moscow, Russian Federation, 117997;

³State Medical University, 3 Karl Marx st., Kursk, Russian Federation, 305041;

⁴LLC «Tri-Z-MSK», 3 Borisa Galushkina Str., Moscow, Russian Federation, 129301;

⁵Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021;

⁶State Medical Academy, 8 Sheremetevskiy av., Ivanovo, Russian Federation, 153012;

⁷Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8s2 Trubetskaya st., Moscow, Russian Federation, 119991.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Lovpache J.N., Petrov S.Yu., Tibieva Z.U., Nagornova Z.M., Krinitsyna E.A., Sergeeva V.M. The feasibility of adopting «stepwise» initial approaches in treatment of patients with different stages of glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(4):25-54.

Abstract

The “classical” scheme of prescribing regimens to patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma (POAG) implies initial monotherapy treatment, which is practiced in patients with any stage of the disease. This in turn implies a consistent strengthening of regimes. Thus, the “modern” clinical algorithm practically excludes the possibility of initial treatment with combined medicines, laser treatment or conventional surgery. At the same time, differentiated («stepwise») approaches used in other disciplines makes 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 glaucomatous optic neuropathy.

Significant research in the field of permissible IOP-level values, 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 the active substance tolerance violation convincingly prove the feasibility of using differentiated schemes of initial treatment. «Stepwise» approach, including the choice of monotherapy with the use of a prostaglandin analogues at the «start» of treatment in patients with a newly identified mild glaucoma, mandatory use of combinations (preferably fixed) in patients with moderate stage of the disease and a minimum of triple therapy with a 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.

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 претерпел 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 клинко-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 клинко-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 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].

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, 4-6].

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

Среднестатистические значения уровня ВГД (P_c) находятся в диапазоне от 16 до 26 мм рт.ст. (10-21 мм рт.ст., P_0). Средняя величина офтальмотонуса (P_c), 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 [7, 8]. Вместе с тем внутри этой характеристики офтальмотонуса (P_c) «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 [7]. 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 [9].

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» [4]. Более того, определено, что индивидуальная норма рассматривается как показатель вариабельности 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 корректной. Так, индивидуальные значения могут достигать выбросов до 10% от установленных среднестатистических показателей в 16-26 мм рт.ст. (P_c) и определяются рядом специфических локальных и системных факторов, в целом не превышая обычно 5% от объема всей популяционной выборки [7].

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» [5]. Для определения толерантного уровня ВГД автором были предложены несколько актуальных на тот момент методов: кампиметрический, периметрический, визометрический и электрофизиологический. Автор дает понятию 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. [10].

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» [6]. Американская академия офтальмологии характеризует этот показатель как «диапазон значений уровня ВГД, достаточный для прекращения прогрессирования повреждений, вызванных повышенным офтальмотонусом». 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» [11]. 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, связанного 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 [12]. 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, 5].

На наш взгляд, два последних термина — «толерантный» и «целевой» уровни ВГД «пересекаются» на уровне понятий для клинической практики, так как, 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, так как не учитывают, например, факторы риска или продолжительность болезненности глаукомы 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, так как 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 [13]. 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-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 дорзолаамидом 2% либо бринзолаамидом 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 [14].

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 [15]. 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]. 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 морфофункциональным 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 офтальмогипертензией (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 [17].

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 2% дорзоламида 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 первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) у лиц с ОГ, так как не только у лиц, получавших медикаментозное лечение, но и в группе «плацебо» было отмечено статистически значимое и последовательное снижение уровня ВГД [18].

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, не леченной ранее 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 прогрессирования глаукомы уменьшается почти на 50%. При этом риск прогрессирования уменьшается на 10% на каждый 1 мм рт.ст. понижения офтальмотонуса [19]. Риск прогрессирования уменьшается при более низком исходном значении ВГД и более значимом начальном снижении офтальмотонуса на фоне стартовой терапии [20].

В исследовании *Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study* (CIGTS) была произведена сравнительная оценка эффективности хирургического лечения и медикаментозной терапии глаукомы [21]. Хирургическое вмешательство давало более выраженный гипотензивный эффект: после трабекулэктомии уровень ВГД понизился на 48% (средний уровень офтальмотонуса составил 14-15 мм рт.ст., P₀), 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 со степенью снижения уровня офтальмотонуса.

У пациентов с «продвинутыми» стадиями болезни на этапе первичной диагностики более выраженное снижение ВГД привело к уменьшению темпов

Таблица 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 <i>Clinical Study</i>	Продолжительность наблюдения, годы <i>Duration, years</i>	Объем выборки, n <i>Sample size, n</i>	Метод лечения <i>Method of treatment</i>
ОНТС*	5 лет	1636	Медикаментозное лечение vs наблюдение <i>Medical treatment vs follow-up</i>
EGPS	5 лет	1081	Медикаментозное лечение (дорзоламид) vs плацебо <i>Medical treatment (dorzolamid) vs placebo</i>
EMGT	6 лет	255	Лазерная трабекулопластика + селективный бета-адреноблокатор vs наблюдение <i>Laser trabeculoplasty + selective beta-blocker vs follow-up</i>
CIGTS	8 лет	607	Медикаментозное лечение vs хирургия <i>Medical treatment vs surgery</i>
AGIS	6 лет	591	Различные сочетания лазерного и хирургического лечения (см. в тексте) <i>Various combinations of laser and surgical treatment (see text)</i>
CNTGS	8 лет	145	Медикаментозное/лазерное лечение vs наблюдение <i>Medical/laser treatment vs follow-up</i>
TVT	5 лет	212	Трабекулэктомия vs имплантация дренажа Baerveldt <i>Trabeculectomy vs Baerveldt drainage implantation</i>

Примечание: * — расшифровка сокращений в тексте ниже.

Note: * — for abbreviations, see text below.

и частоты прогрессирования заболевания [22]. 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) аргонлазерная трабекулопластика, которая при необходимости дополнялась трабекулэктомией и повторной трабекулэктомией; 2) трабекулэктомия, затем при необходимости — аргонлазерная трабекулопластика и повторная трабекулэктомия.

Анализ данных наблюдения за пациентами на протяжении 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 [23].

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. 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 влияния снижения ВГД 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 глаукомно-го 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 ($12,6 \pm 5,9$ против $14,4 \pm 6,9$ мм рт.ст.), хотя и не достигавших статистически значимой разницы [24].

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 [25].

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 [26]. Обращаем внимание, что речь в данной работе идет лишь о пациентах с ОГ, что подразумевает необходимость более значительного снижения офтальмотонуса 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_t) менее 20 мм рт.ст. [27].

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 псевдоэкзофолий.

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 [28]. 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 [6]. Аналогичную позицию занимают авторы руководства из Американской академии офтальмологии. В этом документе как ориентир упоминается 25% 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.

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 [11]. 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 [29]. В аналогичном исследовании немецких офтальмологов «целевое давление» было определено у 95,5% пациентов, при этом у 81,0% отмечались сложности при его достижении [30].

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).

Таблица 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 / Mild	20	22-24
Развитая / Moderate	≥30	19-21
Далеко зашедшая / Advanced	35-40	16-18

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 [31]. Только мероприятия, способные соединить систематичность 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.

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 ПООУ (n=573) составляет

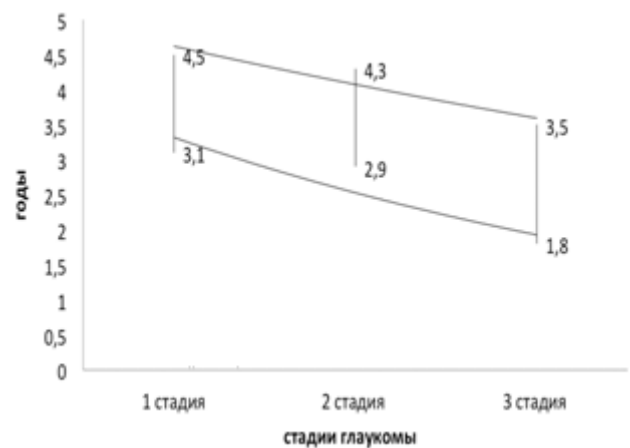


Рис. 1. Сроки стабилизации глаукомного процесса на фоне проводимого лечения и в зависимости от стадии заболевания (суммированные данные многоцентровых исследований в России, других странах СНГ и Грузии за период 2005-2017 гг.)

Fig. 1. Time of glaucoma stabilization in treated patients depending on glaucoma stage (Summary of multicenter clinical studies in Russia, other CIS countries and Georgia, 2005-2017 yrs.)

12,0±0,8 года [32]. Похожие результаты представлены и исследователями из Всемирной глаукомной ассоциации. 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.

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

Таблица 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 <i>Clinical study, years</i>	Стадии глаукомы <i>Glaucoma stages</i>			Ссылки <i>References</i>
	начальная <i>mild</i>	развитая <i>moderate</i>	далеко зашедшая <i>advanced</i>	
2013	нд	60 (56; 74)	нд/нд	[33]
2014	62 (58; 67)	60 (58; 65)	63 (59; 68)	[34]
2015	64 (59; 69)	нд/нд	нд/нд	[35]
2015	66 (61; 71)	нд/нд	нд/нд	[36]
2015	нд/нд	64 (60; 70)	нд/нд	[37]
2016	64 (57; 70)	62 (57; 70)	64,5 (61; 71)	[38]
2017	64 (57; 69)	62 (57; 69)	64 (61; 68)	[39]
2017	63 (19; 22)	нд/нд	нд/нд	[40]
2018	64 (59; 68)	65 (61; 72)	63 (58; 69)	[41]

Примечание: нд — не изучалось.

Note: nd — no data.

Таблица 4. Уровни офтальмотонуса (P_i), 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 <i>Clinical study, years</i>	Стадии глаукомы <i>Glaucoma stages</i>			Ссылки <i>References</i>
	начальная <i>mild</i>	развитая <i>moderate</i>	далеко зашедшая <i>advanced</i>	
2013	нд/нд	27 (24; 29)	нд/нд	[33]
2014	27 (26; 28)	28 (25; 29)	30 (28,5; 32)	[34]
2015	26 (24; 29)	27 (25; 29)	32 (28; 35)	[35]
2015	нд/нд	28 (25; 31)	нд/нд	[37]
2016	27 (24; 29)	29 (26; 32)	32 (29; 35)	[38]
2017	27 (25; 29)	28 (26; 30)	30 (28; 34)	[39]
2017	26 (23; 28)	нд/нд	нд/нд	[40]
2018	25 (24; 27)	30 (26; 32)	30 (28; 37)	[41]

Примечание: нд — не изучалось.

Note: nd — no data.

стабилизация ГОН находится во временном интервале от 2,2 до 3,2 года, а в большинстве случаев переход из стадии в стадию происходит в период от 1,8 до 4,5 лет [42-44].

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 с учетом исходного уровня ВГД. В табл. 4 представлены исходные значения 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 по морфофункциональным изменениям, но и по изменению офтальмотонуса, и поэтому любой обнаруженный уровень ВГД,

Таблица 5. Показатели офтальмотонуса (Р) 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 <i>Clinical study, years</i>	Стадии глаукомы <i>Glaucoma stages</i>			Ссылки <i>References</i>
	начальная <i>mild</i>	развитая <i>moderate</i>	далеко зашедшая <i>advanced</i>	
2013	нд/nd	20 (18; 23)	Нд	[33]
2014	20 (18; 22)	22 (19; 23)	19,5 (18,5; 21)	[34]
2015	нд/nd	20 (19; 21)	19,5 (18; 22)	[35]
2015	нд/nd	20 (19; 21)	21 (19; 23)	[36]
2015	нд/nd	20 (17; 22)	нд/nd	[37]
2016	19 (17; 21)	19 (17; 20)	19 (17; 22)	[38]
2017	20 (19; 22)	20 (18; 22)	20 (18; 22)	[39]
2017	20 (19; 22)	нд/nd	нд/nd	[40]
2018	19 (17; 21)	19 (17; 20)	19,5 (18; 21,5)	[41]

Примечание: нд — не изучалось.

Note: nd — no data.

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 работ, доказывающих прямую взаимосвязь между его повышенным уровнем и прогрессированием заболевания [45]. 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 [2]. 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) [46].

Клинико-эпидемиологические многоцентровые исследования, выполненные в России и других странах СНГ за период с 2013 по 2017 гг., определили характеристики офтальмотонуса на фоне про-

водимого лечения, которые, как 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 так называемых 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. Кажется 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 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 табл. 6, 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 [52].

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 [2]. В этой связи стоит упомянуть о принципах 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 «держаться в голове» уже имеющиеся результаты своего собственного опыта применения разных классов антиглаукомных лекарственных препаратов. Понятным примером такого выбора может быть иллюстрация из исследования M.G. Vissi, в котором пациентам ($n=128$), ранее получавшим бета-адреноблокатор (тимолол 0,5%), на фоне нарастающих явлений нарушения толерантности к препарату, проявлявшемуся в субкомпенсации уровня ВГД до 21,8 мм рт.ст. (P_0), 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 $6,1 \pm 0,3$ мм рт.ст. (-28%) и $5,5 \pm 0,3$ 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 [53].

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 оптикопатии. 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 глаукомой. 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 [54]. 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 грация относительных значений уровня ВГД, при превышении которых глаукома прогрессирует с разной скоростью, так называемые 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 (≥ 2 дБ/год), если «средневзвешенный» уровень ВГД на фоне проводимого лечения находится на пороге 23 мм рт.ст. [40].

Собственно, это и есть второй принцип аддитивной терапии: нельзя подменять необходимость использования такой терапии целесообразностью замены лекарственного средства из другой группы,

Таблица 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 <i>Classes of antiglaucoma medicines</i>	Степень понижения уровня ВГД (диапазон), от исходного (min/max), % <i>IOP reduction from baseline (min/max), %</i>	Литература <i>References</i>
β-адреноблокаторы (неселективные) <i>Non-selective beta-blockers</i>	20-30	[1, 6, 47-49]
β-адреноблокаторы (бетаксолол) <i>Beta-blockers (betaxolol)</i>	15-20	[1, 6, 47-49]
Селективные симпатомиметики (исключая апроклонидин ¹) <i>Selective sympathomimetics (excluding Apraclonidine¹)</i>	18-25	[1, 6, 47-49]
Селективные симпатомиметики (апроклонидин) <i>Selective sympathomimetics (Apraclonidine)</i>	15-35	[1, 6, 47-49]
Неселективные симпатомиметики <i>Non-selective sympathomimetics</i>	15-20	[1, 6, 47-49]
Простагландины (простаноиды, гипотензивные липиды и их производные, например, латанопрост буноид ¹) (исключая декосоноиды) <i>Prostaglandins (prostanoids, hypotensive lipids, derivatives, such as latanoprost bunod¹) (excluding unoproston)</i>	25-35	[1, 6, 47-50]
Простагландины (декосоноиды ¹) <i>Prostaglandins (unoproston¹)</i>	15-20	[1, 6, 47-49]
Ингибиторы карбоангидразы (местные) <i>Carbonic anhydrase inhibitors (local)</i>	15-20	[1, 6, 47-49]
Ингибиторы карбоангидразы (для перорального применения) <i>Carbonic anhydrase inhibitors (peroral)</i>	20-40	[1, 6, 47-49]
M-холиномиметики <i>M-cholinomimetics</i>	17-25	[1, 6, 47-49]
Ингибиторы Rho-киназы (эффекторный белок ¹) <i>Rho-kinase inhibitors (effector protein¹)</i>	22-28	[51]
Агонисты рецепторов аденозина (эндогенный нуклеозид) <i>Adenosine receptor agonist (endogenous nucleoside)</i>	экспериментальные разработки (по состоянию на конец 2017 г.) <i>experimental studies (by the end of 2017)</i>	[51]
Доноры оксида озона (аллотропная модификация кислорода) <i>Ozon oxide donors (allotropic oxygen)</i>	экспериментальные разработки (по состоянию на конец 2017 г.) <i>experimental studies (by the end of 2017)</i>	[51]
Ингибиторы полимеризации актина (глобулярный белок) <i>Actin polymerization inhibitor (globular protein)</i>	экспериментальные разработки (по состоянию на конец 2017 г.) <i>experimental studies (by the end of 2017)</i>	[51]

Примечание: ¹ — не используется в России.

Note: ¹ — not used in Russia.

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 так называемые 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, 6].

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.

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

Наименование <i>Name</i>	Компоненты фиксированной комбинации <i>Components of fixed combination</i>		Режим назначений <i>Dosage</i>	Гипотензивный эффект <i>Hypotensive efficacy</i>	Литература <i>Referenses</i>
Фотил/Пилотимол Fotil/Pilotimol	пилокарпин/ pilocarpin 2%	тимолол/ timolol 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут 1 drop b.i.d	25-30%	[1, 6, 47-49]
Фотил-форте/ Fotil forte	пилокарпин/ pilocarpin 4%	тимолол/ timolol 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут 1 drop b.i.d	25-30%	[1, 6, 47-49]
Косопт/Дорзопт+ Cosopt/Dorzopt+	дорзоламид/ dorzolamide 2%	тимолол/ timolol 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут 1 drop b.i.d	29-35%	[1, 6, 47-49]
Азарга/Azarga	бринзоламид/ brinzolamide 1%	тимолол/ timolol 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут 1 drop b.i.d	28-35%	[1, 6, 47-49]
Ксалаком/ Дуопрост Xalacom/Duoprost	латанопрост/ latanoprost 0,005%	тимолол/ timolol 0,5%	по 1 капле 1 раз/сут 1 drop once daily	25-34%	[1, 6, 47-49]
Дуотрав/Duotrav	травопрост/ travoprost 0,004%	тимолол/ timolol 0,5%	по 1 капле 1 раз/сут 1 drop once daily	27-34%	[1, 6, 47-49]
Ганфорт/Ganfort	биматопрост/ bimatoprost 0,03%	тимолол/ timolol 0,5%	по 1 капле 1 раз/сут 1 drop once daily	27-34%	[1, 6, 47-49]
Проксофелин/ Proxophelin	проксодолол/ prochodololum 1%	клофелин/ clophelin 0,25%	по 1 капле 2-3 раза/сут 1 drop b.i.d. or t.i.d.	≈25%	[1, 6, 47-49]
Проксокарпин/ Proxocarpin	проксодолол/ prochodololum 1%	пилокарпин/ pilocarpine 1%	по 1 капле 2-3 раза/сут 1 drop b.i.d. or t.i.d.	≈25%	[1, 6, 47-49]
Комбиган/ Combigan	бримонидин/ brimonidine 0,2%	тимолол/ timolol 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут 1 drop b.i.d. or t.i.d.	22-25%	[1, 6, 47-49]
Симбринза/ Simbrinza	бринзоламид/ brinzolamide 1%	бримонидин/ brimonidine 0,2%	по 1 капле 2 раза/сут 1 drop b.i.d.	23-37%	[56]
Таптиком	тафлупрост/ tafluprost 0,0015%	тимолол/ timolol 0,5%	по 1 капле 1 раз/сут 1 drop once daily	30-35%	[57]
Roclatan ¹	латанопрост/ latanoprost 0,005%	netarsudil 0,02%	по 1 капле 1 раз/сут 1 drop once daily	25-34%	[58]
KrytanteK Ofteno ¹	дорзоламид/ dorzolamide 2%	тимолол/timolol 0,5% и бримонидин/ brimonidine 0,2%	по 1 капле 2 раза/сут 1 drop b.i.d.	27-35%	[59]
Tripligan ¹	биматопрост/ bimatoprost 0,03%	тимолол/timolol 0,5% и бримонидин/ brimonidine 0,2%	по 1 капле 1 раз/сут 1 drop once daily	30-35%	[60]

Примечание: ¹ — не зарегистрирован в России.

Note: ¹ — not registered in Russia.

Второй аддитивный препарат должен понижать уровень ВГД не менее чем на 15% от того значения, которое было достигнуто при использовании первого лекарственного средства. Если препарат добавляется в качестве третьего компонента, этот показатель должен превышать 10% [55].

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 [34-36].

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, глаукома с нормальным давлением (ГНД), псевдоэксфолиативная глаукома (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 [61]. В уже упомянутом выше исследовании CNTGS было необходимо ответить на следующий вопрос: «...является ли назначение гипотензивной антиглаукомной терапии целесообразным у пациентов с ГНД?». В рамках решения этой задачи установлено, что на фоне лечения пациенты имели средний риск прогрессирования глаукомы $\approx 12\%$ (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.

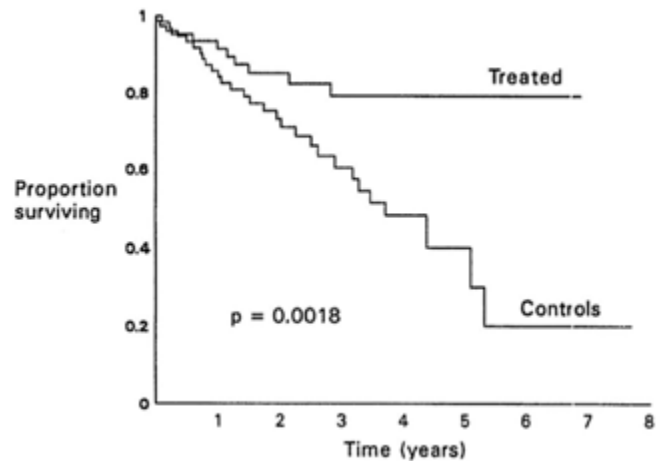


Рис. 2. Графики прогрессирования заболевания у больных с ГНД основной (treated) и контрольной (controls) групп

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

Cum. no (cited from) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group, 1998.

Следует отметить, что при использовании медикаментозной терапии (бета-адреноблокаторы, α -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% [62]. 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 α -агонисты), понижают

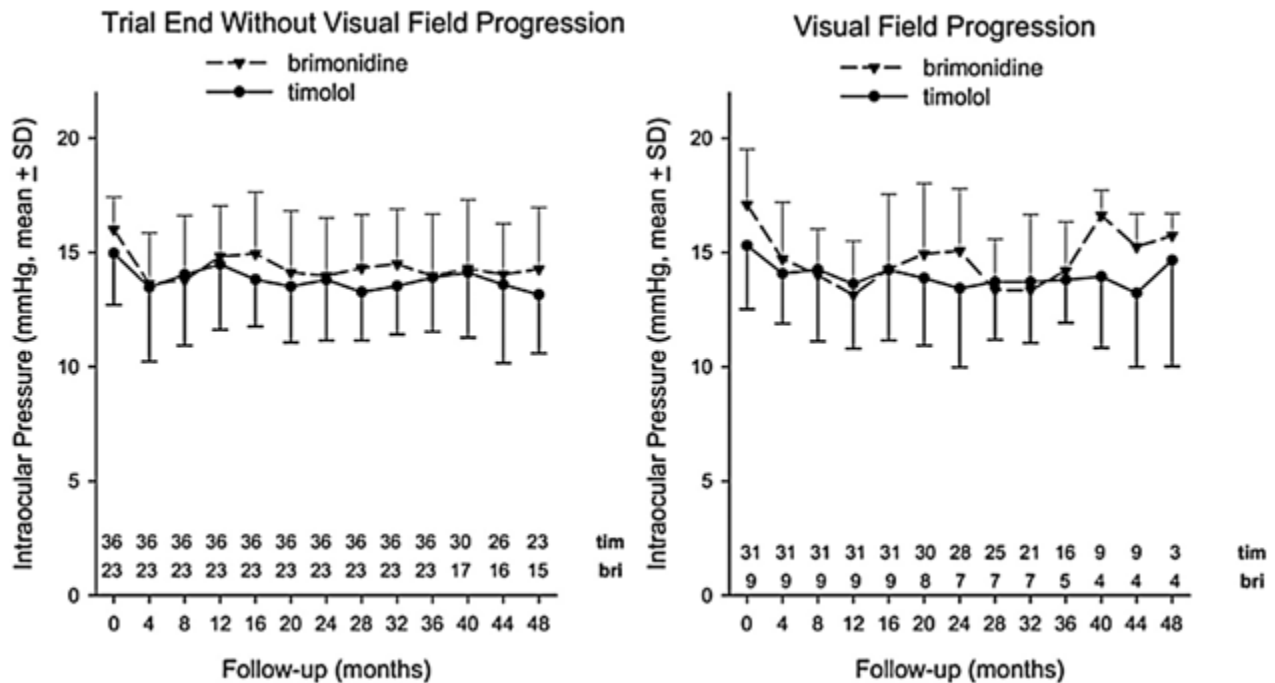


Рис. 3. Показатели уровня ВГД и изменения полей зрения для больных с ГНД, получавших бримонидин (прерывистая кривая) и тимолол (непрерывная кривая)

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

Цит. no (cited from) Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S. et al., 2011.

уровень ВГД у пациентов с ГНД на 16-20% [63], фиксированная комбинация дорзоламид/тимолол — на 15-27% [64], фиксированная комбинация травопрост/тимолол — на 23-25% [65], а комбинация бримонидин/тимолол — на 23% [66]. 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 $19,2 \pm 9,4\%$ ($p=0,029$) [67]. 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. [68]. 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.

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 так называемые 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 свойствен более высокий исходный уровень ВГД с суточными флюктуациями, достигающими до 15 мм рт.ст., особенно в так называемые 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. В целом ПЭГ изначально более резистентна к медикаментозной терапии и чаще требует перехода к дополнительным препаратам, лазерному или хирургическому лечению [69].

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 и 3,7 мм рт.ст. соответственно) [70].

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 [71]. 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 [72].

Наилучший результат при ПЭГ, связанный с нормализацией офтальмотонуса, минимизацией суточных колебаний, высокой 24-часовой эффективностью, характерен для аналогов простагландинов. В многочисленных исследованиях указывается на достигнутое понижение уровня ВГД в интервале 29-31% [73].

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- β 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 [74].

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 на 24% от исходного (с $26,8 \pm 7,5$ до $20,4 \pm 5,0$ мм рт.ст.). Правда, следует отметить непродолжительность данного исследования [75]. Более показательное понижение уровня ВГД при использовании ФК дорзоламид/тимолол было зафиксировано в работе S. Parmaksiz et al. 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 [76].

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-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%) ($p < 0,001$) [77]. В 3-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% ($p = 0,005$) [78]. Гипотензивный эффект бесконсервантной ФК тафлупрост/тимолол (назначаемой утром) в лечении ПЭГ оценивали по результатам 6-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% ($p < 0,001$) [79].

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 желательно иммобилизовать зрачок. Но при использовании миотиков есть угроза образования задних синехий и формирования зрачкового и цилиарного блоков. Кроме того, препараты этой группы повышают проницаемость гематоофтальмического 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. Тачиевой было показано парадоксальное действие пилокарпина на ВГД при ПЭГ [80]. 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 (ICEST) Study* комбинация латанопрост+пилкарпин рассматривается в качестве наиболее перспективной в лечении данной патологии [81].

Следующей разновидностью открытоугольной глаукомы является пигментная глаукома (ПГ). Рекомендации по медикаментозному лечению ПГ не отличаются от таковых при ПОУГ [6]. Ранее некоторые авторы описывали миотики как «почти идеальное средство терапии ПГ» в связи с их способностью уменьшать иридо-зонулярное трение, в дополнение к улучшению оттока внутриглазной жидкости. Однако холиномиметики (пилкарпин) 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. Впрочем, адреналин и дипивефрин обладают рядом местных побочных эффектов, таких как гиперемия конъюнктивы и отложения адrenoхрома. Бета-адреноблокаторы и аналоги простагландинов обладают наиболее выраженными гипотензивными свойствами, не имеющими, однако, 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 вызывали 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 $4,6 \pm 3,1$ мм рт.ст. 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 наблюдалась стойкая минимизация суточных колебаний ВГД [82]. 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 [83].

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 причина этого наряду с нарушением толерантности (трактуемой как «снижение реакции на повторяющееся введение лекарственных средств и привыкание организма, ввиду чего требуется все большая и большая доза для достижения присущего веществу эффекта») также связана с рядом клинико-

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 [84].

Учитывая существующее мнение о препаратах «первой линии» в лечении больных глаукомой, остановимся подробнее на доказанных свойствах двух ее составляющих — аналогах простагландинов/простамидах 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 [85]. Кроме этого, от 10 до 20% пациентов, «стартовавших» на простагландинах, сразу не достигают необходимого гипотензивного эффекта [86]. 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 [6, 87]. 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%. 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 $2,19 \pm 0,16$ года у больных с начальной стадией болезни [41].

Еще менее оптимистичные данные, относящиеся к возможной продолжительной гипотензивной эффективности местных бета-адреноблокаторов, приводятся в работе S. Blica et al. 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 [88]. 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 [89]. 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 именно с впервые выявленной глаукомой. 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 $1,68 \pm 0,17$ года [41]. 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 [21, 38-41, 90].

Арсенал фармацевтических средств в современной глаукоматологии обширен и позволяет использовать различные комбинации препаратов. Оценивая успешность такой терапии, следует признать, что ее эффективность может быть продолжительной у достаточно большого числа больных, ранее уже получавших отдельные 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 отдельным 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 1 год — у каждого пятого (21,8%) [91]. 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. [92].

В работе O. Schwenn et al. было доказано, что гипотензивный эффект ФК латанопрост/тимолол был достаточным у 53,6% больных на протяжении 2-х лет [93]. Отличительной чертой исследования стало большое число включенных пациентов,

составившее на старте 2 339 человек. Отдельного упоминания заслуживает тот факт, что большая часть пациентов «покинула» группу наблюдения вследствие того, что... их просто «не могли найти», и только 402 (17,2%) пациента 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 [94].

Одно из упомянутых ранее исследований по изучению эффективности ФК латанопрост/тимолол было продолжено до 36 месяцев наблюдения [95]. Было обнаружено понижение уровня ВГД на 2 мм рт.ст. от 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 (20,4%) больных.

Неожиданные результаты были установлены при сравнении продолжительности гипотензивного эффекта ФК дорзоламид/тимолол и латанопрост/тимолол. К концу 4-го 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 [96].

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 лет ($n=974$), где использовалась ФК латанопрост/тимолол [42]. 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 [6]. В зависимости от стратегии предоперационной подготовки, интраоперационных методик и послеоперационной терапии гипотензивная эффективность антиглаукомных операций варьирует в пределах 71-100% [97].

В глубоком академическом анализе, представленном P. Ehrnrooth et al., была дана оценка эффективности синустрабекулэктомии за период 1979-1999 гг. Автор нашел, что продолжительность такого типа операции без дополнительного назначения антиглаукомных препаратов составила в течение первого года от 48 до 83% случаев, второго — от 66 до 77%, в течение 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 [98].

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. Спустя 3 года наблюдения доля декомпенсации ВГД увеличилась до 15,1% после имплантации дренажей и до 30,7% — в группе с ТЭ [99].

Приводя данные об отдаленной эффективности различных типов вмешательств, следует отметить ключевой 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 [100]. Группа других исследователей из различных клиник, применив мурфилдскую систему в хирургии ГНД, отметили 100% гипотензивную эффективность спустя 2 года наблюдения [101]. Эффективность различных фистулизирующих вмешательств ощутимо повышается при применении антимиетаболитов. По результатам 5-летнего исследования ТЭ с применением митомидина-С (ММС) эффективность хирургии установлена в 49% случаев, без применения антимиетаболита — только у 26% больных [102].

В работах В.И. Козлова с 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 [103]. При сравнении гипотензивного эффекта НГСЭ и ТЭ спустя 3 года наблюдения не было выявлено достоверных отличий, однако через 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 [104].

J.W. Cheng et al. представили систематизированный обзор результативности непроникающих методик оперативного вмешательства при ПОУГ: НГСЭ и вискоканалостомии, а также их комбинации с имплантацией дренажа и цитостатиками. В метаанализ были включены 29 рандомизированных клинических исследований, 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-й год после непроникающего хирургического вмешательства [105].

Кратковременность гипотензивного эффекта после неперфорирующей хирургии ПОУГ также была подтверждена многочисленными сравнительными исследованиями, выгодно подчеркивая в этом плане преимущество фистулизирующих операций. 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 инстилляционного гипотензивного лечения, произошедшими за последнее десятилетие [43].

Еще одним акцентом данного обзора является возможность представления результатов лечения при сопоставлении используемой методики и стадии заболевания. Учитывая накопленный ранее опыт, был проведен метаанализ 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 то время как латанопрост 0,005% обладает наилучшим профилем безопасности [106].

Достаточно многочисленны исследования по сравнительной эффективности вариантов медикаментозной терапии у больных с развитой стадией глаукомы. Y. Xing et al. провели метаанализ

данных рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивались показатели ФК латанопрост+тимолол по сравнению с раздельным применением ее компонентов: среднее значение 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 [107].

В работе J.W. Cheng et al. 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 [108]. 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 [6]. Если на фоне проводимой терапии удастся достичь целевого давления и отмечается хорошая переносимость, 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 использования более агрессивных стратегий лечения, в том числе хирургических вмешательств.

Схожий алгоритм можно встретить в Азиатско-Тихоокеанском глаукомном путеводителе [28]. Аналогичный подход описан и у японских коллег [109]. 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 [110]. 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 (простагландины, бета-блокаторы) 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 [111].

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 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 митомицином 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 [112].

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.

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 предупреждением 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 использован при построении модели лечения, в том числе и 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 [113].

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 правильности решения. 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 уменьшаются («ступень» вниз), если течение астмы хорошо контролируется. Ступенчатый подход также предполагает необходимость избегать или контролировать триггеры на каждой ступени [114].

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 [115]. 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.

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).

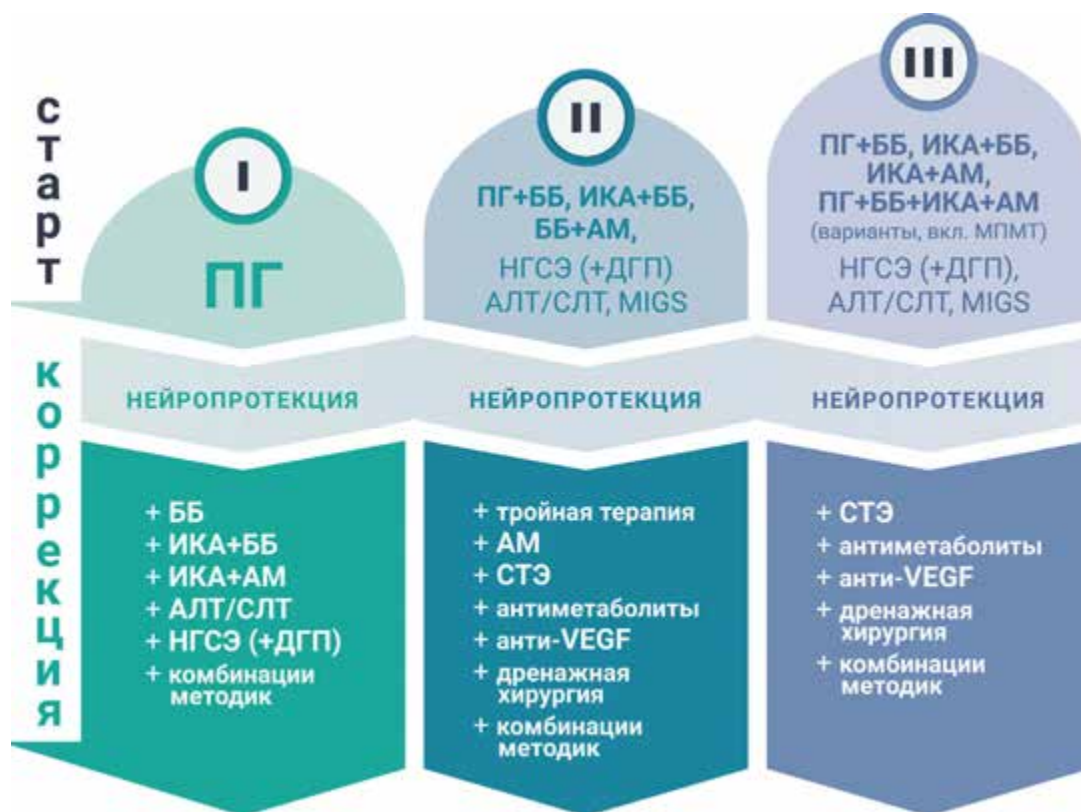


Рис. 4. Рекомендации по использованию разных режимов лечения в зависимости от стадии заболевания

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 с использованием специальных устройств, позволяющих наладить связь между передней камерой глаза и субтеноновым 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 + hypotensive instillations, or surgery with additional medical treatment)



Рис. 5. Адаптировано из оригинального источника http://www.network.ellex.com/wp-content/uploads/sites/9/Whitepaper-MIGSANDMEDS-ELECTRONIC-1.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 ©)

Примечание: АЛТ/СЛТ — аргонлазерная и селективная трабекулопластика; НГСЭ — непроникающая глубокая склерэктомия; СТЭ — синустрабекулоэктомия; 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 with own changes (Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Petrov S.Yu., Lovpache Dz.N., Loskutov I.A., Kumar V., 2017 ©)

Note: АЛТ/СЛТ — argon laser- and selective trabeculoplasty; НГСЭ — non-penetrating deep sclerectomy; СТЭ — sinus-trabeculectomy (deep sclerectomy); ЛЦК — laser cyclophotocoagulation

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 [116, 117].

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

Заключение

Значительное количество больных с ПОУГ и число инвалидов вследствие глаукомы не уменьшаются 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 г.). 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 разобратся 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 (персонализированных) 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 АПП на «старте» лечения у больных с впервые выявленной начальной стадией глаукомы, обязательное использование комбинаций (лучше — фиксированных) у пациентов с развитой стадией болезни и минимумом тройной терапии 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.
2. Нестеров А.П. Глаукома. Москва: ООО «Мединформ агентство»; 2008:360.
3. Нестеров А.П., Егоров Е.А. О патогенезе глаукоматозной атрофии зрительного нерва. *Офтальмологический журнал*. 1979; 7:419-422.
4. Фокин В.П., Балалин С.В., Борискина Л.Н. Толерантность и интолерантность зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме. Волгоград; 2016: 208.
5. Водовозов А.М. Толерантное и интолерантное внутриглазное давление при глаукоме. Волгоград; 1991:160.
6. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition – Chapter 3: Treatment principles and options. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(6):130-195.
7. Алексеев В.Н., Егоров Е.А., Мартынова Е.Б. О распределении уровней внутриглазного давления в нормальной популяции. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2001; 2(2):38-40.
8. Hiller R., Podgor M.J., Sperduto R.D. et al. High intraocular pressure and survival: the Framingham Studies. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128(4):440-445.
9. Куроедов А.В., Городничий В.В. Центральная толщина роговицы как фактор риска прогрессирования первичной глаукомы. *Глаукома*. 2008; 4:20-28.
10. Водовозов А.М., Борискина Л.Н. Значение интолерантности в определении прогноза глаукомы. *Офтальмологический журнал*. 1985; 1:36-39.
11. World Glaucoma Association Consensus Statement: Intraocular Pressure. The Netherlands: Kluger; 2007:226.
12. Jampel H.D. Target pressure in glaucoma therapy. *J Glaucoma*. 1997; 6(2):133-138.
13. 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.

References

1. Nacional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuuschikh vrachej. [National glaucoma guideline for practitioners]. Moscow, GEOTAR-Media; 2015: 456. (In Russ.).
2. Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: Medical informational agency Publ.; 2008:360. (In Russ.).
3. Nesterov A.P., Egorov E.A. About the pathogenesis of glaucomatous optic nerve atrophy. *Ophthalmology Journal (USSR)*. 1979; 7:419-422. (In Russ.).
4. Fokin V.P., Balalin S.V., Boriskina L.N. Tolerantnost' i intolerantnost' zritel'nogo nerva pri pervichnoy otkrytougol'noy glaukome. [Tolerance and intolerance of the optic nerve in primary open-angle glaucoma]. Volgograd; 2016:208. (In Russ.).
5. Vodovozov A.M. Tolerantnoe i intolerantnoe vnutriglaznoe davlenie pri glaukome. [Tolerant and intolerant intraocular pressure in glaucoma]. Volgograd; 1991:160 (In Russ.).
6. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition – Chapter 3: Treatment principles and options. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(6):130-195.
7. Alexeev V.N., Egorov E.A., Martynova E.B. Intraocular pressure levels distribution in normal population. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2001; 2(2):38-40 (In Russ.).
8. Hiller R., Podgor M.J., Sperduto R.D. et al. High intraocular pressure and survival: the Framingham Studies. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128(4):440-445.
9. Kuroyedov A.V., Gorodnichy V.V. Central corneal thickness as a risk factor for glaucoma progression. *Glaucoma*. 2008; 4:20-28. (In Russ.).
10. Vodovozov A.M., Boriskina L.N. Importance of intolerance index in glaucoma prognosis. *Ophthalmology Journal (USSR)*. 1985; 1:36-39. (In Russ.).
11. World Glaucoma Association Consensus Statement: Intraocular Pressure. The Netherlands: Kluger; 2007:226.
12. Jampel H.D. Target pressure in glaucoma therapy. *J Glaucoma*. 1997; 6(2):133-138.
13. 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.

14. 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.
15. Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S. 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.
16. Егоров Е.А., Брежнев А.Ю., Егоров А.Е. Нейропротекция при глаукоме: современные возможности и перспективы. *РМЖ Клиническая офтальмология.* 2014; 14(2):108-112.
17. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J. 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.
18. 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):366-375.
19. Heijl A., Leske M.C., 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.
20. Leske M.C., 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.
21. Lichter P.R., Musch D.C., Gillespie B.W. 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.
22. Musch D.C., Gillespie B.W., Lichter P.R. 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.
23. 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.
24. Gedde S.J., Schiffman J.C., Feuer W.J. et al. Tube versus Trabeculectomy Study Group Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153(5):789-803.
25. Tran D.H., Souza C., Ang M.J. 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.
26. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J. 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.
27. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Левко М.А. Подходы к определению целевого давления и его достижение комбинированным препаратом фотил. *РМЖ Клиническая офтальмология.* 2006; 1:28-31.
28. Asia-Pacific Glaucoma Guidelines. Kugler Publication; 2016:145.
29. Laplace O., Bron A., Nordmann J.P. 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.
30. 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.
31. Флетчер Р., Флечер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Москва: Медиасфера; 1998:346.
32. Собянин Н.А., Максимов А.Г., Гаврилова Т.В. Методика оценки длительности болезненности на примере заболеваний глаукомой. *Военно-медицинский журнал.* 2007; 328(2):62-63.
33. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. 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.
34. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома.* 2014; 13(2):60-69.
35. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). *Российский офтальмологический журнал.* 2015; 8(3):10-22.
14. 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.
15. Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S. 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.
16. Egorov E.A., Brezhnev A.Yu., Egorov A.E. Neuroprotection in glaucoma: current opportunities and future prospects. Literature review. *RMJ Clinical Ophthalmology.* 2014; 14(2):108-112. (In Russ.).
17. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J. 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.
18. 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):366-375.
19. Heijl A., Leske M.C., 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.
20. Leske M.C., 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.
21. Lichter P.R., Musch D.C., Gillespie B.W. 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.
22. Musch D.C., Gillespie B.W., Lichter P.R. 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.
23. 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.
24. Gedde S.J., Schiffman J.C., Feuer W.J. et al. Tube versus Trabeculectomy Study Group Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153(5):789-803.
25. Tran D.H., Souza C., Ang M.J. 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.
26. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J. 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.
27. Alexeev V.N., Martynova E.B., Levko M.A. Approaches to determination of target IOP-level and its achievement by the combined preparation fotil. *RMJ Clinical Ophthalmology.* 2006; 1:28-31. (In Russ.).
28. Asia-Pacific Glaucoma Guidelines. Kugler Publication; 2016:145.
29. Laplace O., Bron A., Nordmann J.P. 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.
30. 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.
31. Fletcher R., Flecher S., Vagner E. Klinicheskaya epidemiologiya [Clinical Epidemiology]. Moscow, Mediasphera Publ.; 1998:346. (In Russ.).
32. Sobianin N.A., Maximov A.G., Gavrilova T.V. The methodology of assessing morbidity duration on the example of glaucoma. *Voennomeditsinsky Zhurnal.* 2007; 328(2):62-63. (In Russ.).
33. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S. 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. *Ophthalmology Eastern Europe.* 2013; 4:15-25. (In Russ.).
34. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakynina N.A. et al. Prediction of the disease duration and the age of patients with different stages of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2014; 13(2):60-69. (In Russ.).
35. Kuroedov A.V., Abyшева L.D., Avdeev R.V. et al. The cost-effectiveness ratio study during local hypotensive therapy in patients with advanced primary open angle glaucoma (multicenter study). *Russian Ophthalmological Journal.* 2015; 8(3):10-22. (In Russ.).

36. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутой стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. *Офтальмологические ведомости*. 2015; 8(1):43-60.
37. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. 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.
38. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15(2):19-35.
39. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2017; 18(2):74-82.
40. Авдеев Р.В., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Подозрение и начальная стадия глаукомы: дифференциально-диагностические критерии. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10(4):5-15.
41. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. 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.
42. Alm A., Grunden J.W., Kwok K.K. 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.
43. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1). *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2011; 3:97-100.
44. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 6(3):4-7.
45. Pamborg P. How clinical trial results are changing our thinking about target pressures. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002; 13(2):85-88.
46. Шевелева Л.Н., Леонова А.Г. Сроки развития глаукоматозной экскавации диска зрительного нерва и связь их с различными факторами. *Труды Казахского НИИ ГБ*. 1968; 1:195-204.
47. van der Valk R., Webers S.A.B., Schouten J.S.A.G 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.
48. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Е.А. Егорова. Москва: Литтерра; 2004:954.
49. Куроедов А.В. Агрессия против прогрессии: как мы понимаем эффективность комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы). *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2008; 4:143-146.
50. Weinreb R.N., 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.
51. Andrés-Guerrero V., García-Feijoo J., Konstas A.G. Targeting Schlemm's Canal in the Medical Therapy of Glaucoma: Current and Future Considerations. *Adv Ther*. 2017; 34(5):1049-1069.
52. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. и др. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. Москва; 2001:118.
53. Bucci M.G. 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.
54. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э. и др. Результаты клинической оценки нового скринингового метода определения индивидуальной нормы внутриглазного давления. *Вестник офтальмологии*. 2010; 126(2):5-7.
55. Neelakantan A., Vaishnav H.D., Iyer S.A., Sherwood M.B. Is additional of a third or fourth antiglaucoma medication effective? *J Glaucoma*. 2004; 13(2):130-136.
56. Abysheva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Multicenter study of IOP level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Ophthalmologic vedomosti*. 2015; 8(1):43-60. (In Russ.).
57. Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. 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.).
58. Abysheva L.D., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2016; 15(2):19-35. (In Russ.).
59. Abysheva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. 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.).
60. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Arapiev M.U. et al. Suspected glaucoma and early stage glaucoma: differential diagnostic criteria. *Russian Ophthalmological Journal*. 2017; 10(4):5-15. (In Russ.).
61. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Comparison of treatment regimens for patients with primary open-angle glaucoma with signs of disease progression. Part 1. IOP levels. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(1):14-28. (In Russ.).
62. Alm A., Grunden J.W., Kwok K.K. 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. Egorov E.A., Kuroyedov A.V. 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.).
64. Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian Ophthalmological Journal*. 2013; 6(3):4-7. (In Russ.).
65. Pamborg P. How clinical trial results are changing our thinking about target pressures. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002; 13(2):85-88.
66. Sheveleva L.N., Leonova A.G. 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.).
67. van der Valk R., Webers S.A.B., Schouten J.S.A.G 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.
68. Ratsional'naya farmakoterapiya v oftal'mologii: Rukovodstvo dlya praktikuuyuschikh vrachev [Rational pharmacotherapy in ophthalmology: A Guide for Practitioners]. Ed. by E.A. Egorov. Moscow: Litterra; 2004:954 (in Russ.).
69. Kuroyedov A.V. Agression against progression: how we understand efficiency of combined antiglaucoma drugs (literary review). *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2008; 4:143-146 (In Russ.).
70. Weinreb R.N., 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.
71. Andrés-Guerrero V., García-Feijoo J., Konstas A.G. Targeting Schlemm's Canal in the Medical Therapy of Glaucoma: Current and Future Considerations. *Adv Ther*. 2017; 34(5):1049-1069.
72. Egorov E.A., Alekseev V.N., Martynova E.B. et al. Pathogenic aspects of primary open-angle glaucoma treatment. Moscow; 2001:118. (In Russ.).
73. Bucci M.G. 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.
74. Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E. et al. Results of clinical evaluation of new screening method of individual normal level of intraocular pressure evaluation. *Vestn Oftalmol*. 2010; 126(2):5-7 (In Russ.).
75. Neelakantan A., Vaishnav H.D., Iyer S.A., Sherwood M.B. Is additional of a third or fourth antiglaucoma medication effective? *J Glaucoma*. 2004; 13(2):130-136.

56. Sharma S., Trikha S., Perera S.A., 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.
57. 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.
58. Lewis R.A., 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.
59. García-López A., Paczka J.A., 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.
60. Hartleben C., Parra J.C., 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.
61. Schulzer M. Intraocular pressure reduction in normal-tension glaucoma patients. The Normal Tension Glaucoma Study Group. *Ophthalmology.* 1992; 99(9):1468-1470.
62. Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S. 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.
63. Cheng J.W., Cai J.P., Wei R.L. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology.* 2009; 116(7):1243-1249.
64. Kim T.W., Kim M., Lee E.J. et al. Intraocular pressure-lowering efficacy of dorzolamide/timolol fixed combination in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma.* 2014; 23(5):329-332.
65. 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.
66. Kim J.M., Kim T.W., Kim C.Y. 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.
67. Kim M., Kim D.M., Park K.H. 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.
68. 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; 52(12):1963-1970.
69. Konstas A.G., Hollo G., Astakhov Y.S. et al. Factors associated with long-term progression or stability in exfoliation glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122(1):29-33.
70. 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):485-492.
71. 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.
72. Konstas A.G., Mantziris D.A., Cate E.A. et al. Effect of timolol on the diurnal intraocular pressure in exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115(8):975-979.
73. Konstas A.G., Kozobolis V.P., 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.
74. Konstas A.G., Koliakos G.G., Karabatsas C.H. 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.
75. Konstas A.G., 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.
76. Parmaksiz S., Yüksel N., Karabas V.L. 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.
56. Sharma S., Trikha S., Perera S.A., 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.
57. 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.
58. Lewis R.A., 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.
59. García-López A., Paczka J.A., 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.
60. Hartleben C., Parra J.C., 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.
61. Schulzer M. Intraocular pressure reduction in normal-tension glaucoma patients. The Normal Tension Glaucoma Study Group. *Ophthalmology.* 1992; 99(9):1468-1470.
62. Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S. 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.
63. Cheng J.W., Cai J.P., Wei R.L. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology.* 2009; 116(7):1243-1249.
64. Kim T.W., Kim M., Lee E.J. et al. Intraocular pressure-lowering efficacy of dorzolamide/timolol fixed combination in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma.* 2014; 23(5):329-332.
65. 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.
66. Kim J.M., Kim T.W., Kim C.Y. 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.
67. Kim M., Kim D.M., Park K.H. 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.
68. 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; 52(12):1963-1970.
69. Konstas A.G., Hollo G., Astakhov Y.S. et al. Factors associated with long-term progression or stability in exfoliation glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122(1):29-33.
70. 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):485-492.
71. 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.
72. Konstas A.G., Mantziris D.A., Cate E.A. et al. Effect of timolol on the diurnal intraocular pressure in exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115(8):975-979.
73. Konstas A.G., Kozobolis V.P., 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.
74. Konstas A.G., Koliakos G.G., Karabatsas C.H. 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.
75. Konstas A.G., 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.
76. Parmaksiz S., Yüksel N., Karabas V.L. 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.

77. Konstas A.G., Mikropoulos D.G., Embeslidis T.A. 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.
78. Konstas A.G., 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.
79. 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.
80. Тачиева Е.С. Влияние пилокарпина на офтальмотонус здоровых, глаукомных глаз и глаукомных глаз с псевдоэкзофолиативным синдромом. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2004; 1:15-16.
81. 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.
82. Mastropasqua L., Carpineto P., Ciancaglini M., Gallenga P.E. A 12-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in pigmentary glaucoma. *Ophthalmology*. 1999; 106:550-555.
83. Grierson I., Jonsson M., Cracknell K. Latanoprost and pigmentation. *Jpn J Ophthalmol*. 2004; 48:602-612.
84. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю. Продолжительность гипотензивного действия антиглаукомных препаратов. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2016; 17(4):214-219.
85. Covert D., Robin A.L. Adjunctive glaucoma therapy use associated with travoprost, bimatoprost, and latanoprost. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(5):971-976.
86. Noecker R.J., Dirks M.S., Choplin N.T. 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.
87. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С. Как понизить уровень внутриглазного давления на 30% у пациентов с глаукомой (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал*. 2009; 330(6):40-46.
88. 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.
89. Kobelt, G. Comparative data for all countries. In: Jönsson B., Kriegstein G., eds. Primary open-angle glaucoma. Differences in international treatment patterns and costs. Oxford, England: ISIS Medical Media; 1998:116-126.
90. Куроедов А.В., Криницына Е.А., Сергеева В.М., Городничий В.В. Изменение структуры клинко-эпидемиологических показателей первичной открытоугольной глаукомы за 10 лет у пациентов, поступающих на оперативное лечение. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2017; 18(4):205-212.
91. 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.
92. 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.
93. Schwenn O., Heckmann B., Guzy C., Miller P.J. 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.
94. Апостолова А.С. Наш опыт применения фиксированной комбинации травопроста 0,004% с тимололом малеатом 0,5% (ДуоТрав, Alcon) в лечении псевдоэкзофолиативной глаукомы. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2014; 14(3):135-139
95. 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.
96. Pajic B., Pajic-Eggspuehler B., Hafliker I.O. 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.
97. 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.
77. Konstas A.G., Mikropoulos D.G., Embeslidis T.A. 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.
78. Konstas A.G., 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.
79. 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.
80. Tachieva E.S. The influence of pilocarpine on ophthalmotonus of healthy, glaucoma eyes and glaucoma eyes with XFS. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2004; 1:15-16 (In Russ.).
81. 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.
82. Mastropasqua L., Carpineto P., Ciancaglini M., Gallenga P.E. A 12-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in pigmentary glaucoma. *Ophthalmology*. 1999; 106:550-555.
83. Grierson I., Jonsson M., Cracknell K. Latanoprost and pigmentation. *Jpn J Ophthalmol*. 2004; 48:602-612.
84. Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu. The duration of the hypotensive action of anti-glaucoma medicines. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2016; 17(4):214-219. (In Russ.).
85. Covert D., Robin A.L. Adjunctive glaucoma therapy use associated with travoprost, bimatoprost, and latanoprost. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(5):971-976.
86. Noecker R.J., Dirks M.S., Choplin N.T. 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.
87. Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Aleksandrov A.S. Principles of reduction of ophthalmotonus pressure on 30% by the patients with glaucoma (Review of literature). *Voенно-медицинский журнал*. 2009; 330(6):40-46. (In Russ.).
88. 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.
89. Kobelt, G. Comparative data for all countries. In: Jönsson B., Kriegstein G., eds. Primary open-angle glaucoma. Differences in international treatment patterns and costs. Oxford, England: ISIS Medical Media; 1998:116-126.
90. Kuroyedov A.V., Krinitsyna E.A., Sergeeva V.M., Gorodnichiy V.V. 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.).
91. 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.
92. 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.
93. Schwenn O., Heckmann B., Guzy C., Miller P.J. 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.
94. Apostolova A.S. 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.).
95. 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.
96. Pajic B., Pajic-Eggspuehler B., Hafliker I.O. 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.
97. 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.

98. Ehrnrooth 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.
99. Gedde S.J., Schiffman J.C., Feuer W.J. et al. Three-year follow-up of the tube versus trabeculectomy study. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148(5):670-684.
100. Shah P., Agrawal P., Khaw P.T. 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.
101. Jayaram H., Strouthidis N.G., Kamal D.S. Trabeculectomy for normal tension glaucoma: outcomes using the Moorfields Safer Surgery technique. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100(3):332-338.
102. Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1996; 121(4):349-366.
103. Козлов В.И., Козлова Е.Е., Соколовская Т.В., Сидорова А.В. 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. Москва; 1997:50-53.
104. Russo V., Scott I.U., 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.
105. Cheng J.W. Systematic overview of the efficacy of non-penetrating surgery in the treatment of open angle glaucoma. *Med Sci Monit*. 2011; 17(7):110-115.
106. Lin L., Zhao Y.J., Chew P.T. 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.
107. Xing Y., Jiang F.G., 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(7):879-890.
108. Cheng J.W., Cheng S.W., Gao L.D. 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.
109. Japan Glaucoma Society Guidelines for Glaucoma (2nd Edition). Japan; 2006:61.
110. Translation of the Finnish Current Care Guideline for Glaucoma. Finland; 2014:23.
111. Guidelines for Medical Management of primary open-angle glaucoma. *All India Ophthalmological Society*; 2011:56.
112. ICO Guidelines for Glaucoma Eye Care. *International Council of Ophthalmology*; 2015:22.
113. Родионова Т.Е., Кадырова Г.Р. О применении метода ступенчатого оценивания при построении описательных моделей. Информационные технологии и нанотехнологии. 2017: 1376-1379. (In Russ.).
114. National Institutes of Health. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. Bethesda, USA. 1992. Publication No. 92-3091:62.
115. Chobanian A.V., Bakris G.L. et al. Seventh report of the Joint National Committee of prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003; 42:1206-1252.
116. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112(11):1446-1454.
117. Еричев В.П., Амбарцумян К.Г., Федоров А.А. Клинико-морфологические доказательства влияния консервантов на поверхность глаза при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2014; 13(4):13-22.
98. Ehrnrooth 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.
99. Gedde S.J., Schiffman J.C., Feuer W.J. et al. Three-year follow-up of the tube versus trabeculectomy study. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148(5):670-684.
100. Shah P., Agrawal P., Khaw P.T. 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.
101. Jayaram H., Strouthidis N.G., Kamal D.S. Trabeculectomy for normal tension glaucoma: outcomes using the Moorfields Safer Surgery technique. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100(3):332-338.
102. Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1996; 121(4):349-366.
103. Kozlov V.I., Kozlova E.E., Sokolovskaya T.V., Sidorova A.V. 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. Collection of scientific works. Moscow; 1997:50-53. (In Russ.).
104. Russo V., Scott I.U., 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.
105. Cheng J.W. Systematic overview of the efficacy of non-penetrating surgery in the treatment of open angle glaucoma. *Med Sci Monit*. 2011; 17(7):110-115.
106. Lin L., Zhao Y.J., Chew P.T. 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.
107. Xing Y., Jiang F.G., 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(7):879-890.
108. Cheng J.W., Cheng S.W., Gao L.D. 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.
109. Japan Glaucoma Society Guidelines for Glaucoma (2nd Edition). Japan; 2006:61.
110. Translation of the Finnish Current Care Guideline for Glaucoma. Finland; 2014:23.
111. Guidelines for Medical Management of primary open-angle glaucoma. *All India Ophthalmological Society*; 2011:56.
112. ICO Guidelines for Glaucoma Eye Care. *International Council of Ophthalmology*; 2015:22.
113. Rodionova T.E., Kadyrova G.R. About the application of the stepwise estimation method in the construction of descriptive models. Information technologies and nanotechnologies. 2017: 1376-1379. (In Russ.).
114. National Institutes of Health. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. Bethesda, USA. 1992. Publication No. 92-3091:62.
115. Chobanian A.V., Bakris G.L. et al. Seventh report of the Joint National Committee of prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003; 42:1206-1252.
116. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112(11):1446-1454.
117. Eriчев V.P., Ambartsumyan K.H., Fedorov A.A. Clinical and morphological evidence of the effect of preservatives on the eye surface in primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2014; 13(4):13-22. (In Russ.).

Поступила / Received / 07.06.2018