

УДК 617.7-007.681-085

СЕЛЕКТИВНЫЕ СИМПАТОМИМЕТИКИ В МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ГЛАУКОМЫ

Еричев В.П., профессор, заместитель директора по научной работе;
Козлова И.В., к.м.н., старший научный сотрудник отдела глаукомы;
Акопян А.И., к.м.н., старший научный сотрудник отдела глаукомы;
Макарова А.С., к.м.н., научный сотрудник отдела глаукомы;
Решикова В.С., младший научный сотрудник отдела глаукомы;
Цзинь Дань, аспирант отдела глаукомы.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»; 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11а.

Авторы не имели финансовой поддержки при проведении исследования и написания статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить терапевтическую эффективность и переносимость альфагана Р 0,15% в качестве монотерапии, при замене ранее используемых гипотензивных препаратов и для усиления гипотензивной терапии больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) в рамках открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования.

МЕТОДЫ. В исследование было включено 123 пациента с верифицированным диагнозом ПОУГ (146 глаз). Все пациенты были распределены на 3 группы: 1-я группа — 34 пациента (38 глаз) с впервые выявленной глаукомой; 2-я группа — 41 пациент (48 глаз), уже получавший местную гипотензивную терапию монопрепаратами других фармакологических групп, при этом уровень офтальмотонуса был нормализован; 3-я группа — 48 пациентов (60 глаз), где альфаган Р был включен для усиления ранее назначенного гипотензивного режима. Всем пациентам проводили стандартное комплексное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, компьютерную статическую периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, пахиметрию. При помощи динамической двунаправленной аппланации роговицы определяли: роговично-компенсированное

внутриглазное давление; давление, приравненное к ВГД по Гольдману; величину корнеального гистерезиса (КГ) и фактор резистентности роговицы (ФРР). Общая продолжительность наблюдения составила 6 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Проведенное исследование показало, что альфаган Р обладает выраженным гипотензивным эффектом у больных с ПОУГ как при монотерапии, так и при смене препаратов или усилении режима. Терапевтическая эффективность в 1-й группе составила 71,0%; во 2-й группе — 66,6%; в 3-й группе — 51,3%. Препарат вызывает минимальное число местных нежелательных явлений (9,8%). Зная способность препаратов группы α -адреномиметиков влиять на артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), необходимо проявлять осторожность при одновременном приеме гипотензивных лекарственных препаратов и сердечных гликозидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Применение альфагана Р в моно- и комбинированной терапии больных первичной глаукомой показало свою эффективность не только в снижении ВГД, но и способствовало сохранению зрительных функций на протяжении всего периода наблюдения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, бримонидин, внутриглазное давление, медикаментозная терапия, монотерапия.

Для контактов:

Решикова Валерия Сергеевна, e-mail: v.s.reschikova@bk.ru

ENGLISH

SELECTIVE SYMPATHOMIMETICS IN MONO- AND COMBINATION GLAUCOMA THERAPY

ERICHEV V.P., Professor, Deputy director for Science;
KOZLOVA I.V., Ph.D., Senior research associate of the Glaucoma Department;
АКОПЯН А.И., Ph.D., Senior research associate of the Glaucoma Department;
МАКАРОВА А.С., Ph.D., Research associate of the Glaucoma Department;
RESHCHIKOVA V.S., Junior research associate of the Glaucoma Department;
TSZIN DAN, postgraduate student of the Glaucoma Department.

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To assess therapeutic efficacy and tolerability profile of Alphagan P 0.15% either as a monotherapeutic replacement of previously used hypotensive agents or for medical therapy enhancement in treating patients with primary open-angle glaucoma (POAG) in an open-label randomized controlled clinical trial.

METHODS: The study included 123 patients (146 eyes) with verified POAG diagnosis. All patients were divided into three groups: group 1 included 34 patients (38 eyes) with newly diagnosed glaucoma; group 2 consisted of 41 patient (48 eyes) with compensated IOP, who previously received local hypotensive monodrugs from other pharmacological groups; group 3 included 48 patients (60 eyes), who had Alphagan P added to intensify the hypotensive effect of current instillation regimen.

All patients underwent standard ophthalmological examination, including visometry, static computer perimetry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, gonioscopy and pachymetry. Corneal-compensated intraocular pressure (IOPcc), Goldmann-correlated IOP value (IOPg), corneal hysteresis

value (CH) and corneal resistance factor (CRF) were determined by means of dynamic bi-directional corneal applanation. The follow-up period lasted 6 months.

RESULTS: The study demonstrated a pronounced hypotensive effect of Alphagan P in treatment of POAG patients as a monotherapy, when switching to it from previously administered eyedrops and in intensifying current instillation regimen.

Therapeutic efficacy amounted to 71.0%, 66.6% and 51.3% in groups 1, 2 and 3 correspondingly. The number of local adverse effects (9.8%). Keeping in mind that α -adrenergic agonists tend to affect blood pressure (BP) and heart rate, one should be cautious of administering them simultaneously with cardiac glycosides.

CONCLUSION: Alphagan P showed its efficacy both as mono- and combined therapy in treating patients with primary open-angle glaucoma, not only decreasing IOP, but also helping maintain visual functions throughout the follow-up period.

KEYWORDS: glaucoma, hypotensive therapy, brimonidine, intraocular pressure, medical therapy, monotherapy.

Несмотря на признание многофакторной теории развития глаукомной оптической нейропатии (ГОН), внутриглазное давление (ВГД) остается важным фактором риска прогрессирования глаукомы. Именно поэтому снижение офтальмотонуса является важным с доказанной эффективностью подходом к лечению глаукомы [1-4]. При этом не меньшее значение придают биомеханическим свойствам глаза [5-13] и, безусловно, суточным флюктуациям ВГД, их характеру и степени влияния изменчивости офтальмотонуса на скорость прогрессирования ГОН [14-16]. Вероятность этого поддерживает интерес к клинической оценке суточных колебаний, и тем не менее с практической точки зрения чаще всего обращают внимание на динамику офтальмотонуса в дневное время [17-27].

В связи с этим устойчивое снижение ВГД в течение суток до уровня индивидуальной нормы остается важнейшим условием предупреждения прогрессирования глаукомы.

Как правило, лечение больных глаукомой начинают с назначения препаратов местного гипотензивного действия. При этом следует учитывать ряд общепринятых принципов, выполнение которых позволит сделать лекарственную терапию наиболее эффективной и безопасной.

Есть некоторые принципы медикаментозной гипотензивной терапии, следование которым полезно в достижении наибольшей эффективности. Важно на старте лечения достичь максимального снижения офтальмотонуса, что в большей степени снизит риск прогрессирования глаукомы. Это тем

более важно, когда речь идет о продвинутых стадиях заболевания и когда степень снижения внутриглазного давления должна быть не менее 30-40% от исходного уровня. Глаукома предполагает длительное лечение, и в этом случае наиболее предпочтительным вариантом является монотерапия, позволяющая сохранять качество жизни пациента.

С тактической точки зрения оправдано назначение препарата с уже доказанной эффективностью и хорошей переносимостью. Не менее важно при выборе любого препарата учитывать его механизм действия, противопоказания, побочные явления, удобство применения. Все это рассматривается с позиции приверженности больного лечению.

После верификации диагноза глаукомы врач делает выбор в пользу того или иного лекарственного средства, снижающего внутриглазное давление, принимая во внимание ряд факторов: длительность заболевания, возраст пациента, скорость прогрессирования глаукомной оптической нейропатии, исходный уровень офтальмотонуса, стадию заболевания, соматический статус пациента. Правильная оценка клинической ситуации очень важна, так как она поможет врачу добиться максимальной эффективности и безопасности. Под эффективностью в данном случае следует понимать снижение офтальмотонуса до уровня индивидуальной нормы (давление цели) с минимальными суточными колебаниями его значений. Безопасность предполагает минимум нежелательных явлений местного и системного характера. Клиническая ситуация определяет тактику лечения. Не всегда можно достичь давления цели на монотерапии [2, 28, 29]. И тогда требуется замена на новый препарат, но уже другой фармакологической группы, или усиливать уже имеющуюся терапию [30-32].

Фармакологический принцип деления применяемых для местной гипотензивной терапии препаратов основан на механизме их действия: лекарственные средства, улучшающие отток внутриглазной жидкости; лекарственные средства, уменьшающие продукцию внутриглазной жидкости.

Все препараты местного гипотензивного действия делят на препараты первого и второго выбора. К препаратам первого выбора относят тимолол малеат, латанопрол, травопрол, биматопрост. К препаратам второго выбора относят бетаксолол, бринзоламид, дорзоламид, пилокарпин, проксодолол, бримонидин. Это деление условно, и право выбора стартового препарата остается за врачом, который учитывает конкретную клиническую картину.

Одним из таких препаратов, относящихся к селективным симпатомиметикам, является α_2 -адреномиметик бримонидин, торговое название альфаган Р.

Цель настоящего исследования — оценить терапевтическую эффективность и переносимость альфагана Р 0,15% в качестве монотерапии, при

замене ранее используемых гипотензивных препаратов и для усиления гипотензивной терапии больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

Материалы и методы

В исследование было включено 123 пациента с верифицированным диагнозом ПОУГ (146 глаз). Все пациенты были распределены на 3 группы: 1-я группа — 34 пациента (38 глаз) с впервые выявленной глаукомой; 2-я группа — 41 пациент (48 глаз), уже получавший местную гипотензивную терапию монопрепаратами других фармакологических групп, при этом уровень офтальмотонуса был нормализован; 3-я группа — 48 пациентов (60 глаз), где альфаган Р был включен для усиления ранее назначенного гипотензивного режима. Распределение пациентов по стадиям заболевания и степени компенсации ВГД представлено в табл. 1. Средний возраст пациентов составил $68,3 \pm 8,1$ года. По соматическому состоянию все пациенты были сопоставимы.

Как видно из табл. 1, во всех группах в основном были пациенты с развитой (II) и далекозашедшей (III) стадиями заболевания, 58,9 и 8,2% соответственно. По степени компенсации ВГД группы были разнородны: в 1 и 3-й группах у большинства пациентов (64,3%) уровень офтальмотонуса превышал норму; во 2-й группе в 42 случаях из 48 ВГД было нормализовано.

Всем пациентам проводили стандартное комплексное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, статическую периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, пахиметрию.

ВГД измеряли методом двунаправленной пневмоаппланации роговицы (прибор Ocular Response Analyzer — ORA; «Reichert») до начала исследования и в разные сроки в течение всего периода наблюдения за пациентами. Кроме того, данная методика позволяет определить роговично-компенсированное внутриглазное давление; давление, приравненное к ВГД по Гольдману; величину корнеального гистерезиса (КГ) и фактор резистентности роговицы (ФРР).

Статическая периметрия являлась контролем за зрительными функциями. Ее выполняли дважды: до начала исследования и по его завершении (через 6 мес.). Это исследование проводили на анализаторе полей зрения Humphrey Visual Field Analyzer II (HFA II) 750i (Германия). В зависимости от исходной остроты зрения и степени нарушения зрительных функций применяли скрининговую или пороговую программы исследования.

Скрининг проводили по программе FF-120 Screening, используя трехзонную стратегию. Пороговая программа исследования поля зрения включала применение тестов Central 30-2 при изучении

Распределение больных глаукомой (глаз) по стадиям заболевания и степени компенсации внутриглазного давления

Группы	Стадия глаукомы			Степень компенсации ВГД		
	I	II	III	a	b	c
1-я	5	23	10	3	22	13
2-я	8	31	9	42	6	–
3-я	16	32	12	12	41	7
Всего	29	86	31	57	69	20

центрального поля зрения (в пределах 30° от точки фиксации взгляда) и Peripheral 60-4 при оценке периферического поля зрения (от 30° до 60°). При этом анализировали пороговую фовеолярную светочувствительность, сумму децибел (дБ) пороговых значений в каждом квадранте, по всему полю зрения, показатели среднего отклонения (mean deviation — MD) и среднеквадратичного отклонения (pattern standard deviation — PSD), рассчитываемые прибором автоматически с учетом собственной базы данных.

В каждом случае альфаган Р назначали по 1 капле 3 раза в день в течение 6 мес.

Нежелательные явления местного и системного характера оценивали по результатам биомикроскопии, показателям артериального давления, частоты сердечных сокращений, принимали во внимание субъективные ощущения пациентов.

Результаты и обсуждение

Альфаган Р 0,15%, являясь селективным α_2 -адреномиметиком (бримонидин), оказывает стимулирующее действие на α_2 -адренорецепторы. Максимальное снижение внутриглазного давления достигается через 2 часа. Гипотензивное действие бримонидина обеспечивается за счет снижения образования и повышения оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути.

Продолжительность гипотензивного эффекта — до 8-10 часов после последней инстилляций. Пик плазменной концентрации наступает через 30 мин. и сохраняется до 25 часов после закапывания. Альфаган Р 0,15% так же эффективен, как альфаган 0,2%, по снижению ВГД при одинаковом режиме инстилляций. Сопоставимая эффективность может быть связана с более высокой биодоступностью альфагана Р 0,15%. Режим дозирования определяется продолжительностью его гипотензивного действия: по 1 капле 3 раза в сутки с интервалом в 8 часов.

Альфаган Р можно применять с другими офтальмологическими препаратами с целью снижения ВГД, если используют более 2 препаратов.

Очень важной является информация о лекарственном взаимодействии. Это обстоятельство принимали во внимание при рандомизации пациентов. При одновременном применении альфагана Р следует учитывать возможность усиления эффекта лекарственных средств, угнетающих центральную нервную систему (алкоголь, барбитураты, производные опия, седативные препараты, общие анестетики). Учитывая способность препаратов группы α -адреномиметиков снижать АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС), была проявлена осторожность при необходимости одновременного приема гипотензивных лекарственных препаратов и сердечных гликозидов.

В 1-й группе с впервые выявленной глаукомой исходный уровень офтальмотонуса (P_0) равнялся в среднем $23,5 \pm 2,1$ мм рт.ст. Этот показатель совпадал с данными, где ВГД, приравненное по Гольдману, и роговично-компенсированное давление были практически одинаковыми: 23,3 и 23,5 мм рт.ст. соответственно (табл. 2). Через месяц ВГД снизилось у всех пациентов. Уровень снижения составил от 3,0 до 13,2 мм рт.ст., в среднем — 6,5 мм рт.ст. В среднем по группе показатель офтальмотонуса составил 18,0 мм рт.ст. При контроле через 3 и 6 мес. ВГД составило 18,5 и 17,3 мм рт.ст. соответственно.

Из всех пациентов 1-й группы у 4-х (10,5%) с исходно высоким уровнем ВГД его снижение не достигло необходимого уровня и потребовалось усиление гипотензивного режима. Еще у 3 (7,9%) пациентов в процессе наблюдения отмечено нестабильная нормализация офтальмотонуса. В 2 (5,3%) случаях был зафиксирован значительный подъем ВГД на первой неделе инстилляций альфагана, что потребовало дополнительных усилий для снижения и нормализации офтальмотонуса. У 2 (5,3%) пациентов альфаган был отменен, несмотря на хороший гипотензивный эффект, из-за стойкого повышения артериального давления (больные страдали гипертонической болезнью). В целом по группе гипотензивный эффект составил 71,0% при длительности наблюдения 6 мес.

Динамика основных показателей гидродинамики у пациентов 1-й группы

Таблица 2

Сроки наблюдения	Статистические параметры	Исследуемые параметры					
		ЦТР (мм)	ВГД, мм рт.ст.			КГ	ФРР
			P ₀	приравненное по Гольдману	роговично-компенсированное		
Исх. данные	Медиана	545,5	23,5	23,3	23,5	10,1	13,1
	Q 25%	539,7	20,5	21,5	21,2	8,7	12,1
	Q 75%	555,7	27,5	27,1	26,5	10,7	14,1
1 мес.	Медиана	–	18,0	18,8	17,3	11,8	12,6
	Q 25%	–	15,2	15,9	15,1	10,2	11,3
	Q 75%	–	19,7	20,2	19,2	12,6	13,2
3 мес.	Медиана	–	18,3	20,1	19,6	10,9	13,0
	Q 25%	–	15,6	19,3	18,9	9,7	11,9
	Q 75%	–	18,8	24,1	20,4	10,3	13,4
6 мес.	Медиана	–	17,7	16,7	14,5	11,5	11,3
	Q 25%	–	14,6	13,7	13,6	10,7	12,8
	Q 75%	–	17,5	17,0	15,8	8,6	12,6

Динамика основных показателей гидродинамики у пациентов 2-й группы

Таблица 3

Сроки наблюдения	Статистические параметры	Исследуемые параметры					
		ЦТР (мм)	ВГД, мм рт.ст.			КГ	ФРР
			P ₀	приравненное по Гольдману	роговично-компенсированное		
Исх. данные	Медиана	539,5	21,0	18,6	22,1	7,6	8,8
	Q 25%	524,7	19,5	16,4	20,2	6,7	8,1
	Q 75%	545,7	25,0	21,7	24,5	8,2	9,8
1 мес.	Медиана	–	14,0	14,6	16,8	8,3	8,5
	Q 25%	–	12,0	13,0	14,8	7,4	7,1
	Q 75%	–	20,0	16,1	18,5	9,3	9,6
3 мес.	Медиана	–	14,6	14,4	15,8	8,3	9,3
	Q 25%	–	12,8	13,7	14,4	7,2	9,5
	Q 75%	–	19,1	20,9	19,1	6,6	7,0
6 мес.	Медиана	–	15,1	14,9	15,9	8,5	8,8
	Q 25%	–	13,1	12,8	13,7	9,7	10,0
	Q 75%	–	18,8	19,0	18,8	8,6	9,1

Динамика основных показателей гидродинамики у пациентов 3-й группы

Сроки наблюдения	Статистические параметры	Исследуемые параметры					
		ЦТР (мм)	ВГД, мм рт.ст.			КГ	ФРР
			P ₀	приравненное по Гольдману	роговично-компенсированное		
Исх. данные	Медиана	534,0	16,0	21,4	22,6	8,7	10,6
	Q 25%	509,7	16,0	17,6	20,5	7,5	9,1
	Q 75%	574,5	20,5	23,1	25,2	9,3	11,9
1 мес.	Медиана	–	16,0	16,3	17,4	9,4	9,8
	Q 25%	–	13,1	14,3	16,5	8,2	8,0
	Q 75%	–	21,0	19,0	18,9	10,8	11,7
3 мес.	Медиана	–	15,8	16,0	17,1	9,9	9,0
	Q 25%	–	12,7	13,9	16,2	8,4	8,5
	Q 75%	–	19,0	18,3	17,9	10,1	9,9
6 мес.	Медиана	–	14,9	15,9	15,8	8,8	8,4
	Q 25%	–	14,3	14,0	14,5	10,0	10,8
	Q 75%	–	18,8	17,5	18,1	10,8	9,6

У пациентов 2-й группы, где ранее назначенная гипотензивная терапия была заменена на альфаган, ВГД снизилось до более низкого уровня по сравнению с больными 1-й группы. Одна из очевидных причин — более низкий исходный уровень офтальмотонуса (табл. 3). Максимальное снижение ВГД составило 7,0 мм рт.ст., минимальное — 3 мм рт.ст.; в среднем показатель составил 3,8 мм рт.ст.

Несмотря на относительно большие колебания исходного ВГД в целом по группе, общий процент стойкой нормализации офтальмотонуса оказался значительным: 66,1%. Если учесть, что пациент уже получал гипотензивную терапию препаратами разных фармакологических групп и «отзыв» на новый лекарственный препарат в таких случаях всегда ниже, чем на старте лечения, такой результат мы рассматриваем, как значительный абсолютный успех.

У 5 (10,4%) пациентов уровень офтальмотонуса не изменился, и это мы отнесли к относительному успеху, позволившему сравнить предыдущую гипотензивную терапию с действием альфагана. В 6 (12,5%) случаях средний уровень ВГД оказался выше исходного, и это мы рассматриваем как неуспех действия препарата. У 3 (6,3%) пациентов альфаган был отменен из-за значительно повышения артериального давления. Еще в 2 (4,2%) случаях невозможно было оценить действие препарата из-за нарушения пациентами режима инстилляций.

В 3-й группе альфаган Р был назначен для усиления режима. По данным ОРА, у пациентов этой группы ВГД превышал формальную норму: уровень роговично-компенсированного давления равнялся 22,6 мм рт.ст.; приравненного по Гольдману — 21,4 мм рт.ст. (табл. 4).

После усиления режима назначением альфагана ВГД в среднем снизилось на $4,2 \pm 0,9$ мм рт.ст. Процент усиленной терапии в целом по группе составил 51,3%. Такой показатель гипотензивной эффективности объясним и длительностью заболевания, и проводимой ранее терапией.

Существенное снижение офтальмотонуса во всех группах исследования может отражаться на функциональном состоянии зрительного нерва. Контроль за зрительными функциями был проведен до начала исследования и по его завершении. Анализ полученных результатов не выявил значительных колебаний в показателях статической периметрии. Данный результат мы связываем с тем, что во всех группах в основном были пациенты с развитой (II) и далекозашедшей (III) стадиями ПОУГ (табл. 1).

Поскольку альфаган относится к фармакологической группе препаратов, которые могут оказывать влияние на сердечно-сосудистую систему, нами проводился мониторинг системного артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений. У 13 (10,6%) пациентов после начала

инстилляций альфагана было отмечено нарушение регуляции АД. Все больные получали системную гипотензивную терапию, но она оказалась недостаточной для устойчивой коррекции артериального давления. В тех случаях, когда АД повышалось значительно, изменялась и частота сердечных сокращений: пульс учащался на 15-25 ударов в минуту. Других эпизодов тахикардии не зарегистрировано.

Особенностью композиционной структуры глазных капель альфаган Р является включение в качестве консерванта пурита, представляющего собой стабилизированный оксихлорокомплекс [30-32]. Он обладает широким спектром антимикробной активности даже при низких концентрациях и обеспечивает хорошую переносимость клетками. На свету пурит распадается на соль и воду. Экспериментальные сравнительные исследования по влиянию бензалкония хлорида и пурита показали значительные преимущества последнего по сохранению эпителия роговицы [32].

В нашей практике это было подтверждено хорошей переносимостью препарата. Были отмечены случаи гиперемии конъюнктивы (от незначительной до выраженной), по клинической картине напоминающей аллергическую реакцию. Таких пациентов было 12 (9,8%). Большинство из них входило во 2 и 3-ю группы.

Выводы

1. Альфаган Р обладает выраженным гипотензивным эффектом у больных глаукомой как при монотерапии, так и при смене препаратов или усилении режима. При этом степень снижения ВГД и общий процент эффективности были различны и зависели от исходной ситуации. При монотерапии эффективность составила 71,0%; при замене предыдущей терапии — 66,6%; при усилении ранее назначенного режима — 51,3%.

2. Благодаря специальной композиции глазных капель альфагана Р, препарат вызывает минимальное число местных нежелательных явлений (9,8%). Среди системных нежелательных явлений зарегистрировано повышение артериального давления в 10,6% случаев.

3. Альфаган Р может быть рекомендован для монотерапии, особенно в случаях впервые выявленной глаукомы, а также для усиления гипотензивного режима или замены ранее назначенной терапии, например в предоперационной подготовке или при повышении ВГД в послеоперационном периоде.

Литература/References

- 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. *Archives of ophthalmology* 2002; 120(10):1268-1279.
- Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., Johnson C.A. 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; discussion 829-730.
- The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* 1998; 126(4):498-505.
- Kass M.A., Gordon M.O., Gao F., Heuer D.K. et al. Delaying treatment of ocular hypertension: the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol* 2010; 128(3):276-287.
- Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Исследование биомеханических свойств роговицы у пациентов с нормотензивной и первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(5):14-16. [Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. Investigation of the biomechanical properties of the cornea in patients with normotensive and primary open-angle glaucoma. *Vestn Ophthalmol* 2008; 124(5):14-16. (In Russ.)].
- Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Исследование влияния биомеханических свойств роговицы на показатели тонометрии. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук* 2009; 29(4):30-33. [Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. The study of the effect of the corneal biomechanical properties on the intraocular pressure measurement. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences* 2009; 29(4):30-33. (In Russ.)].
- Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Биомеханические свойства роговицы: клиническое значение, методы исследования, возможности систематизации подходов к изучению. *Вестник офтальмологии* 2010; 126(6):3-7. [Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. Corneal biomechanics: clinical importance, evaluation, possibilities of sistematization of examination approaches. *Vestn Ophthalmol* 2010; 126(6):3-7. (In Russ.)].
- Аветисов С.Э., Казарян Э.Э., Мамиконян В.Р., Шелудченко В.М., Литвак И.И., Богачев К.А. и др. Результаты комплексной оценки аккомодативной астенопатии при работе с видеомониторами различной конструкции. *Вестник офтальмологии* 2004; 120(3):38-40. [Avetisov S.E., Kazarian E.E., Mamikonian V.R., Sheludchenko V.M., Litvak I.I., Volachev K.A. et al. Results of a complex evaluation of accommodative asthenopia in using different-design video monitors. *Vestn Oftalmol* 2004; 120(3):38-40. (In Russ.)].
- Аветисов С.Э., Липатов Д.В., Федоров А.А. Морфологические изменения при несостоятельности связочного аппарата хрусталика. *Вестник офтальмологии* 2002; 118(4):22-23. [Avetisov S.E., Lipatov D.V., Fedorov A.A. Morphological changes in failure of the lenticular ligamentous-capsular system. *Vestn Oftalmol* 2007; 2002; 118(4):22-23. (In Russ.)].
- Аветисов С.Э., Петров С.Ю., Бубнова И.А., Аветисов К.С. Возможное влияние толщины роговицы на показатель внутриглазного давления. В сборнике: *Современные методы диагностики и лечения заболеваний роговицы и склеры*. М.; 2007: 240-242. [Avetisov S.E., Petrov S.Yu., Bubnova I.A., Avetisov K.S. Possible influence of corneal thickness on intraocular pressure indicator. In: *Modern methods of diagnosis and treatment of diseases of the cornea and sclera*. Moscow; 2007: 240-242. (In Russ.)].
- Аветисов С.Э., Петров С.Ю., Бубнова И.А., Антонов А.А., Аветисов К.С. Влияние центральной толщины роговицы на результаты тонометрии (обзор литературы). *Вестник офтальмологии* 2008; 124(5):1-7. [Avetisov S.E., Petrov S.Yu., Bubnova I.A., Antonov A.A., Avetisov K.S. Impact of the central

- thickness of the cornea on the results of tonometry (a review of literature). *Vestn Ophthalmol* 2008; 124(5):1-7. (In Russ.).
12. Еричев В.П., Еремина М.В., Якубова Л.В., Арефьева Ю.А. Анализатор биомеханических свойств глаза в оценке вязко-эластических свойств роговицы в здоровых глазах *Глаукома* 2007; 1:11-15. [Erichiev V.P., Eryomina M.V., Yakubova L.V., Arefyeva U.A. Ocular Response Analyzer in valuation of cornea's viscoelastic properties in normal eyes. *Glaucoma* 2007; 1:11-15. (In Russ.)].
 13. Avetisov S.E., Novikov I.A., Bubnova I.A., Antonov A.A., Sipliviy V.I. Determination of corneal elasticity coefficient using the ORA database. *J Refract Surg* 2010; 26(7):520-524.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Musch D.C., Gillespie B.W., Niziol L.M., Lichter P.R., Varma R., Group C.S. Intraocular pressure control and long-term visual field loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology* 2011; 118(9):1766-1773.
 17. Еричев В.П. Дефицит глутатиона при открытоугольной глаукоме и подходы к его коррекции. *Вестник офтальмологии* 1992; 108(4-6):13-15. [Erichiev V.P. Deficiency of glutathione with open-angle glaucoma and approaches to its correction. *Vestn Oftalmol* 1992; 108(4-6):13-15. (In Russ.)].
 18. Еричев В.П., Слепова О.С., Ловпаче Дж.Н. Цитокиновый скрининг при первичной открытоугольной глаукоме и вторичной постувеальной глаукоме как иммунологическое прогнозирование избыточного рубцевания после антиглаукоматозных операций. *Глаукома* 2001; 1:11-17. [Erichiev V.P., Slepova O.S., Lovpache J.N. The screening of cytokines at patients with POAG and uveal glaucoma as an immunological prognosing of success glaucoma filtration. *Glaucoma* 2001; 1:11-17. (In Russ.)].
 19. Кугоева Е.Э., Подгорная Н.Н., Шерстнева Л.В., Петров С.Ю., Черкашина А.В. Изучение гемодинамики глаза и общесоматического статуса больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2000; 116(4):26-28. [Kugoeva E.E., Podgornaya N.N., Sherstneva L.V., Petrov S.Yu., Cherkashina A.V. The study of eye hemodynamics and somatic status of patients with primary open angle glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2000; 116(4):26-28. (In Russ.)].
 20. Петров С.Ю. Обзор клинического применения бринзоламида в терапии глаукомы и офтальмогипертензии. *Глаукома* 2010; 9(2):43-49. [Petrov S.Yu. Review of clinical use of brinzolamide in treating glaucoma and ophthalmohypertension. *Glaucoma* 2010; 1:72-78. (In Russ.)].
 21. Петров С.Ю., Мостовой Е.Н., Кабанов И.Б. Оценка эффективности и переносимости препарата азопт в комбинации с тимололом 0,5% в терапии пациентов первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома* 2005; 2:23. [Petrov S.Yu., Mostovoi E.N., Kabanov I.B. Evaluation of the efficacy and tolerability of the drug in combination with Azopt with timolol 0.5% in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2005; 2:23. (In Russ.)].
 22. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Данилов С.С. Исследование суточных колебаний офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при монотерапии тимололом, латанопростом и травопростом. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2010; 11(4):125-127. [Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Danilov S.S. The study of daily IOP fluctuations in patients with primary open-angle glaucoma as monotherapy with timolol, latanoprost and travoprost. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2010; 11(4):125-127. (In Russ.)].
 23. Egorov E., Ropo A., Erichev V., Astakhov Y., Alekseev V., Takhchidi K. Adjunctive use of tafluprost with timolol provides additive effects for reduction of intraocular pressure in patients with glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19(2):214-222.
 24. Liu J.H., Zhang X., Kripke D.F., Weinreb R.N. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(4):1586-1590.
 25. Mosaed S., Liu J.H., Weinreb R.N. Correlation between office and peak nocturnal intraocular pressures in healthy subjects and glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(2):320-324.
 26. Realini T., Weinreb R.N., Wisniewski S. Short-term repeatability of diurnal intraocular pressure patterns in glaucomatous individuals. *Ophthalmology* 2011; 118(1):47-51.
 27. Realini T., Weinreb R.N., Wisniewski S.R. Diurnal intraocular pressure patterns are not repeatable in the short term in healthy individuals. *Ophthalmology* 2010; 117(9):1700-1704.
 28. Lichter P.R., Musch D.C., Gillespie B.W., Guire K.E. 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.
 29. Robin A.L. A six-month randomized clinical trial comparing the IOP-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(6):921-922; author reply 922-923.
 30. Cantor L.B., Safyan E., Liu C.C., Batoosingh A.L. Brimonidine-purite 0.1% versus brimonidine-purite 0.15% twice daily in glaucoma or ocular hypertension: a 12-month randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(7):2035-2043.
 31. Netland P.A., Michael M., Rosner S.A., Katzman B., Macy J.I. Brimonidine Purite and bimatoprost compared with timolol and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Adv Ther* 2003; 20(1):20-30.
 32. Katz L.J. Twelve-month evaluation of brimonidine-purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2002; 11(2):119-126.

Поступила 23.12.2014