

УДК 617.7-007.681-089

Международные стандарты проведения клинических исследований по хирургии глаукомы

ЕРИЧЕВ В.П., д.м.н., профессор, зам. директора по инновационной деятельности;

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

АНТОНОВ А.А., к.м.н., ведущий научный сотрудник;

ВОЛЖАНИН А.В., ординатор.

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

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

Резюме

Учитывая современный уровень развития хирургии глаукомы и масштаб научных изысканий в этой области, становится актуальной проблема стандартизации проводимых клинических исследований. Развитие доказательной медицины требует высокого уровня достоверности данных, получаемых при исследованиях, для чего необходима грамотная организация и статистическая обработка. Первым шагом в решении данной проблемы стало издание Всемирной глаукомной организацией руководства по организации клинических исследований в хирургии глаукомы и внедрение в эту область сводных стандартов планирования клинических исследований CONSORT.

Особенности хирургии глаукомы определяют требования к клиническим исследованиям новых методов. На этапе планирования исследования необходимо

обозначить, с учетом стадии заболевания, критерии успеха и неудачи оперативного вмешательства. Методы исследования морфофункционального состояния глаза в до- и послеоперационном периоде должны быть стандартизированы для их последующей статистической обработки.

Важной частью исследования является статистическая обработка всех полученных данных и их графическая визуализация. Для любого типа массива данных существуют методы, которые позволяют обобщить и систематизировать полученную информацию. Их использование необходимо для создания научной ценности клинического исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, клиническое исследование, статистика, организация исследования, рандомизация.

ENGLISH

International standards of clinical trials in glaucoma surgery

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Deputy Director for Innovation;

PETROV S.YU., Ph.D., Leading Research Associate;

ANTONOV A.A., Ph.D., Leading Research Associate;

VOLZHANIN A.V., Resident.

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Петров Сергей Юрьевич, post@glaucomajournal.ru

Abstract

The problem of clinical trials organization has become essential in the field of modern glaucoma surgery. The development of evidence-based medicine requires a high level of reliability of obtained data, which requires a comprehensive organization and statistic level. Publication of Guidelines on Design and Reporting of Glaucoma Surgical Trials by the World Glaucoma Association and introduction of CONSORT standards into this field became first steps to solve this problem.

Glaucoma surgery specifics define requirements for clinical trials in this field. Surgery success and failure

criteria have to be defined in a study design. Clinical examination methods in pre- and post-operative period have to be standardized for subsequent statistical processing of received data.

Statistical analysis and data visualization are essential parts of a clinical trial. Any kind of received data has to be compiled and statistically analyzed to help define its scientific value.

KEYWORDS: glaucoma, clinical trial, randomization, trial organization, statistics.

Рост выявляемости глаукомы в мире, повышение ее доли в инвалидизации населения диктует необходимость постоянного совершенствования методов терапевтического и хирургического лечения заболевания. После широкого распространения трабекулэктомии как «золотого стандарта» фистулизирующих вмешательств к концу прошлого столетия свое развитие получила непроникающая хирургия [1, 2]. К настоящему времени на фоне неудовлетворенности уровнем осложнений трабекулэктомии и гипотензивным эффектом непроникающих вмешательств отмечается появление нового направления — микроинвазивной хирургии глауком [3]. Параллельно модификации инвазивных методов также совершенствуется противорубцовая терапия: цитостатики, препараты, влияющие на специфические факторы роста (трансформирующий фактор роста β , фактор роста соединительной ткани, сосудистый эндотелиальный фактор роста), матриксные металлопротеиназы [4]. В связи с этим роль качественных, отвечающих многим требованиям, в том числе с позиции доказательной медицины, исследований значительно возрастает.

На основании результатов клинических исследований новых методов лечения происходит пополнение перечня рекомендаций руководств по диагностике и лечению глаукомы. Известно, на примере европейского издания «The Terminology and Guidelines for Glaucoma», что основополагающим подходом к формированию практических рекомендаций является доказательность результатов исследований, для определения степени которой важна их унификация единым стандартам. Между тем в вышеупомянутом Европейском руководстве большинство рекомендаций по показаниям к хирургическому лечению, выбору метода операции и терапии избыточного рубцевания обладают очень низкой доказательностью (уровень D) и низкой практической рекомендательностью (II степень).

Причина этого определенное время заключалась в отсутствии единых стандартов и разрозненности подходов к проведению клинических исследований по глаукомной хирургии. Это привело

к созданию в 2009 г. на базе Международной глаукомной ассоциации (WGA) экспертного совета из 70 ведущих специалистов для разработки единого списка рекомендаций по этой тематике [5].

Учитывая тенденцию к активной интеграции российской науки в международное сообщество, данный обзор призван ознакомить отечественных исследователей с современными общепринятыми принципами организации и проведения глаукомных исследований.

Планирование исследования

При составлении плана исследования и его публикации рекомендовано придерживаться схемы «Сводных стандартов изложения результатов исследований» (CONsolidated Standards Of Reporting Trials, CONSORT), которая, по сути, является общепринятым планом публикации научных работ [6]. В целом печатные российские работы придерживаются данных стандартов, однако следует отметить ряд особенностей.

Согласно стандарту, после заголовка и абстракта следует введение в исследование. В нем должны быть отражены цели, обоснование и обзор существующей проблемы. Следующая часть определяет методы — тип, условия и продолжительность исследования, вынужденные изменения после его начала, критерии включения, описание методов и принципы статистической обработки с описанием типа и метода рандомизации.

В разделе о *результатах* указывают число исследуемых, достигших конца исследования, распределение по возрасту, полу и другим признакам. Указывают собственно результаты исследования, причины досрочного прекращения, результаты всех дополнительных методов исследования и все эпизоды побочных эффектов.

В *обсуждении* проводят интерпретацию результатов и сравнение пользы и потенциального риска, указывают все вынужденные ограничения, которые могли как-либо повлиять на результат, указывают теоретическую возможность применить результаты исследования на практике при иных обстоятельствах.

В конце приводят регистрационный номер исследования в базах данных, условия доступа к полному протоколу исследования и источники финансирования с ролью спонсоров.

Типы исследований

Основным видом научно-исследовательской деятельности в офтальмологии является *клиническое исследование* — любое научное исследование с человеком в качестве субъекта.

I. *Сравнительное исследование* подразумевает разделение пациентов на группы с подразделением на:

- *рандомизированные* (одновременное наблюдение минимум одной экспериментальной и одной контрольной группы);

- *нерандомизированные* (распределение участников в группы по воле исследователя или заранее намеченному плану).

Разделение на экспериментальную и контрольную группы должно обеспечиваться методом рандомизации и оставаться вне компетенции исследователей и исследуемых.

Для *нерандомизированных* исследований допускается как *ретроспективная* (исследование уже произошедших случаев), так и *проспективная* (проведение исследования в будущем) организация с возможностью поочередного исследования всех групп испытуемых.

II. *Несравнительное исследование серии наблюдений* — ретроспективное или проспективное исследование от 3 клинических случаев без контрольной группы сравнения.

III. *Клинический случай* — описание не более 2 клинических случаев с анализом результатов вмешательства.

Отдельно выделяют т. н. *наблюдательные исследования*, чаще всего применяемые для оценки влияния какого-либо внешнего фактора. При разделении пациентов на исследуемую и контрольную группы такое исследование будет называться *когортным*.

Исследование, в котором исследователь знает, кто относится к основной, а кто — к контрольной группе, но этого не знают сами пациенты, называется простым слепым. Если о делении на группы не знают ни участники групп, ни исследователь, а только некий внешний контролёр (т. н. «монитор»), исследование называется двойным слепым.

Пример типа исследования: «проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование».

По доказательной ценности наибольший вес имеют рандомизированные клинические исследования, затем — нерандомизированные, серии клинических случаев и их описания.

Оценка результатов исследования

Применительно к глаукоме ведущим явлением в исследовании является оценка офтальмотонуса. Рекомендуется придерживаться следующих критериев успеха и неудачи.

Градации успеха гипотензивного вмешательства

Полный успех: достижение внутриглазного давления цели (ВГДц) без дополнительной гипотензивной терапии.

Признанный (квалифицированный) успех: достижение ВГДц на фоне дополнительной гипотензивной терапии. Если исследование предполагает учет гипотензивных препаратов, то следует сопоставлять их число с предоперационным режимом. Фиксированные комбинации считают за два препарата, приводя отдельную информацию о каждом составляющем средстве. Отдельно учитывают таблетированные формы ингибиторов карбоангидразы.

Неудачей считается превышение ВГДц, зафиксированное на двух различных визитах.

Полная неудача: превышение ВГДц, с учетом гипотензивной терапии, требующее реоперации.

Дополнительные методы (сутуроллизис, нидлинг фильтрационной подушки, нидлинг-ревизия склерального лоскута, лазерная десцеметогониопунктура), позволяющие нормализовать ВГД, не учитываются в этой категории, переводя пациентов в соответствующую группу по достигнутому офтальмотонусу.

Достижение ВГДц должно быть оценено в зависимости от стадии глаукомы. Согласно международному стандарту, для начальной стадии ВГД должно быть ≤ 18 мм рт.ст., для развитой — ≤ 15 мм рт.ст., для далекозашедшей — ≤ 12 мм рт.ст. [5].

Согласно «Национальному руководству по глаукоме» от 2015 г. рекомендовано придерживаться следующих диапазонов ВГД: для начальной стадии — 18-20 мм рт.ст., для развитой — 15-17 мм рт.ст., для далекозашедшей — 10-14 мм рт.ст. [7]. Соответственно, верхние пределы могут рассматриваться в качестве пограничных значений для определения ВГДц.

В некоторых источниках по-прежнему рассматривают критерий нормализации ВГД в зависимости от его снижения от исходного уровня: снижение $\geq 20\%$ для начальной, $\geq 30\%$ для развитой и $\geq 40\%$ для далекозашедшей стадии. Однако чаще данную оценку приводят дополнительно к вышеуказанной методике ориентации на конкретные уровни ВГД.

Снижение офтальмотонуса ниже 6 мм рт.ст. рассматривают как гипотонию и оценивают эффект вмешательства как неудачу.

Исследование ВГД при недоступности иных методов рекомендуется проводить тонометром Гольдмана не менее 2 раз в день. Желательно изме-

рение в 08:00, 12:00, 16:00 и 20:00 часов. Для большей точности тонометрии рекомендуют проведение ультразвуковой пахиметрии. Впрочем, на практике данные условия редко упоминаются в печатных работах по хирургическим исследованиям, чаще они применимы в оценке суточных колебаний под влиянием гипотензивной терапии.

Вид исходного ВГД выбирают в зависимости от особенностей и целей исследования, что необходимо указать в методах: ВГД до назначения гипотензивного режима, ВГД после отмывки всех препаратов или же ВГД на максимальном гипотензивном режиме перед операцией.

При указании медикаментозного гипотензивного режима следует указывать не брендовое название, а фармакологическую группу.

В ходе исследований, при которых изменяется морфология фильтрационной подушки, рекомендована фоторегистрация с оценкой по одной из распространенных морфофункциональных классификаций.

При исследовании качества жизни пациентов рекомендовано использовать стандартизированные опросники. Также допустимо интервьюирование по телефону.

Все новые хирургические методики лечения глаукомы должны сравниваться с классическим подходом. Стандартной фистулизирующей операцией, в сравнении с которой должны оцениваться новые методики, считается трабекулэктомия ab externo. Операции, направленные на снижение продукции внутриглазной жидкости, должны сравниваться с циклокоагуляцией.

Для проведения тонометрии рекомендовано придерживаться следующих контрольных сроков: до операции (1-7 дней), 1 сутки после вмешательства (1-2 дня), 1 неделя (4-11 дней), 1 месяц (21-42 дня), 3 месяца, 6 месяцев, 1 год, 1,5 года, 2 года, 3 года и более лет.

Так как на остроту зрения, как и на поля зрения, помимо глаукомы, часто влияют сопутствующие заболевания, показания этих исследований чаще не несут определяющее значение при оценке исхода операции (за исключением потери предметного зрения). При оценке остроты зрения рекомендовано придерживаться требований по освещенности и дистанции до таблицы символов. Допустимо использование как широко распространенных методов (таблицы Снеллена, Сивцева-Головина), так и таблиц ETDRS. При статистической обработке данных по остроте зрения рекомендовано использовать значения таблицы $\log(\text{MAR})$. Для графического отображения динамики остроты зрения до и после операции рекомендовано использовать график рассеяния (см. ниже).

Для комплексной оценки зрительных функций рекомендовано использовать статическую периметрию. В настоящий момент, когда нет единого периметрического стандарта для диагностики

глаукомы, рекомендуется использовать программное обеспечение для оценки прогрессирования глаукомы, которое, как правило, присутствует в большинстве моделей автоматических периметров.

Статистическая обработка и представление данных

Статистическая обработка полученной информации является ключевым методом, позволяющим оценить достоверность и доказательность результатов исследования.

Первым шагом, предваряющим собственно статистический анализ, является исследование типа данных, основными из которых являются количественные и качественные. Качественные данные подразделяются на порядковые, или ранговые (например, стадия глаукомы), и классификационные, или номинальные (например, формы заболевания) [8].

Для количественных данных необходимо определить статистическое распределение, которое может быть нормальным (гауссовским) и ненормальным, от этого зависит применение методов параметрической и непараметрической статистики соответственно.

Анализ результатов начинают с описательной статистики, которая необходима для правильного представления данных. При нормальном распределении параметров рассчитывают среднее значение и стандартное отклонение, которое отражает изменчивость (разброс, вариацию) значений переменной: « P_0 в среднем составило $27,9 \pm 3,4$ мм рт.ст.». Величина стандартного отклонения (в отечественной литературе его также называют «среднеквадратичным отклонением» и обозначают греческим символом σ) не сильно меняется в зависимости от размера выборки, и данное представление (среднее $\pm \sigma$) описывает примерно 68,3% всех наблюдений.

Непараметрическая статистика использует значение медианы, нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей, которые делят диапазон полученных величин на четыре группы, и в межквартильном интервале лежит не менее половины всех результатов. Представление показателя «медианное значение P_0 составило $27,9$ [$25,7 \div 31,9$] мм рт.ст.» аналогично параметрическому примеру.

Для графического представления средних величин рекомендовано использовать диаграмму размаха («ящик с усами»). Наиболее распространенные значения в выборке — среднее $\pm \sigma$ или межквартильный интервал — отображаются высотой прямоугольников («ящичков»), разброс значений (доверительный интервал или процентиля 5 и 95) представлен выносными линиями («усами») сверху и снизу от прямоугольников. Значения, не попадающие в выборку, обозначаются отдельно. Представление нескольких диаграмм размаха на одном

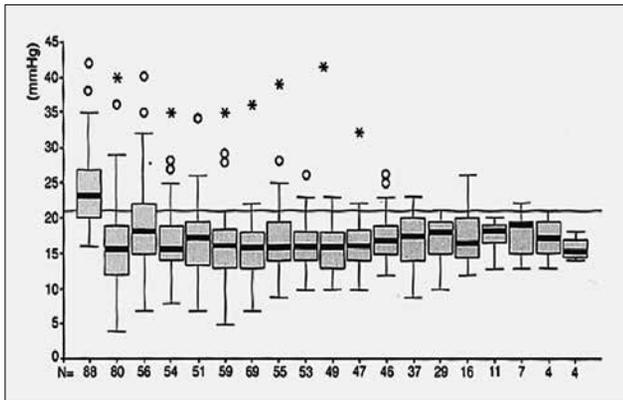


Рис. 1. Диаграмма «ящик с усами». По горизонтали — 19 визитов (первый визит — до операции, следующие 18 — после), N — число пациентов на каждом визите. По вертикали — уровень ВГД. «Ящики» — размах ВГД в диапазоне 25-75 перцентилей, «усы» — границы выборки ВГД (перцентили 5/95). Жирная линия поперек каждого «ящика» — медиана. Кружки — значения ВГД, выходящие из общей выборки. Звездочки — статистическая значимость ($p < 0,5$)

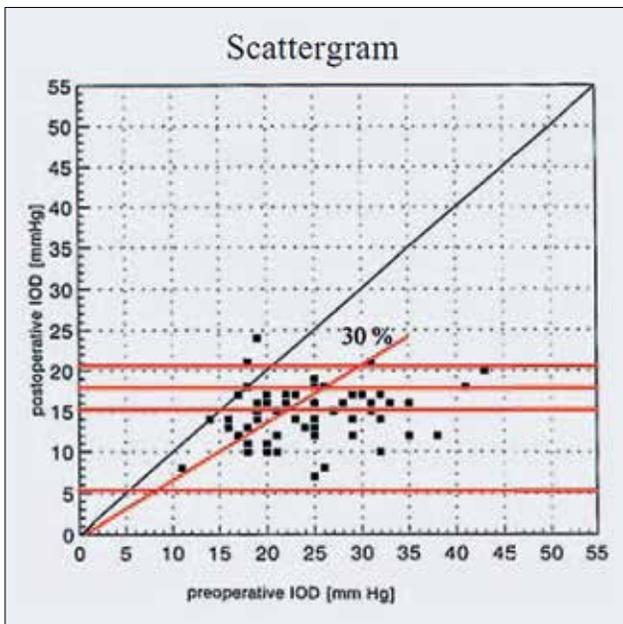


Рис. 2. График рассеяния (скаттерграмма). Иллюстрация ВГД у пациентов через год после операции. Каждая точка — один прооперированный глаз. По горизонтали — ВГД до операции, по вертикали — после. Горизонтальные красные линии — заранее определенные границы ВГД для данного исследования: одна нижняя (6 мм рт.ст.) и три верхних (16, 18, 21 мм рт.ст.). Диагональная красная линия — средняя динамика «облака» (линия тренда, среднее снижение ВГД 30%). Диагональная черная линия, идущая на 45° — вспомогательный инструмент для визуального разделения успешных (нижняя часть диаграммы) и неуспешных (верхняя часть диаграммы) операций

графике позволяет оценить изменение какого-либо параметра во времени, например, ВГД до и в разные сроки после операции (рис. 1).

Дополнительными сведениями о результатах исследования могут быть максимальное и минимальное значение показателя, доля значений, удовлетворяющих определенному условию (например, ВГД менее 14 мм рт.ст. достигнуто в 56% случаев), и доверительный интервал (англ. confidence interval, CI), который для параметрических данных равен $\pm 1,96$ стандартной ошибки для уровня достоверности 95%. Для примера, если значение среднего ВГД в исследованной группе составляет 27,9 мм рт.ст., а стандартная ошибка 3,4 мм рт.ст., то при 95% доверительном интервале границы диапазона значений среднего будут 21,2 и 34,6 мм рт.ст. (в англоязычной литературе описывается как 27,9 [21,2–34,6], mean [95%CI]).

Основой статистического анализа клинического исследования является формулировка гипотезы, наиболее часто проверяют нулевую гипотезу (обозначается H_0), которая предполагает отсутствие различий (корреляции, связи) между сравниваемыми выборками.

Показатель достоверности различий (обозначается p) для конкретной выборки является вероятностью получения по крайней мере таких же или ещё больших отличий наблюдаемого от ожидаемого, чем в данной конкретной выборке, при условии, что выдвинутая гипотеза верна. Например, достоверность $p < 0,05$ означает, что вероятность отсутствия различий между группами исследования составляет менее 5% или с вероятностью более 95% группы отличаются.

Применение конкретных статистических методов для проверки гипотезы зависит, помимо распределения значений, от зависимости или независимости выборок (табл. 1). Независимыми считаются, например, группы пациентов, которые были рандомизированы (случайным образом отобраны). Зависимыми являются, например, данные одной и той же группы больных до и после лечения [9].

Для изучения связи между явлениями применяют корреляционный анализ, для параметрических данных рассчитывают коэффициент корреляции (r) по Пирсону, для непараметрических — чаще всего коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Вид корреляционной связи может быть прямым ($r > 0$) или обратным ($r < 0$), величина коэффициента корреляции (в диапазоне от -1 до 1) по модулю характеризует силу связи: менее 0,4 — слабая, от 0,4 до 0,7 — средняя, более 0,7 — сильная. Например, при расчете $r = 0,84$ можно говорить о сильной прямой корреляционной связи показателей, а $r = -0,36$ — слабой обратной.

Графическое представление связи показателей называется диаграммой рассеяния или скаттерграммой. Дополнительный анализ, выявляющий типовые зависимости параметров, наносится

Методы сравнения групп исследования

Таблица 1

Вид выборки	Параметрические данные	Непараметрические данные
Две независимые группы, сравнение по одному параметру	t-Критерий Стьюдента для независимых выборок	Критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 , точный критерий Фишера и др.
Две зависимые группы, сравнение по одному параметру	t-Критерий Стьюдента для зависимых выборок	Критерий Вилкоксона, критерий знаков и др.
Одновременный анализ трех и более параметров	Регрессионный анализ, дискриминантный анализ, кластерный анализ, дисперсионный анализ	Логистический регрессионный анализ, анализ конъюнкций и др.

Таблица 2

Пример таблицы для регистрации снижения зрения у прооперированных пациентов

	Ранний период	Поздний период	Ранний и поздний	В последний визит	Всего
Слабая					
Средняя					
Тяжелая					
Полная					

Примечание: слабой степенью считается снижение на 1-2 строчки по таблице Снеллена или ETDRS, средней — 3-4 строчки, серьезной — 5 и более.

на данный график в виде линии тренда, для которой можно определить модельную функцию и коэффициент аппроксимации. Например, для иллюстрации снижения ВГД на графике рассеяния по горизонтальной оси отмечают ВГД до операции, по вертикальной — после вмешательства. Каждый случай (прооперированный глаз) отображается в виде точки на пересечении значений дооперационного и послеоперационного ВГД для этого глаза. Совокупность точек формирует «облако», демонстрирующее эффект операции (рис. 2).

Расчёты статистических показателей выполняют с помощью специальных компьютерных программ. Накопление данных и применение описательных и корреляционных методов возможно в программах для работы с электронными таблицами, например, Microsoft Excel. Для полноценного анализа используют специальные программы для статистической обработки данных, такие как Statistica, SPSS и др. Это позволяет использовать в исследованиях сложные статистические методы, позволяющие наглядно представить результаты. Например, для иллюстрации успешности хирургического вмешательства основным методом считается оценка выживаемости по Каплану – Мейеру, которая иллюстрирует статистику неудач для исследуемого и для контрольного методов. На графике по оси абсцисс размечено время (рекомендовано использовать годовые, 6-месячный и 18-месячный интервалы), а по оси ординат — доли неудач (рис. 3).

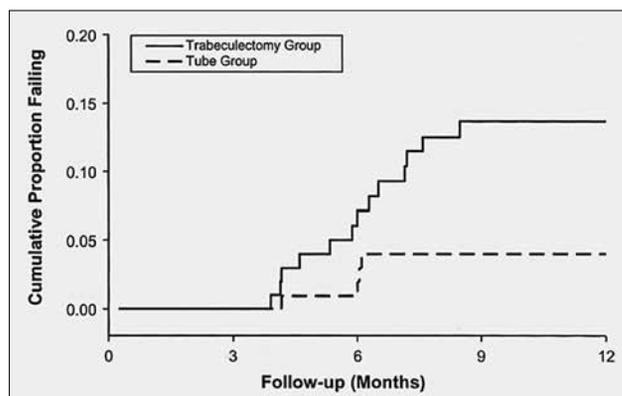


Рис. 3. График выживаемости. Прерывистой линией показаны неудачи исследуемого метода, прямой — неудачи контрольного метода (синустрабекулэктомии). Видно, что у исследуемого метода к двенадцатому месяцу примерно в 2,5 раза меньше неудач

Осложнения

До сих пор не существует единого подхода к описанию осложнений, возникших в ходе исследования. Для стандартизации и упрощения этой части исследования рекомендовано систематизировать возникшие осложнения в таблицах, распределенных по типам осложнений и времени возникновения:

- интраоперационные;
- ранние (в первый месяц после операции);
- поздние (возникшие после первого месяца);

– возникшие в ранний период и продолжающиеся после первого месяца;

– появившиеся при последнем визите.

Отдельно, если это соответствует целям исследования, в виде таблиц суммируют информацию по интраоперационным осложнениям (анестезиологические проблемы, ретробульбарные и субконъюнктивальные кровоизлияния, повреждения глазодвигательных мышц и их сухожилий, дефекты конъюнктивы и склерального лоскута, наружная фильтрация, гифема, отслойка сосудистой оболочки, супрахориоидальная геморрагия, перфорация склеры, пролапс стекловидного тела).

Также проводят оценку гипотонии (ВГД менее 5-6 мм рт.ст.) и связанных с нею осложнений (градации мелкой передней камеры, степени выраженности отслойки сосудистой оболочки, наличие отечной макулопатии), гифемы, степени помутнения хрусталика, декомпенсации роговицы, воспалительной реакции, ретинальных осложнений.

Отдельные типы специфических осложнений существуют также для дренажной (контакт с роговицей или хрусталиком, окклюзия внутренней части трубки радужкой, стекловидным телом или фибрином, смещения дренажа, прорезывание трубки или тела дренажа) и непроникающей хирургии (отслойка десцеметовой мембраны, разрыв трабекуло-десцеметовой мембраны, гониосинехии, пролапс склеры).

Заключение

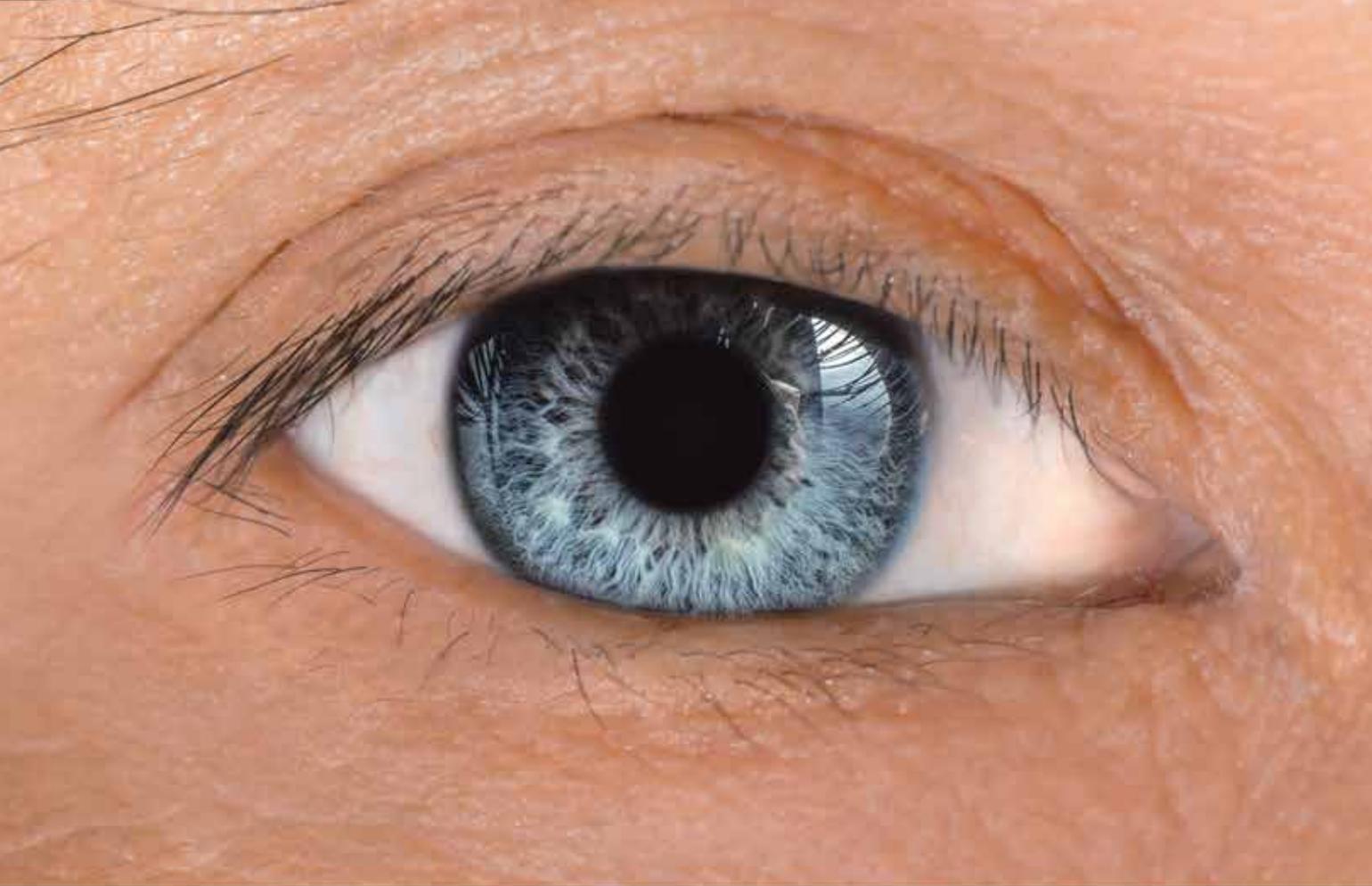
Приведенные стандарты, с одной стороны, носят рекомендательный характер, с другой — обязательны к исполнению при презентации результатов исследования для международных публикаций и постеров в настоящее время. Ключевая задача описанных требований — стандартизация подходов

к оценке эффективности методов лечения в международном научном сообществе, а также повышение степени их доказательности и практической рекомендованности. Редакция «Национального журнала глаукомы» стремится при рассмотрении получаемых материалов оценивать их и с этой точки зрения.

Литература/ References

1. Cairns J.E. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol* 1968; 66(4):673-679.
2. Mendrinos E., Mermoud A., Shaarawy T. Nonpenetrating glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2008; 53(6):592-630. doi:10.1016/j.survophthal.2008.08.023.
3. Samuelson T.W. Microinvasive glaucoma surgery — coming of age. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40(8):1253-1254. doi:10.1016/j.jcrs.2014.06.024.
4. Van de Velde S., Van Bergen T., Vandewalle E., Moons L., Stalmans I. Modulation of wound healing in glaucoma surgery. *Progress in brain research* 2015; 221:319-340. doi:10.1016/bs.pbr.2015.05.002.
5. Shaarawy T.M. et al. Guidelines on design and reporting of glaucoma surgical trials. Kugler Publications, 2009.
6. Consolidated Standards Of Reporting Trials 2010. Available from: www.consort-statement.org.
7. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание, исправленное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 456 с. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Erichev V.P. Natsional'noe rukovodstvo po glaucome dlya praktikuyushchikh vrachei, tretye izdanie, ispravlennoe i dopolnennoe [National glaucoma guidelines for practicing doctors, third edition]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015. 456 p. (In Russ.)].
8. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Обнинск, 2009; 44 с. [Rumyantsev P.O., Saenko V.A., Rumyantseva U.V., Chekin S.Yu. Statisticheskie metody analiza v klinicheskoi praktike [Methods of statistical analysis in clinical practice] Obninsk, 2009; 44 p. (In Russ.)].
9. Кобринский Б.А., Зарубина Т.В. Медицинская информатика: учебник для студенческих учреждений высшего профессионального образования. М.: Издательский центр «Академия», 2012; 192 с. [Kobriniskii B.A., Zarubina T.V. Meditsinskaya informatika: uchebnik dlya studentcheskikh uchezhdenii vyshego professionalnogo obrazovania [Medical informatics: a handbook for professional education institutes]. Moscow, Academia Publ., 2012; 192 p. (In Russ.)].

Поступила 22.04.2016



ПРОЛАТАН®

латанопрост 0,005%

Эффективное, безопасное
и комфортное лечение глаукомы

- 💧 Эффективно снижает внутриглазное давление¹
- 💧 Действует 24 часа, не допуская колебаний ВГД в течение суток¹
- 💧 Обладает хорошей переносимостью и безопасностью¹
- 💧 Используется 1 раз в сутки²



ЛП-002748 от 10.12.2014

1. Camras CB et al. Latanoprost, a prostaglandin analog for glaucoma therapy. Efficacy and safety after 1 year of treatment in 198 patients. Latanoprost Study Groups. Ophthalmology. 1996 Nov; 103 (11): 1026-24. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Пролатан



ООО «Сентисс Рус» 111033, г. Москва, Золоторожский вал, д. 11, стр. 21.
Тел.: +7 (495) 229-76-63, факс: +7 (495) 229-76-64
e-mail: sentiss@sentisspharma.com

Реклама

