

# Влияние тафлупроста на суточные колебания офтальмотонуса при первичной открытоугольной глаукоме

**ПЕТРОВ С.Ю.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы;

**ВОЛЖАНИН А.В.**, аспирант;

**КРАВЧИК М.В.**, аспирант;

**МАЗУРОВА Ю.В.**, врач-офтальмолог, заведующая III хирургическим отделением;

**САПАРОВА Л.М.**, врач-офтальмолог.

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А.

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

**Для цитирования:** Петров С.Ю., Волжанин А.В., Кравчик М.В., Мазурова Ю.В., Сапарова Л.М.

Влияние тафлупроста на суточные колебания офтальмотонуса при первичной открытоугольной глаукоме.

Национальный журнал глаукома. 2018; 17(4):91-96.

## Резюме

Терапия глаукомы направлена на стабилизацию офтальмотонуса. Патологические суточные колебания внутриглазного давления (ВГД), как и его среднее значение в течение 24 часов, являются значимым фактором риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. (ПОУГ). Для коррекции офтальмотонуса используется ряд фармакологических препаратов, которые оказывают различное влияние на офтальмотонус,

в том числе и в зависимости от времени их применения. Тафлупрост, относящийся к простагландинам, обладает значимым гипотензивным действием и способен эффективно уменьшать размах суточных колебаний у пациентов с ПОУГ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** глаукома, суточные колебания ВГД, внутриглазное давление, тафлупрост, аналоги простагландинов.

## ENGLISH

# Effect of tafluprost on the diurnal intraocular pressure fluctuations in patients with primary open-angle glaucoma

**PETROV S.YU.**, Med.Sc.D., leading research associate of Glaucoma Dept.;

**VOLZHANIN A.V.**, postgraduate student;

**KRAVCHIK M.V.**, postgraduate student;

**MAZUROVA YU.V.**, M.D., chief of III Surgical Dept.;

**SAPAROVA L.M.**, M.D.

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

**For citations:** Petrov S.Yu., Volzhanin A.V., Kravchik M.V., Mazurova Yu.V., Saparova L.M.

Effect of tafluprost on the diurnal intraocular pressure fluctuations in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(3):91-96.

## Для контактов:

**Петров Сергей Юрьевич**, e-mail: [post@glaucomajournal.ru](mailto:post@glaucomajournal.ru)

## Abstract

Glaucoma therapy is directed towards intraocular pressure stabilization. Pathological diurnal fluctuations of intraocular pressure (IOP), as well as its average value during 24 hours, is a significant risk factor or primary open-angle glaucoma (POAG) progression. Currently, a whole range pharmacological drugs is used for IOP correction. They differ in hypoten-

sive effect degree, which, in turn, can depend on the time of administration. Tafluprost, a prostaglandin analogue, has a significant hypotensive effect and can effectively decrease diurnal IOP fluctuations amplitude in patients with POAG.

**KEYWORDS:** glaucoma, diurnal IOP fluctuations, intraocular pressure, tafluprost, prostaglandin analogues.

Глаукома на протяжении многих лет занимает одно из первых мест среди причин, приводящих к снижению зрительных функций [1, 2]. Распространённость этой патологии с годами неуклонно растёт [3]. В мире глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты [4]. Данное заболевание становится глобальной медико-социальной проблемой, влекущей за собой значительные финансовые и общественные потери [5]. В настоящее время единственным эффективным методом сохранения зрительных функций при глаукоме является снижение внутриглазного давления (ВГД) [6, 7]. Для достижения этой цели используются различные методы: лекарственные препараты, лазерные воздействия и хирургические вмешательства [8]. Выбор начальной терапии осуществляется индивидуально для каждого пациента с учетом уровня ВГД на момент обращения к врачу, стадии и формы глаукомы, возраста и соматического статуса. В большинстве случаев предпочтение отдается медикаментозной коррекции офтальмотонуса [8, 9]. Среди всего ряда лекарственных средств, используемых для снижения ВГД, несомненным преимуществом обладают производные простагландинов вследствие их высокой эффективности и малого количества побочных действий, в том числе и системных [10, 11].

Пристальное внимание уделяется значению офтальмотонуса как ведущему фактору риска развития глаукомного процесса. Каждый дополнительный 1 мм рт.ст. увеличивает риск прогрессирования глаукомы на 19% [12].

Оценке подвергается среднее измерение ВГД в течение суток, изучается разница между значениями офтальмотонуса, полученными в разное время в различных условиях [13-16]. Известно, что ВГД не является статичным параметром, константой. Значение офтальмотонуса подвергается динамическим изменениям, существует представление о суточных флуктуациях ВГД. Показано, что в большинстве случаев максимальные цифры фиксируются утром, затем ВГД постепенно снижается [17].

Термином «колебание (или флуктуация) ВГД» в литературе обозначается разность между измерениями как в течение одних суток, так и на протяжении нескольких дней, недель, месяцев или даже лет. Под суточными колебаниями ВГД понимают разницу, измеренную в течение определенного дня или

24-часового цикла. Краткосрочными колебаниями принято называть разницу ВГД в течение временно-го промежутка от нескольких дней до месяцев. Долгосрочные колебания описывают флуктуацию ВГД в течение нескольких месяцев и лет [16].

В 1952 г. S. Duke-Elder доказал, что разница между самыми высокими и самыми низкими значениями офтальмотонуса у здорового человека не превышает 5 мм рт.ст. [18]. В 1960 г. S. Drance подтверждено то, что амплитуда суточных колебаний ВГД свыше 5 мм рт.ст. характеризует глаукомный процесс [19]. D. Peng, анализируя суточный офтальмотонус у пациентов с подозрением на глаукому, обнаружил, что в 67% случаев амплитуда измененный ВГД, измеренного за одни сутки, превышает 6 мм рт.ст. [20].

V. Vergea, одним из первых изучавший флуктуации ВГД в качестве фактора риска прогрессии глаукомного процесса, показал значение как среднего значения офтальмотонуса, так и его изменения в течение 24 часов на примере 76 пациентов с глаукомой [21]. S. Asrani обнаружил связь между суточными колебаниями ВГД и прогрессированием заболевания у 64 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). По данным автора, если амплитуда 3,1 мм рт.ст. соответствует условному риску прогрессирования глаукомы, равному 1, то при значениях, превышающих 5,4 мм рт.ст., данный показатель увеличивается более чем в 5 раз [22].

Установлена взаимосвязь между средним значением ВГД и его суточными колебаниями. V. Bengtsson и A. Heijl в 2005 г. на группе из 90 пациентов показали, что разница между самым высоким и самым низким ВГД в течение суток увеличивается на 0,17 мм рт.ст. по мере возрастания среднего уровня офтальмотонуса на 1 мм рт.ст. [23]. Сходные данные, свидетельствующие об увеличении амплитуды колебаний ВГД с повышением среднего значения офтальмотонуса, получил V. Bengtsson в 2007 г. при анализе результатов проспективного рандомизированного многоцентрового клинического исследования Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) [24].

Существуют гипотезы, объясняющие значимость суточных флуктуаций ВГД в патогенезе глаукомы. Колебания офтальмотонуса у здорового человека помимо относительно малой амплитуды характеризуются цикличностью. Нерегулярные

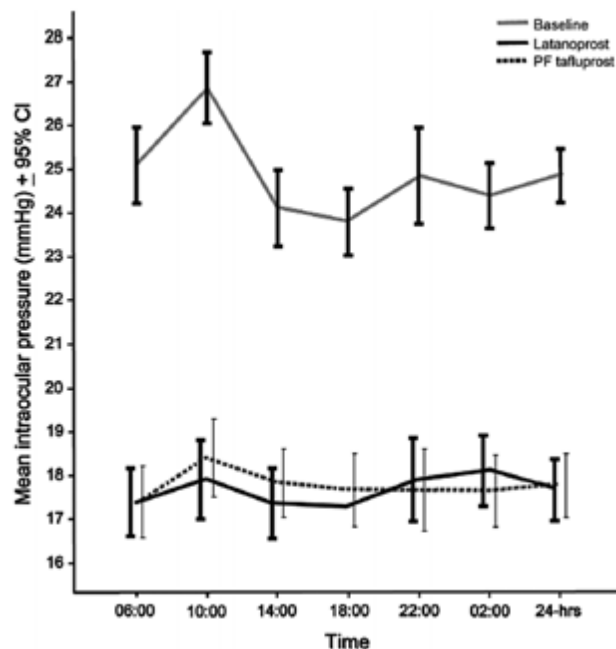
изменения ВГД, в свою очередь, приводят к истощению компенсаторных возможностей организма, обеспечивающих гомеостаз структур зрительного нерва [25]. Хаотичные высокоамплитудные колебания ВГД вызывают неравномерные гидродинамические нагрузки на зрительный нерв, что способствует деформации решетчатой пластины склеры, и, как следствие, происходит гибель нервных волокон зрительного нерва и прогрессирование глаукомной оптической нейропатии [26, 27].

Влияние различных препаратов на параметры ВГД активно изучается. Показано, что ингибиторы карбоангидразы обладают сопоставимой ночной и дневной эффективностью и способны одинаково регулировать офтальмотонус в различное время суток [28]. Имеются свидетельства того, что бета-блокаторы, несмотря на значимое снижение ВГД, не так эффективно действуют в ночные часы, как в дневные [29]. Доказано, что бримонидин является средством, чей гипотензивный эффект ночью уменьшается [28, 29]. Было показано, что препараты, относящиеся к группе аналогов простагландинов, равномерно снижают внутриглазное давление на протяжении всего суточного периода. Данный эффект не зависит от того, в какое время суток применяется лекарство [30].

Среди производных простагландина особую нишу занимает препарат тафлупрост, молекула которого была синтезирована в 2003 г. Препарат является первым на отечественном рынке коммерчески доступным аналогом простагландина без консерванта, выпускаемым в форме тубик-капельниц одноразового применения. Появление аналога простагландина без консерванта особенно важно для пациентов с заболеванием поверхности глаза и глаукомой. При переводе с латанопроста на тафлупрост (при условии плохой переносимости первого) в течение 12 недель после смены терапии количество наблюдений с положительной динамикой симптомов заболевания глазной поверхности составило 50%, что является доказательством хорошей переносимости бесконсервантной формы [31].

Тафлупрост также примечателен своим строением. Считается, что фторированная молекула тафлупростовой кислоты обладает в 12 раз более высоким сродством к рецепторам, чем кислота латанопроста [32]. Эффективное гипотензивное действие тафлупроста продемонстрировано Н. Kurashima в 2011 г. в группе из 10 обезьян, слабо реагирующих на применение латанопроста. Было показано, что среднее снижение ВГД при применении 0,0015% тафлупроста (на 2,4 мм рт.ст.) существенно превышало эффект 0,005% латанопроста (на 0,4 мм рт.ст.) у всех испытуемых [33].

Две различные формы тафлупроста сравнивались Т. Natascher в рандомизированном, слепом, мультицентровом исследовании. Было доказано, что гипотензивный эффект не зависит от того,



**Рис. 1.** Амплитуда суточных флуктуаций ВГД при применении тафлупроста и латанопроста (Konstas A., n=38) [37]. Верхний график — исходное ВГД. Нижний график: сплошная линия — ВГД в группе латанопроста, прерывистая линия — ВГД в группе тафлупроста

**Fig. 1.** Diurnal intraocular pressure fluctuations amplitude after tafluprost and latanoprost administration (Konstas A., n=38) [37]. Upper chart — baseline IOP. Lower chart: firm line — IOP after latanoprost administration, dotted line — after tafluprost

какая форма — консервантная или бесконсервантная — используется в лечении ПОУГ. Тем не менее тот препарат, где консервант отсутствовал, лучше переносился пациентами [34].

Изучено влияние тафлупроста на такие параметры офтальмотонуса, как максимальные и минимальные регистрируемые цифры ВГД, амплитуда флуктуаций в течение суток. Так, 22 пациентам с ПОУГ, имевшим до начала медикаментозной терапии суточные колебания около 8,6 мм рт.ст., в течение 2 недель после начала применения препарата тафлупрост каждые 4 часа проводили измерения ВГД тонометром Icare One. Было показано статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение амплитуды суточных флуктуаций до среднего значения в 4,6 мм рт.ст. [35].

В проспективном рандомизированном слепом исследовании 43 пациентов с ПОУГ была продемонстрирована достоверно ( $p < 0,05$ ) большая эффективность тафлупроста по сравнению с латанопростом в снижении как среднего суточного значения ВГД, так и 24-часовых колебаний офтальмотонуса. Среднесуточные колебания ВГД в группе с тафлупростом были на 0,7 мм рт.ст. меньше, чем в группе с латанопростом —  $3,9 \pm 1,3$  и  $4,6 \pm 1,6$  мм рт.ст. [36].

В проспективном рандомизированном слепом, контролируемом исследовании эффективность тафлупроста сравнивалась с действием латанопроста

на пациентах с ПОУГ и офтальмогипертензией. В обоих случаях зафиксировали значимое снижение ВГД в течение суток. Однако при применении тафлупроста была достигнута меньшая на 0,6 мм рт.ст. амплитуда суточных колебаний офтальмотонуса —  $3,2 \pm 1,7$  мм рт.ст. против  $3,8 \pm 1,8$  мм рт.ст. (рис. 1) [37]. Снижение суточных колебаний может быть критично, учитывая увеличение на 19% риска прогрессирования заболевания при повышении ВГД на 1 мм рт.ст. и увеличение на 30% риска потери полей зрения при одновременном увеличении среднесуточных колебаний ВГД на 1 мм рт.ст. и возраста (для каждых 5 лет) [12, 38].

При неэффективности монотерапии пациенту должны быть назначены гипотензивные препараты разных фармакологических групп. Предпочтение следует отдавать фиксированной комбинации [5]. К. Nakamoto показал, что у тех пациентов с ПОУГ, кто использовал два препарата отдельно, терапия тафлупростом и тимололом приводила к суточным колебаниям ВГД в диапазоне  $4,80 \pm 2,06$  мм рт.ст. У пациентов, чья терапия проводилась с использованием фиксированной комбинации тимолола и тафлупроста, суточные колебания ВГД составляли  $3,37 \pm 2,05$  мм рт.ст. [39]. По некоторым данным, концентрация тимолола в передней камере оказывается выше при использовании его в составе фиксированной комбинации с тафлупростом, что подтверждается экспериментальными исследованиями на животных моделях [40].

## Литература

1. Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S., Ackland P. et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017; 5(12):e1221-e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
2. Нестеров А.П. Глаукома. Москва: Медицина; 1995.
3. Cedrone C., Mancino R., Cerulli A., Cesareo M., Nucci C. Epidemiology of primary glaucoma: prevalence, incidence, and blinding effects. *Prog Brain Res*. 2008; 173:3-14. doi: 10.1016/S0079-6123(08)01101-1.
4. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
5. Нестеров А.П., Алексеев В.Н., Алексеев И.Б., Амиров А.Н., Астахов Ю.С., Балалин С.В. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание, исправленное и дополненное. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 457.
6. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th ed: Savona, Italy: PubliComm; 2014.
7. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(10):1268-1279.
8. Глаукома. Национальное руководство. Под ред. Егорова Е.А. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 824.
9. Prum B.E., Jr., Rosenberg L.F., Gedde S.J., Mansberger S.L. et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern (R) Guidelines. *Ophthalmology*. 2016; 123(1):P41-P111. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.10.053.

Преимущество фиксированной комбинации тафлупроста и тимолола перед фиксированной комбинацией латанопроста и тимолола было продемонстрировано M. Fuwa на приматах. Обе комбинации показали хороший сопоставимый гипотензивный эффект в течение 24 часов. Однако действие препарата, содержащего тафлупрост, продолжалось до 30 часов, в то время как значимый эффект комбинации с латанопростом прекращался по прошествии 26 часов. Продемонстрированное пролонгированное гипотензивное действие препарата свидетельствует о том, что случайная пропущенная доза тафлупроста не сможет вызывать существенные колебания ВГД, которые являлись бы фактором риска прогрессирования глаукомы [41].

Таким образом, хорошо зарекомендовавший на отечественном рынке препарат тафлупроста демонстрирует хорошую способность сдерживать прогрессирование глаукомы за счет стабильного снижения ВГД и его суточных флуктуаций как при первичной монотерапии, так и при переводе с латанопроста. Тафлупрост минимизирует воздействие инстилляционной терапии на глазную поверхность за счет отсутствия консервантов. Снижение суточных колебаний ВГД на 0,6-0,7 мм рт.ст. по сравнению с латанопростом, по данным двух сравнительных исследований, позволяет значительно снизить прогрессирование глаукомы, учитывая повышение на 30% риска потери полей зрения при сочетанном увеличении возраста на 5 лет и суточных флуктуаций ВГД на 1 мм рт.ст.

## References

1. Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S., Ackland P. et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017; 5(12):e1221-e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
2. Nesterov A.P. Glaucoma. [Glaucoma]. Moscow, Medicine Publ; 1995. [In Russ.].
3. Cedrone C., Mancino R., Cerulli A., Cesareo M., Nucci C. Epidemiology of primary glaucoma: prevalence, incidence, and blinding effects. *Prog Brain Res*. 2008; 173:3-14. doi: 10.1016/S0079-6123(08)01101-1.
4. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
5. Nesterov A.P., Alekseev V.N., Alekseev I.B. Amirov A.N., Astakhov Yu.S., Balalin S.V. Nacional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyushchih vrachej. [National guidelines on glaucoma for practicing physicians, 3rd edition]. Moscow, GEOTAR-Media Publ.; 2015: 457. [In Russ.].
6. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th ed: Savona, Italy: PubliComm; 2014.
7. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(10):1268-1279.
8. Glaucoma. Nacional'noe rukovodstvo [National guidelines]. Edited by E.A. Egorov. Moscow, GEOTAR-Media Publ; 2013: 824. [In Russ.].
9. Prum B.E., Jr., Rosenberg L.F., Gedde S.J., Mansberger S.L. et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern (R) Guidelines. *Ophthalmology*. 2016; 123(1):P41-P111. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.10.053.

10. Schmidl D., Schmetterer L., Garhofer G., Popa-Cherecheanu A. Pharmacotherapy of glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015; 31(2):63-77. doi: 10.1089/jop.2014.0067.
11. Li T., Lindsley K., Rouse B., Hong H. et al. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: a systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016; 123(1):129-140. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.005.
12. Chauchan B., Mikelberg F., Balaszi A., LeBlanc R. et al. Canadian Glaucoma Study: 2. risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126(8):1030-1036.
13. Singh K., Shrivastava A. Intraocular pressure fluctuations: how much do they matter? *Curr Opin Ophthalmol.* 2009; 20(2):84-87.
14. Detry-Morel M. Currents on target intraocular pressure and intraocular pressure fluctuations in glaucoma management. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 2008; 308:35-43.
15. Sit A.J., Asrani S. Effects of medications and surgery on intraocular pressure fluctuation. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53 Suppl1:S45-55. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.009.
16. Quaranta L., Katsanos A., Russo A., Riva I. 24-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2013; 58(1):26-41. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.05.003.
17. Drance S.M. The significance of the diurnal tension variations in normal and glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol.* 1960; 64:494-501.
18. Duke-Elder S. The phasic variations in the ocular tension in primary glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1952; 35(1):1-21.
19. Drance S.M. Diurnal variation of intraocular pressure in treated glaucoma. Significance in patients with chronic simple glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1963; 70:302-311.
20. Du C., Peng S., Huang W. [Clinical application of the 24 hour IOP monitoring in the diagnose of the normal tension glaucoma suspects]. *Yan Ke Xue Bao.* 2006; 22(2):68-70, 84.
21. Bergea B., Bodin L., Svedbergh B. Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1999; 106(5):997-1004; discussion 1004-1005. doi: 10.1016/S0161-6420(99)00523-0.
22. Asrani S., Zeimer R., Wilensky J., Gieser D., Vitale S., Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma.* 2000; 9(2): 134-142.
23. Bengtsson B., Heijl A. Diurnal IOP fluctuation: not an independent risk factor for glaucomatous visual field loss in high-risk ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005; 243(6):513-518. doi: 10.1007/s00417-004-1103-8.
24. Bengtsson B., Leske M.C., Hyman L., Heijl A., Early Manifest Glaucoma Trial G. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology.* 2007; 114(2):205-209. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.07.060.
25. Caprioli J. Intraocular pressure fluctuation: an independent risk factor for glaucoma? *Arch Ophthalmol.* 2007; 125(8):1124-1125. doi: 10.1001/archophth.125.8.1124.
26. Кошиц И.Н., Светлова О.В., Котляр К.Е. Биомеханический анализ традиционных современных представлений о патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома.* 2005; 1:41-59.
27. Нестеров А.П., Егоров Е.А. О патогенезе глаукоматозной атрофии зрительного нерва. *Офтальмологический журнал.* 1979; 7:419-422.
28. Quaranta L., Gandolfo F., Turano R., Rovida F. et al. Effects of topical hypotensive drugs on circadian IOP, blood pressure, and calculated diastolic ocular perfusion pressure in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47(7):2917-2923. doi: 10.1167/iovs.05-1253.
29. Lee P.W., Doyle A., Stewart J.A., Kristoffersen C.J., Stewart W.C. Meta-analysis of timolol on diurnal and nighttime intraocular pressure and blood pressure. *Eur J Ophthalmol.* 2010; 20(6):1035-1041.
30. Stewart W.C., Konstas A.G., Krufft B., Mathis H.M., Stewart J.A. Meta-analysis of 24-h intraocular pressure fluctuation studies and the efficacy of glaucoma medicines. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010; 26(2):175-180. doi: 10.1089/jop.2009.0124.
31. Uusitalo H., Chen E., Pfeiffer N., Brignole-Baudouin F. et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88(3):329-336. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01907.x.
10. Schmidl D., Schmetterer L., Garhofer G., Popa-Cherecheanu A. Pharmacotherapy of glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015; 31(2):63-77. doi: 10.1089/jop.2014.0067.
11. Li T., Lindsley K., Rouse B., Hong H. et al. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: a systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016; 123(1):129-140. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.005.
12. Chauchan B., Mikelberg F., Balaszi A., LeBlanc R. et al. Canadian Glaucoma Study: 2. risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126(8):1030-1036.
13. Singh K., Shrivastava A. Intraocular pressure fluctuations: how much do they matter? *Curr Opin Ophthalmol.* 2009; 20(2):84-87.
14. Detry-Morel M. Currents on target intraocular pressure and intraocular pressure fluctuations in glaucoma management. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 2008; 308:35-43.
15. Sit A.J., Asrani S. Effects of medications and surgery on intraocular pressure fluctuation. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53 Suppl1:S45-55. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.009.
16. Quaranta L., Katsanos A., Russo A., Riva I. 24-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2013; 58(1):26-41. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.05.003.
17. Drance S.M. The significance of the diurnal tension variations in normal and glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol.* 1960; 64:494-501.
18. Duke-Elder S. The phasic variations in the ocular tension in primary glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1952; 35(1):1-21.
19. Drance S.M. Diurnal variation of intraocular pressure in treated glaucoma. Significance in patients with chronic simple glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1963; 70:302-311.
20. Du C., Peng S., Huang W. [Clinical application of the 24 hour IOP monitoring in the diagnose of the normal tension glaucoma suspects]. *Yan Ke Xue Bao.* 2006; 22(2):68-70, 84.
21. Bergea B., Bodin L., Svedbergh B. Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1999; 106(5):997-1004; discussion 1004-1005. doi: 10.1016/S0161-6420(99)00523-0.
22. Asrani S., Zeimer R., Wilensky J., Gieser D., Vitale S., Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma.* 2000; 9(2): 134-142.
23. Bengtsson B., Heijl A. Diurnal IOP fluctuation: not an independent risk factor for glaucomatous visual field loss in high-risk ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005; 243(6):513-518. doi: 10.1007/s00417-004-1103-8.
24. Bengtsson B., Leske M.C., Hyman L., Heijl A., Early Manifest Glaucoma Trial G. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology.* 2007; 114(2):205-209. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.07.060.
25. Caprioli J. Intraocular pressure fluctuation: an independent risk factor for glaucoma? *Arch Ophthalmol.* 2007; 125(8):1124-1125. doi: 10.1001/archophth.125.8.1124.
26. Koscits I.N., Svetlova O.V., Kotlyar K.E. Biomechanical analysis of traditional modern concepts of primary open-angle glaucoma pathogenesis. *Glaucoma.* 2005; 1:41-59. [In Russ.].
27. Nesterov A.P., Egorov E.A. On the pathogenesis of optic nerve glaucomatous atrophy. *Oftalmologicheskii zhurnal.* 1979; 7:419-422. [In Russ.].
28. Quaranta L., Gandolfo F., Turano R., Rovida F. et al. Effects of topical hypotensive drugs on circadian IOP, blood pressure, and calculated diastolic ocular perfusion pressure in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47(7):2917-2923. doi: 10.1167/iovs.05-1253.
29. Lee P.W., Doyle A., Stewart J.A., Kristoffersen C.J., Stewart W.C. Meta-analysis of timolol on diurnal and nighttime intraocular pressure and blood pressure. *Eur J Ophthalmol.* 2010; 20(6):1035-1041.
30. Stewart W.C., Konstas A.G., Krufft B., Mathis H.M., Stewart J.A. Meta-analysis of 24-h intraocular pressure fluctuation studies and the efficacy of glaucoma medicines. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010; 26(2):175-180. doi: 10.1089/jop.2009.0124.
31. Uusitalo H., Chen E., Pfeiffer N., Brignole-Baudouin F. et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88(3):329-336. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01907.x.

32. Takagi Y, Nakajima T, Shimazaki A, Kageyama M. et al. Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug. *Exp Eye Res*. 2004; 78(4):767-776. doi: 10.1016/j.exer.2003.12.007.
33. Kurashima H, Asai Y, Aihara M., Ishida N., Nakamura M., Araie M. Ocular hypotensive effect of tafluprost in latanoprost low-responder cynomolgus monkeys. *J Glaucoma*. 2012; 21(2):123-128. doi:10.1097/IJG.0b013e31820bc9ce.
34. Hamacher T, Airaksinen J, Saarela V, Liinamaa M.J, Richter U., Ropo A. Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis. *Acta ophthalmologica Supplement*. 2008; 242:14-19. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01381.x.
35. Cho S.Y., Kim Y.Y., Yoo C., Lee T.E. Twenty-four-hour efficacy of preservative-free tafluprost for open-angle glaucoma patients, assessed by home intraocular pressure (Icare-ONE) and blood-pressure monitoring. *Jpn J Ophthalmol*. 2016; 60(1):27-34. doi: 10.1007/s10384-015-0413-1.
36. Konstas A.G., Boboridis K.G., Kapis P, Marinopoulos K. et al. 24-Hour efficacy and ocular surface health with preservative-free tafluprost alone and in conjunction with preservative-free dorzolamide/timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients insufficiently controlled with preserved latanoprost monotherapy. *Adv Ther*. 2017; 34(1):221-235. doi: 10.1007/s12325-016-0448-9.
37. Konstas A.G., Quaranta L., Katsanos A., Riva I. et al. Twenty-four hour efficacy with preservative free tafluprost compared with latanoprost in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2013; 97(12):1510-1515. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-303026.
38. Nouri-Mahdavi K., Hoffman D, Coleman A., Liu G et al. Advanced Glaucoma Intervention Study. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology*. 2004; 111(9):1627-35. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.02.017
39. Nakamoto K., Takeshi M., Hiraoka T., Eguchi M. et al. The 24-hour intraocular pressure control by tafluprost/timolol fixed combination after switching from the concomitant use of tafluprost and timolol gel-forming solution, in patients with primary open-angle glaucoma. *Clinical ophthalmology*. 2018; 12:359-367. doi: 10.2147/OPHTH.S152507.
40. Akaishi T, Shimazaki A., Tonouchi A., Ueda K., Miyawaki N., Kawazu K. Benefits of tafluprost and timolol fixed-dose combination for the treatment of glaucoma are confirmed by studies on experimental animal models. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015; 31(9):518-524. doi: 10.1089/jop.2015.0031.
41. Fuwa M., Ueda K., Akaishi T., Yamashita N. et al. Advantages of efficacy and safety of fixed-dose tafluprost/timolol combination over fixed-dose latanoprost/timolol combination. *PLoS One*. 2016; 11(7):e0158797. doi: 10.1371/journal.pone.0158797.
32. Takagi Y, Nakajima T, Shimazaki A, Kageyama M. et al. Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug. *Exp Eye Res*. 2004; 78(4):767-776. doi: 10.1016/j.exer.2003.12.007.
33. Kurashima H, Asai Y, Aihara M., Ishida N., Nakamura M., Araie M. Ocular hypotensive effect of tafluprost in latanoprost low-responder cynomolgus monkeys. *J Glaucoma*. 2012; 21(2):123-128. doi:10.1097/IJG.0b013e31820bc9ce.
34. Hamacher T, Airaksinen J, Saarela V, Liinamaa M.J, Richter U., Ropo A. Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis. *Acta ophthalmologica Supplement*. 2008; 242:14-19. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01381.x.
35. Cho S.Y., Kim Y.Y., Yoo C., Lee T.E. Twenty-four-hour efficacy of preservative-free tafluprost for open-angle glaucoma patients, assessed by home intraocular pressure (Icare-ONE) and blood-pressure monitoring. *Jpn J Ophthalmol*. 2016; 60(1):27-34. doi: 10.1007/s10384-015-0413-1.
36. Konstas A.G., Boboridis K.G., Kapis P, Marinopoulos K. et al. 24-Hour efficacy and ocular surface health with preservative-free tafluprost alone and in conjunction with preservative-free dorzolamide/timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients insufficiently controlled with preserved latanoprost monotherapy. *Adv Ther*. 2017; 34(1):221-235. doi: 10.1007/s12325-016-0448-9.
37. Konstas A.G., Quaranta L., Katsanos A., Riva I. et al. Twenty-four hour efficacy with preservative free tafluprost compared with latanoprost in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2013; 97(12):1510-1515. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-303026.
38. Nouri-Mahdavi K., Hoffman D, Coleman A., Liu G et al. Advanced Glaucoma Intervention Study. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology*. 2004; 111(9):1627-35. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.02.017
39. Nakamoto K., Takeshi M., Hiraoka T., Eguchi M. et al. The 24-hour intraocular pressure control by tafluprost/timolol fixed combination after switching from the concomitant use of tafluprost and timolol gel-forming solution, in patients with primary open-angle glaucoma. *Clinical ophthalmology*. 2018; 12:359-367. doi: 10.2147/OPHTH.S152507.
40. Akaishi T, Shimazaki A., Tonouchi A., Ueda K., Miyawaki N., Kawazu K. Benefits of tafluprost and timolol fixed-dose combination for the treatment of glaucoma are confirmed by studies on experimental animal models. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015; 31(9):518-524. doi: 10.1089/jop.2015.0031.
41. Fuwa M., Ueda K., Akaishi T., Yamashita N. et al. Advantages of efficacy and safety of fixed-dose tafluprost/timolol combination over fixed-dose latanoprost/timolol combination. *PLoS One*. 2016; 11(7):e0158797. doi: 10.1371/journal.pone.0158797.

Поступила / Received / 11.09.2018