

Менеджмент прогрессирования глаукомы

Авдеев Р.В.¹, Бакунина Н.А.², Басинский А.С.³, Брежнев А.Ю.⁴, Волжанин А.В.⁵, Волкова Н.В.⁶, Газизова И.Р.⁷, Галимова А.Б.⁸, Гарькавенко В.В.⁹, Городничий В.В.¹⁰, Гусаревич А.А.¹¹, Дорофеев Д.А.¹², Завадский П.Ч.¹³, Захидов А.Б., Зверева О.Г.^{15,16}, Каримов У.Р.¹⁷, Кондракова И.В.¹⁰, Куроедов А.В.^{10,18}, Ланин С.Н.⁹, Ловпаче Дж.Н.¹⁹, Молчанова Е.В.²⁰, Онуфрийчук О.Н.²¹, Петров С.Ю.⁵, Рожко Ю.И.²², Селезнев А.В.²³, Таштитова Л.Б.²⁴, Шахалова А.П.²⁵

¹ФГБОУ ВО ВГМА им. Н.Н. Бурденко, Воронеж; ²ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва; ³ООО «Офтальмологический центр» проф. Басинского С.Н., Орел; ⁴ФГОУ ВО КГМУ, Курск; ⁵ФГБНУ «НИИГБ», Москва; ⁶ФГАУ МНТК МГ им. С.Н. Федорова (филиал), Иркутск; ⁷ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург; ⁸ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ, Уфа; ⁹КГБУЗ ККОКБ им. П.Г. Макарова, Красноярск; ¹⁰ФКГУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва; ¹¹НУЗ «Дорожная клиническая больница» ОАО «РЖД», Междорожный центр Микрохирургии глаза, Новосибирск; ¹²ГБУЗ ОКБ № 3, Челябинск; ¹³ИМФУП «МЦ «Новое зрение», Минск, Беларусь; ¹⁴Клиника микрохирургии глаза ЧП «SAIF OPTIMA», Ташкент, Узбекистан; ¹⁵ГАУЗ РКОБ МЗРТ, Казань; ¹⁶ГБОУ УДПО КГМА, Казань; ¹⁷Офтальмологическая клиника «Гулистан Куз», Гулистан, Узбекистан; ¹⁸ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва; ¹⁹ООО «Три-З-МСК», Москва; ²⁰ФГБОУ ВО ОмГМУ, Омск; ²¹ГБУЗ ДЦ №7 (глазной), Санкт-Петербург; ²²ГУ РНПЦ РМ и ЭЧ, УО ГомГМУ, Гомель, Беларусь; ²³ФГБОУ ВО ИвГМА МЗ России, Иваново; ²⁴АО Казахский Ордена «Знак почета» НИИ ГБ, Алмааты, Казахстан; ²⁵ЦЛКЗ «Тонус Амарис», Нижний Новгород. Группа исследователей «Научный авангард» Российского глаукомного общества, 2011-2017[©]

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Авдеев Р.В. и др. Менеджмент прогрессирования глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2019; 18(1):45-58.

Резюме

ЦЕЛЬ. Определить характеристики прогрессирования глаукомы с учетом анализа используемых подходов (режимов) лечения у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

МЕТОДЫ. Проведено многоцентровое клиническое когортное исследование в период с ноября 2015 года по январь 2018 года на 30 научно-клинических базах 6 стран. Включены данные 155 больных первичной открытоугольной глаукомой (247 глаз). Ретроспективно оценивали анамнез, внутриглазное давление (ВГД) на момент первого режима лечения и проводимое лечение. Проспективно оценивали ВГД на момент включения в исследование и в каждой из 5 исследовательских точек каждые 6 месяцев наблюдения. При анализе компьютерной периметрии определяли среднюю светочувствительность сетчатки (MD) и ее стандартное отклонение (PSD). Динамику данных ВГД, MD, PSD в проспективной части исследования описывали уравнением $y=kx+b$, где b — константа, средний уровень параметра, k — коэффициент, характеризует наклон линии, указывающий на тенденцию к повышению/понижению значения параметра за 2,5 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Не установлено статистически значимых различий в показателях возраста и анамнеза среди женщин и мужчин. Начальная стадия глаукомы выявлена на 192 глазах (77,73%), развитая — на 40 (16,19%), и далеко зашедшая — на 15 (6,08%). Анамнез заболевания на момент начала исследования при разных стадиях глаукомы был сопоставим по времени и составил в среднем 5,7 (3,9; 8,6) года.

За средний период наблюдения 8 лет начальная стадия осталась таковой в 135 (70,31%) из 192 глаз, перешла в развитую в 45 (23,44%), в далеко зашедшую в 8 (4,17%), в терминальную в 4 (2,08%). За средний период наблюдения 8,45 года развитая стадия глаукомы сохранилась в 17 (42,50%) из 40 глаз, перешла в далеко зашедшую — у 19 (47,50%), в терминальную — в 4 (10,00%). В свою очередь, далеко зашедшая стадия сохранилась в 11 (73,33%), а перешла в терминальную в 4 (26,67%) глазах за период в 7,6 года наблюдения.

Единственным управляемым критерием лечения глаукомы и стабилизации оптической нейропатии является соблюдение рекомендованных уровней офтальмотонуса и своевременная коррекция в зависимости от стадии процесса.

Для контактов:

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

Различия в значениях ВГД в зависимости от стадии глаукомы на момент диагностики заболевания статистически значимы ($p < 0,001$; $N = 43,965$): чем больше стадия заболевания, тем выше ВГД на момент диагностирования. Однако статистически значимых различий значений ВГД в зависимости от стадии глаукомы после подбора первого гипотензивного режима не выявлено ($p = 0,238$; $N = 2,875$).

Целевое ВГД полностью достигнуто только у пациентов с начальной глаукомой, в 75% случаев при развитой стадии ВГД составляло больше 19,5 мм рт.ст., и в 75% случаев для далеко зашедшей стадии ВГД на фоне первого режима составляло больше 20 мм рт.ст. К началу проспективной части исследования статистически значимые различия в значениях ВГД в зависимости от стадии глаукомы не выявлены ($p = 0,924$; $N = 0,479$).

На момент финального обследования получены статистически значимые различия в значениях ВГД в зависимости от стадии глаукомы ($p = 0,050$; $N = 7,807$). Чем более продвинутой стадии имел пациенты, тем сильнее удалось снизить ВГД. С момента проспективной части наблюдается более агрессивная тактика ведения со стремлением достигнуть более низких значений ВГД с использованием доступных лечебных комбинаций.

Выявлено медленное плавное прогрессирование заболевания за 2,5 года исследования, по данным статической периметрии, в пределах каждой из стадий и в выборке в целом: MD изменилось с -3,27 (-7,98; -1,37) до -4,08 (-10,33; -1,95), PSD с 3,14 (2; 5,79) до 3,56 (2,14; 6,31) дБ.

Пациенты с начальной глаукомой сохраняли стадию в течение 2,5 лет при отрицательном тренде MD за полгода -0,09 (-0,27; 0,08) дБ, в случае уменьшения MD на -0,86 (-1,24; -0,44) дБ за полгода наблюдался переход в развитую стадию. Развитая стадия характеризуется положительным трендом при сохранении стадии за 2,5 года наблюдения. Переход в далеко зашедшую стадию наблюдался при тренде -1,42 (-1,58; -0,82) дБ за полгода. Далеко зашедшая стадия сохранялась, если тренд был -0,25 (-0,61; -0,09) дБ за полгода, переходила в терминальную, если тренд был -0,85 (-1,79; -0,73) дБ за полгода. Потеря светочувствительности сетчатки с ростом стадии ускоряется, при этом явной тенденции ускорения изменения тренда PSD с ростом стадии не выявлено.

На момент диагностирования глаукомы 90,3% назначений были представлены пятью основными режимами: бета-блокаторы (ББ — 43,7%), простагландины (ПГ — 27,1%), ингибиторы карбоангидразы (ИКА — 3,2%), комбинация бета-блокаторов и простагландинов (ББ+ПГ — 12,1%), комбинация бета-блокаторов и ингибиторов карбоангидразы

(ББ+ИКА — 4%). Лазерные и хирургические методики составили 5,2%. Использование «топ 5» режимов гипотензивной терапии привело к снижению ВГД до 20,5 (18;23)-23,5 (22; 25) мм рт.ст. вне зависимости от стадии болезни.

К началу проспективной части исследования количество используемых режимов увеличилось до 31, наиболее популярными являлись ББ+ПГ, ПГ, ББ+ПГ+ИКА, ББ, ББ+ИКА (72,3%). Лазерные и хирургические методики составили 24,3%.

В финале исследования использовалось 40 вариантов лечения. Наиболее часто используемые режимы не изменились (ББ+ПГ+ИКА, ББ+ПГ, ПГ, ББ+ИКА), место ББ среди «лидеров» заняла хирургия.

Установлено, что ПГ и ББ использовались на глазах с первой стадией, причем при использовании ПГ потеря светочувствительности сетчатки была наименьшей. Добавление ИКА наблюдается в более продвинутых стадиях глаукомы, дополняя терапию ПГ и ББ. Использование ББ демонстрирует наибольший отрицательный тренд. Комбинированная терапия ББ+ПГ демонстрирует в 2,85 раза более медленное прогрессирование заболевания в сравнении с монотерапией ББ.

Чем выше было ВГД на старте исследования, тем больше смен режимов терапии наблюдалось. Трендовая составляющая PSD не демонстрирует зависимости от количества режимов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Целевое ВГД на стартовом лечении достигнуто только у пациентов с начальной глаукомой, в 75% случаев для развитой стадии ВГД составляло больше 19,5 мм рт.ст. и в 75% случаев для далеко зашедшей стадии ВГД составляло больше 20 мм рт.ст., то есть фактически наблюдалась декомпенсация. Отмечено прогрессирующее увеличение отрицательной динамики показателя тренда MD с увеличением стадии болезни (-0,14; -0,26; -0,46).

На момент диагностирования глаукомы 90,3% назначений были представлены пятью основными режимами (ББ, ПГ, ББ+ПГ, ББ+ИКА, ИКА). Монотерапия ББ приводит к максимально отрицательному тренду MD при 2,5-летнем использовании данного режима (-0,4). Наилучшие тренды показывает ПГ (-0,07), ПГ+ББ (-0,14), ББ+ИКА (-0,14).

Смена режима дает дополнительное снижение ВГД (изменение тренда ВГД с 0 до -2,5), но в то же время происходит прогрессирование глаукомы (изменение показателя тренда с -0,18 до -0,81), что может говорить как о неэффективности стартовой терапии, так и о «запрограммированном» характере болезни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, режимы лечения, прогрессирование заболевания.

ENGLISH

Management of glaucoma progression

AVDEEV R.V.¹, BAKUNINA N.A.², BASINSKY A.S.³, BREZHNEV A.YU.⁴, VOLZHANIN A.V.⁵,
VOLKOVA N.V.⁶, GAZIZOVA I.R.⁷, GALIMOVA A.B.⁸, GARKAVENKO V.V.⁹, GORODNICHY V.V.¹⁰,
GUSAREVITCH A.A.¹¹, DOROFEEV D.A.¹², ZAVADSKY P.CH.¹³, ZAKHIDOV A.B.¹⁴, ZVEREVA O.G.^{15,16},
KARIMOV U.R.¹⁷, KONDRAKOVA I.V.¹⁰, KUROYEDOV A.V.^{10,18}, LANIN S.N.⁹, LOVPACHE DZH.N.¹⁹,
MOLCHANOVA E.V.²⁰, ONUFRIYCHUK O.N.²¹, PETROV S.YU.⁵, ROZHKO YU.I.²², SELEZNEV A.V.²³,
TASHTITOVA L.B.²⁴, SHAKHALOVA A.P.²⁵

¹Burdenko Voronezh state medical university, Voronezh; ²Pirogov city state clinical hospital № 1, Moscow;

³Prof. S.N. Basinsky Ophthalmology center, Orel; ⁴State medical university, Kursk; ⁵Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow; ⁶The Irkutsk branch of the Fedorov eye microsurgery state federal institution, Irkutsk; ⁷Institute for Experimental Medicine, Saint-Petersburg; ⁸Russian eye and plastic surgery center, Ufa; ⁹Makarov ophthalmology clinical hospital, Krasnoyarsk; ¹⁰Mandryka central Clinical hospital, Moscow; ¹¹Railway clinical hospital of the «Russian Railways», Center of eye microsurgery, Novosibirsk; ¹²Public clinical city hospital № 3, Chelyabinsk; ¹³Medical center "New Vision", Minsk, Belarus; ¹⁴«SAIF-OPTIMA» eye microsurgery clinic, Tashkent, Uzbekistan; ¹⁵Region clinical ophthalmology hospital, Kazan; ¹⁶State medical academy, Kazan; ¹⁷Region ophthalmology hospital, Gulistan, Uzbekistan; ¹⁸Pirogov Russian national research medical university, Moscow; ¹⁹3Z-MSK Plc., Moscow; ²⁰State medical university, Omsk; ²¹Ophthalmic diagnostic city center № 7, Saint-Petersburg; ²²State hospital, Gomel, Belarus; ²³State medical academy, Ivanovo; ²⁴Kazakh scientific research institute of eye diseases, Almaty, Kazakhstan; ²⁵Medical clinical center «Tonus Amaris», Nizhny Novgorod.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Avdeev R.V. et al. Management of glaucoma progression. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(1):45-58.

Abstract

PURPOSE: To define the features of glaucoma progression, considering the analysis of treatment approaches (regimens) in patients with primary open-angle glaucoma.

METHODS: The multicenter clinical cohort study was performed during Nov 2015 – Jan 2018 in 30 clinical bases of 6 countries. Data of 155 primary open-angle glaucoma patients (247 eyes) was included. Anamnesis, intraocular pressure (IOP) by the moment of the first treatment regimen as well as the administered treatment were analyzed retrospectively. IOP (baseline and 5 more measurements each 6 months) was analyzed prospectively. During the automated perimetry analysis, mean deviation of light sensitivity (MD) and its pattern standard deviation (PSD) were analyzed. IOP, MD, PSD data dynamics in the prospective part was described by $y=kx+b$ equation, where b was a constant, an average parameter rate, and k – the coefficient of line slope, describing the trend of parameter increase/decrease during the 2.5 year follow-up.

RESULTS: No statistically significant difference in age and anamnesis between men and women was found. Mild glaucoma stage was found in 192 eyes (77.73%), moderate – in 40 (16.19%), advanced – in 15 (6.08%). Glaucoma duration in patients with different disease stages by the moment of study beginning was comparable and averaged 5.7 (3.9; 8.6) years.

Throughout the average follow-up period of 8 years mild stage did not progress in 135 (70.31%) of 192 eyes, turned into moderate stage in 45 eyes (23.44%), into advanced – in 8 eyes (4.17%) and into terminal – in 4 eyes (2.08%). During the average follow-up period of 8.45 years moderate

glaucoma stage remained stable in 17 of 40 eyes (42.50%), turned into advanced in 19 eyes (47.50%), into terminal – in 4 eyes (10.00%). In turn, existing advanced glaucoma remained stable in 11 eyes (73.33%) and progressed into terminal in 4 eyes (26.67%) during 7.6 years of follow-up.

Generally, the only manageable criteria of glaucoma treatment and lack of optic neuropathy progression is adhering to the recommended IOP level its and timely correction according to disease stage.

IOP difference in dependence of glaucoma stage by the moment of disease diagnostics was statistically significant ($p<0.001$; $H=43.965$): the higher the glaucoma stage, the higher IOP level by the time of diagnosis verification. However, no statistically significant IOP difference in dependence of glaucoma stage was found after prescribing the first treatment regimen ($p=0.238$; $H=2.875$).

Target IOP was reached only in patients with mild glaucoma, in 75% of moderate stage patients IOP was >19.5 mmHg, and in 75% of advanced stage patients on the first treatment regimen IOP was >20 mmHg. By the moment of prospective part start, no statistically significant IOP difference depending on glaucoma stage were found ($p=0.924$; $H=0.479$).

By the final visit a statistically significant IOP difference in dependence of glaucoma stage was found ($p=0.050$; $H=7.807$). The more advanced glaucoma stage the patient had, the lower IOP was achieved. Since the start of the prospective part, a more aggressive treatment was observed in order to reach the lowest individually possible IOP, using accessible treatment options.

A slow disease progression tendency was revealed during 2.5 years of study by static automated perimetry in each glaucoma stage group and on the whole: MD changed from -3.27 (-7.98; -1.37) to -4.08 (-10.33; -1.95), PSD from 3.14 (2; 5.79) to 3.56 (2.14; 6.31) dB.

Patients with mild stage remained stable during the 2.5 years follow-up with negative MD trend of 6 months -0.09 (-0.27; 0.08) dB, in case of MD decrease of -0.86 (-1.24; -0.44) dB per 6 months the transition to the following stage occurred. Moderate stage patients showed a positive tendency with the stage being stable for 2.5 years. Progression to the following stage occurred in cases of a -1.42 (-1.58; -0.82) dB dynamics per 6 months. Advanced stage remained stable if the dynamics measurements did not exceed -0.25 (-0.61; -0.09) dB per 6 months, and progressed to terminal if it reached -0.85 (-1.79; -0.73) dB per 6 months. Retinal light sensitivity loss accelerates with stage progression, however, there is no trend of PSD acceleration with the stage increase.

By the time of glaucoma diagnosis verification 90.3% patients fell into one of 5 following regimens: beta-blockers (BB — 43.7%), prostaglandin analogues (PA — 27.1%), carbonic anhydrase inhibitors (CAI — 3.2%), beta-blockers and prostaglandin analogues combination (BB+PA — 12.1%), beta-blockers and carbonic anhydrase inhibitors combination (BB+CAI — 4%). Laser and surgical treatment amounted to 5.2%. The use of these “top-5” hypotensive regimens lead to IOP level decrease to 20.5 (18; 23) - 23.5 (22; 25) mm Hg irrespective of the disease stage.

By the moment of prospective study start, the amount of treatment regimens combinations increased to 31; the most popular being beta-blockers (BB)+prostaglandin analogues (PG), PG, BB+PG+carbonic anhydrase inhibitors (CAI), BB, BB+CAI (72.3%). Laser and surgery treatment amounted to 24.3%.

By the end of the study 40 different variants of treatment were used. The most popular regimens didn't change (BB+PG+CAI, BB+PG, PG, BB+CAI), BB was replaced by surgical intervention at the top of the list.

PG and BB were used during mild stage glaucoma, and PG use caused the slightest light sensitivity loss among there hypotensive drugs. CAIs were added in more advanced stages, enforcing the PG and BB therapy. BB use showed the most prominent negative trend. Combined BB+PG therapy was followed by a 2.85-times slower disease progression than BB monotherapy.

The higher was the baseline IOP, the more changes of treatment regimens were tried. PSD trend does not show the dependence of treatment regimens amount.

CONCLUSION: Starting treatment helped reach target IOP only in patients with mild glaucoma, in 75% of moderate stage patients IOP exceeded 19.5 mm Hg, in 75% patients with advanced stage IOP exceeded 20 mm Hg. The progressing negative MD trend increased with the disease stage (-0.14; -0.26; -0.46).

By the moment of glaucoma diagnosis verification 90.3% prescriptions consisted of five main regimens (BB, PG, BB+PG, BB+CAI, CAI). BB monotherapy caused the most prominent MD negative trend during 2.5 years of follow-up (-0.4). The best trends were showed by PG (-0.07), PG+BB (-0.14), BB+CAI (-0.14).

Regimen change provided extra IOP decrease (IOP trend change from 0 to -2.5), however the disease progression still occurs (trend change from -0.18 to -0.81), which may bear witness both to the starting therapy inefficacy and ‘programmed’ disease progress.

KEYWORDS: glaucoma, treatment regimens, disease progression.

Одной из актуальных проблем современной офтальмологии и здравоохранения остается первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), имеющая медицинское и социально-экономическое значение [1, 2, 9, 10]. В вопросах диагностики и терапии глаукомы специалисты-офтальмологи должны быть ориентированы на рекомендации Российского глаукомного общества (РГО), согласно которым существуют критерии диагностирования, определения инициальной тактики и последующей терапии в зависимости от структурно-функциональных изменений и уровня внутриглазного давления (ВГД). Однако результаты ряда многоцентровых исследований в России в течение последних лет демонстрируют отсутствие пристального внимания к уровню ВГД и периметрическим данным на каждой из стадий заболевания как к критериям, динамика которых требует смены тактики ведения, что оборачивается прогрессированием заболевания и слабовидением или слепотой для пациента [11-21]. Грамотный менеджмент глаукомы как совокупность современных принципов, методов, средств и форм управления, направленных на повышение эффективности, с учетом анамнестических, морфофункциональных

особенностей, приверженности и стоимости лечения, информированности пациентов и врачей о методах лечения и мониторинга заболевания может служить залогом сохранения зрения [6-8, 11, 12]. В связи с этим исследование трендов прогрессирования глаукомы в зависимости от предыдущего анамнеза, стадии заболевания, режимов лечения может быть использовано в «управлении глаукомой».

Цель настоящего исследования — характеристики прогрессирования глаукомы с учетом анализа используемых подходов (режимов) лечения у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Материалы и методы

В итоговый протокол аналитического многоцентрового клинического когортного исследования, проведенного в период с ноября 2015 года по январь 2018 года на 30 научно-клинических базах 6 (шести) стран (Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Россия, Узбекистан), были включены данные 155 человек (247 глаз; мужчин — 57 (36,8%), женщин — 98 (63,2%)), что составило 98% от общего числа полученных исследователями анкет. Оценкой качества результатов заполнения анкет

занимались два контролера. Исключенные анкеты содержали ошибки в виде дублирования данных, неверной трактовки определения смены режима и необоснованной (с точки зрения контролера) смены схем лечения. Для заполнения базы данных были использованы лицензированные персонализированные возможности технологии Google и Microsoft (обе — США) с предварительной кодировкой результатов для исключения нарушения норм действующего законодательства. Участие пациентов в исследовании было подтверждено их письменным согласием.

Первым этапом был проведен ретроспективный анализ данных анамнеза заболевания, уровня внутриглазного давления (ВГД) и режимов проводимого лечения. Под понятием «режим» понимались различные варианты медикаментозного, лазерного и хирургического лечения, использованные в тактике лечебно-диагностического процесса. Режимы лечения включали изучение эффективности терапии (все группы антиглаукомных препаратов, лазерное и хирургическое лечение, включая комбинации назначений).

Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования. Стадия глаукомы на момент первичного диагностирования заболевания устанавливалась по данным медицинской документации (на основании данных тонометрии, офтальмоскопии и разных видов периметрии). На момент включения в исследование производилась дополнительная документальная верификация стадии заболевания, согласно действующей классификации глаукомы с дополнительным измерением тонометрического уровня ВГД по Маклакову (грузом 10 г), исследованием функциональных показателей. При оценке уровня офтальмотонуса во внимание принимались данные, полученные на момент диагностирования глаукомы, на момент 1 (первого) режима лечения, на момент включения в исследование и далее в каждой из 5 (пяти) исследовательских точек, каждые 6 (шесть) месяцев наблюдения. Все клинические исследования, подразумевающие измерение офтальмотонуса, на момент включения в исследование производились в интервале от 9 до 12 часов утра. За степень компенсации офтальмотонуса были приняты официальные рекомендации Российского глаукомного общества (РГО, 2015) об оптимальных характеристиках верхних границ офтальмотонуса у больных глаукомой на фоне лечения.

При анализе результатов статической автоматической периметрии (САП) определяли среднюю светочувствительность сетчатки (MD) и ее стандартное отклонение (PSD). Исследование вышеуказанных параметров производилось на компьютерных периметрах Humphrey 740i и 750i («Carl Zeiss Meditec Inc.», США, программа SITA Threshold,

30-2) и Octopus 900 («Haag-Streit», Switzerland, программа 32, G1). Динамику данных ВГД, MD, PSD в течение проспективной части исследования описывали уравнением линии: $y=kx+b$, где b — константа, некий средний уровень параметра; k — коэффициент, характеризует наклон линии, указывающий на тенденцию к повышению/понижению значения параметра за 2,5 года.

Критерии включения и исключения

Критерии включения: пациенты европеоидной расы с начальной, развитой или далеко зашедшей стадиями ПОУГ (с псевдоэкзофиативным синдромом (ПЭС) или без него), с разной степенью открытия угла передней камеры (УПК)), документально подтвержденными по состоянию на 01.11.2015 г., с установленной продолжительностью болезни — не менее 3 (трех) лет на момент финального осмотра; при этом в ходе лечебно-диагностического процесса статическая автоматическая периметрия за период наблюдения с 2015 по 2018 годы должна быть выполнена не менее 5 (пяти) раз, с периодичностью 1 (один) раз в 6 (шесть) месяцев; на момент финального обследования пациенты могли получать любую антиглаукомную гипотензивную терапию или не получать ее по причине удачно выполненной антиглаукомной операции; возраст пациентов — от 40 до 89 лет (молодой, пожилой и старческий возраст, согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения от 2012 года, www.who.int/ru); клиническая рефракция $\pm 6,0$ диоптрий и астигматизм $\pm 3,0$ диоптрий, при этом глаза могли быть фактическими и артификальными.

Критерии исключения: пациенты с любой другой формой ПОУГ и клинической рефракцией, нежели указано выше; выраженные помутнения оптических сред, затрудняющие использование периметрических методов исследования или приводящие к неправильной трактовке их результатов; пациенты с любыми другими заболеваниями сетчатки (например, возрастная макулодистрофия, сухая форма — начиная со второй стадии по классификации AREDS (2001); состояния после окклюзий и осложнений диабетической ретинопатии: макулодистрофия, влажная форма, в том числе на фоне интравитреальных инъекций препаратами ингибиторами ангиогенеза и др.); пациенты с травмами и заболеваниями органа зрения в анамнезе, затрудняющими проведение тонометрии; пациенты после проведенной интракапсулярной экстракции катаракты, «классической» экстракапсулярной экстракции катаракты или фактоэмульсификации, прошедших с осложнениями (например, частичная потеря стекловидного тела, в том числе и в случае наличия послеоперационного астигматизма более ± 3 диоптрий); пациенты с любой формой отслойки сетчатки (оперированная или неоперированная);

Таблица 1. Возрастные характеристики и анамнез пациентов на момент диагностирования глаукомы и на момент начала исследования, n=155, Me (Q25%; Q75%), годы

Table 1. Age-related characteristics and medical history of patients at the time of glaucoma diagnosis and at the moment of study beginning, n=155, Me (Q25%; Q75%), years

	Возраст на момент диагностирования ПОУГ <i>Age at the time of diagnosis of POAG</i>	Возраст на момент начала исследования <i>Age at the study beginning</i>	Продолжительность болезненности к моменту начала исследования <i>Disease duration by the moment of study beginning</i>
Мужчины / Male n=57	61 (58; 65,2)	68 (64,4; 72,4)	6 (3,7; 8,1)
Женщины / Female n=98	63,45 (57,1; 68,2)	69,75 (65,5; 75,9)	5,7 (4,1; 8,6)
Статистическая достоверность / <i>Statistical significance, p/U</i>	p=0,243 U=-1,167	p=0,250 U=-1,150	p=0,680 U=-0,412
Всего / All, n=155	62,4 (57,2; 67,9)	69,3 (64,8; 73,8)	5,7 (3,9; 8,6)

пациенты с общими (системными) заболеваниями, требующими гормональной терапии, как это принято согласно методике проведения клинических исследований — <https://clinicaltrials.gov/>

Методы статистического анализа

Обработка полученных данных проводилась одним исследователем с использованием программы Statistica (версии 8,0, StatSoft Inc., США) с последующей системной проверкой полученных результатов и обсуждением двумя другими исследователями. Нормальность распределения количественных параметров не проводилась. Приводимые параметры представлены в формате Me (Q_{25%}; Q_{75%}), где Me — медиана, а Q_{25%} и Q_{75%} — квартили. При сравнении нескольких независимых выборок использовался анализ для попарного сравнения двух независимых выборок — Z-аппроксимация U-критерия Манна - Уитни, для повторных внутригрупповых сравнений применялась Z-аппроксимация T-критерия Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли H-критерий Краскела - Уоллеса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным <0,05.

Результаты

Средний возраст пациентов на момент диагностирования глаукомы (все стадии, без деления на гендерные подгруппы) составил 62,4 (57,2; 67,9) года, а на момент включения в исследование — 69,3 (64,8; 73,8) года. Таким образом, анамнез заболевания на момент начала исследования для пациентов с разными стадиями глаукомы был сопоставим по времени и составил в среднем 5,7 (3,9; 8,6) года (табл. 1).

Не было установлено статистически значимых различий в показателях возраста и анамнеза среди женщин и мужчин ($p > 0,05$). Вместе с тем включенные в исследование пациенты были крайне разнородны по стадиям заболевания. Наиболее многочисленную группу составили глаза пациентов с глаукомой, диагностированной на начальной стадии болезни (n=192, 77,73%), и существенно меньшие подгруппы — пациенты с развитой (n=40, 16,19%) и далеко зашедшей (n=15, 6,08%) стадиями глаукомы.

За средний период наблюдения 5,5 лет начальная стадия осталась таковой в 164 (85,42%) из 192 глаз, в 23 (11,98%) — перешла в развитую, в 5 (2,60%) — в далеко зашедшую. За средний период наблюдения 5,95 года развитая стадия глаукомы сохранилась в 25 (62,50%) из 40 случаев, перешла в далеко зашедшую — в 15 (37,50%). В свою очередь, далеко зашедшая стадия сохранилась в 15 случаях (100%) за период в 5,1 года.

За средний период наблюдения 8 лет начальная стадия осталась таковой в 135 (70,31%) из 192 глаз, в 45 (23,44%) — перешла в развитую, в 8 (4,17%) — в далеко зашедшую, в 4 (2,08%) — в терминальную стадию. За средний период наблюдения 8,45 года развитая стадия глаукомы сохранилась в 17 (42,50%) из 40 глаз, перешла в далеко зашедшую — в 19 (47,50%), в терминальную — в 4 (10,00%). В свою очередь, далеко зашедшая стадия сохранилась в 11 (73,33%), а перешла в терминальную в 4 (26,67%) глазах за период в 7,6 года наблюдения. Анализ данных табл. 2 и 3 демонстрирует, что чем больше стаж болезни, тем вероятность перехода в следующую стадию выше.

Единственным управляемым критерием эффективного лечения глаукомы и стабилизации глаукомной оптической нейропатии является соблюдение

Таблица 2. Анамнез заболевания в зависимости от стадии глаукомы на момент обнаружения заболевания и включения в исследование, n=247, Me (Q25%; Q75%), годы

Table 2. Anamnesis of the disease, depending on the stage of glaucoma at the time of detection and the final examination, n = 247, Me (Q25%, Q75%), years

		Стадия на момент включения в исследование Stage of glaucoma at the moment of study beginning				
		начальная стадия <i>mild glaucoma</i>	развитая стадия <i>moderate glaucoma</i>	далеко зашедшая стадия <i>advanced glaucoma</i>	терминальная стадия <i>terminal glaucoma</i>	всего <i>all</i>
Стадия на момент диагностирования глаукомы Stage of glaucoma at the moment of glaucoma diagnosis	начальная стадия <i>mild glaucoma</i>	5,4 (3,7; 8,2) n=164	6,2 (3,7; 9,9) n=23	7,9 (7,3; 8,6) n=5	критерий исключения	5,5 (3,75; 8,65) n=192
	развитая стадия <i>moderate glaucoma</i>	невозможно	4,8 (3,9; 8,3) n=25	6,8 (6; 9,3) n=15	критерий исключения	5,95 (4; 8,5) n=40
	далеко зашедшая стадия <i>advanced glaucoma</i>	невозможно	невозможно	5,1 (4,1; 7,4) n=15	критерий исключения	5,1 (4,1; 7,4) n=15
	терминальная стадия <i>terminal glaucoma</i>	критерий исключения	критерий исключения	критерий исключения	критерий исключения	критерий исключения

Таблица 3. Анамнез заболевания в зависимости от стадии глаукомы на момент обнаружения заболевания и проведения финального обследования, n=247, Me (Q25%; Q75%), годы

Table 3. Anamnesis of the disease, depending on the stage of glaucoma at the time of detection and the final examination, n=247, Me (Q25%, Q75%), years

		Стадия на момент финального обследования Stage of glaucoma at the time of final examination				
		начальная стадия <i>mild glaucoma</i>	развитая стадия <i>moderate glaucoma</i>	далеко зашедшая стадия <i>advanced glaucoma</i>	терминальная стадия <i>terminal glaucoma</i>	всего <i>all</i>
Стадия на момент диагностирования глаукомы Stage of glaucoma at the moment of glaucoma diagnosis	начальная стадия <i>mild glaucoma</i>	7,7 (6,2; 9,8) n=135	8,2 (6,2; 12,3) n=45	12,35 (11,15; 12,4) n=8	9,95 (7,35; 15,85) n=4	8 (6,25; 10,95) n=192
	развитая стадия <i>moderate glaucoma</i>	невозможно	6,8 (5,9; 8,4) n=17	9,3 (8,3; 11,8) n=19	7,1 (5,25; 9,25) n=4	8,45 (6,5; 11) n=40
	далеко зашедшая стадия <i>advanced glaucoma</i>	невозможно	невозможно	7,3 (6,2; 8,3) n=11	10,05 (8,15; 11,25) n=4	7,6 (6,6; 9,9) n=15
	терминальная стадия <i>terminal glaucoma</i>	невозможно	невозможно	невозможно	критерий исключения	критерий исключения

рекомендованных уровней офтальмотонуса и их своевременная коррекция в зависимости от стадии глаукомного процесса [3-5, 9, 10]. Нами было проведено изучение различий по уровням ВГД на момент диагностики ПОУГ, после подбора режима № 1, на момент включения в исследование и на момент финального обследования во всех исследуемых подгруппах (табл. 4, 5).

Получены статистически значимые различия в значениях ВГД в зависимости от стадии глаукомы на момент диагностики заболевания ($p < 0,001$; $N = 43,965$), при этом выявлено: чем больше стадия заболевания, тем выше ВГД на момент диагностирования, что согласуется с данными наших предыдущих исследований [15, 18-21]. Однако статистически значимые различия в значениях ВГД в зависимости от стадии глаукомы после подбора режима № 1 получены не были ($p = 0,238$; $N = 2,875$), при этом среднее значение ВГД снизилось для каждой из стадий. Заслуживает внимания факт, что достигнуто целевое ВГД, согласно рекомендациям РГО, только у пациентов с начальной глаукомой, в 75% случаев для развитой стадии ВГД составляло больше 19,5 мм рт.ст. и в 75% случаев для далеко зашедшей стадии ВГД на фоне режима № 1 составляло больше 20 мм рт.ст., то есть фактически эти пациенты были декомпенсированы. К моменту начала проспективной части исследования (вторая половина 2015 г.) статистически значимые различия в значениях ВГД в зависимости от стадии глаукомы получены не были ($p = 0,924$; $N = 0,479$), но у этих пациентов в прошлом на момент диагностирования глаукомы ВГД статистически значимо отличалось. Таким образом, чем более продвинутой была стадия ПОУГ на момент диагностирования болезни, тем большего снижения ВГД удалось достигнуть от исходных значений, при этом среднее значение ВГД для всех стадий составило 21 мм рт.ст., 25% имели ВГД выше 23 мм рт.ст., и только менее чем в 25% удалось достигнуть ВГД ниже 19 мм рт.ст. Следовательно, рекомендации РГО по целевым уровням ВГД соблюдались для начальной стадии глаукомы, в 50% — для развитой стадии, менее чем в 25% — для далеко зашедшей, и фактически эти пациенты имели декомпенсированный уровень давления.

На момент финального обследования изменилось соотношение пациентов по группам за счет перехода болезни у части из них в более продвинутые стадии, при этом уменьшилось количество пациентов с начальной стадией, а с развитой, далеко зашедшей — увеличилось, появились пациенты с терминальной стадией болезни. Нами получены статистически значимые различия в значениях ВГД в зависимости от стадии глаукомы ($p = 0,050$; $N = 7,807$) в данной исследовательской точке. Заслуживает внимания факт, что чем более продвинутую стадию имели пациенты, тем сильнее удалось

снизить давление у них. Целевое ВГД, согласно рекомендациям РГО, достигнуто только у пациентов с начальной глаукомой 20 (19; 22) мм рт.ст., в 50% случаев для развитой стадии ВГД составляло менее 20 мм рт.ст., в 25% случаев для далеко зашедшей стадии ВГД было менее 18 мм рт.ст., 50% пациентов с терминальной стадией имели ВГД менее 17,5 мм рт.ст., и фактически эти пациенты имели компенсированный уровень давления. Таким образом, наблюдается отчетливая тенденция более агрессивного ведения пациентов с момента проспективной части исследования, стремления достигнуть более низких значений ВГД с использованием всех возможных лечебных комбинаций.

Периметрия

Оценка прогрессирования глаукомы определяется изменением структурно-функциональных параметров. Нами выполнен анализ изменения показателей статической периметрии, а именно показателя средней светочувствительности сетчатки (MD, mean deviation) и ее стандартного отклонения (PSD, pattern standard deviation) с момента начала проспективной части до финала исследования. Стадия глаукомы определялась на основании данных MD на моменты начала и финала исследования, соответственно группы по стадиям статистически значимо различались между собой во временных точках. Пациенты с начальной стадией глаукомы имели MD меньше -6,0 дБ, с развитой — от -6,1 до -12,0 дБ, с далеко зашедшей — от -12,1 до -20,0 дБ, с терминальной — более -20,1 дБ. Отмечена четкая корреляция между показателями MD и PSD в начале и финале исследования, что согласуется с данными наших предыдущих исследований [11-13, 20]. Выявлено медленное плавное прогрессирование заболевания за 2,5 года исследования по данным статической периметрии в пределах каждой из стадий и в выборке в целом: MD изменилось с -3,27 (-7,98; -1,37) до -4,08 (-10,33; -1,95), PSD с 3,14 (2; 5,79) до 3,56 (2,14; 6,31) дБ.

Далее мы построили линию тренда, которая максимально приближена к пяти значениям каждого из случаев, и рассмотрели наклон этой линии (собственно тренд) для параметров MD (mean deviation) и PSD (pattern standard deviation) в зависимости от стадии заболевания за 2,5 года наблюдения (табл. 6, 7).

Было установлено, что пациенты с начальной глаукомой сохраняли стадию в течение 2,5 лет при отрицательном тренде MD за полгода -0,09 (-0,27; 0,08) дБ, в случае уменьшения MD на -0,86 (-1,24; -0,44) дБ за полгода наблюдался переход в развитую стадию. Обращают на себя внимание три случая в выборке, где за полгода тренд показателя MD уменьшился на -3,77 (-3,77; -3,76) дБ и глаукома перешла в далеко зашедшую, и на -5,35 дБ, где перешла в терминальную стадию.

Таблица 4. Уровень ВГД в зависимости от стадии глаукомы на момент диагностирования заболевания и после подбора режима № 1, n=247, Ме (Q25%; Q75%), мм рт.ст.

Table 4. The level of IOP, depending on the stage of glaucoma, at the time of diagnosis of the disease and first treatment prescribing, n=247, Me (Q25%; Q75%), mmHg

	Начальная стадия <i>Mild glaucoma</i> , n=192	Развитая стадия <i>Moderate glaucoma</i> , n=40	Далеко зашедшая стадия <i>Advanced glaucoma</i> , n=15	Терминальная стадия <i>Terminal glaucoma</i>	Статистическая достоверность <i>Statistical significance</i> , p/H	Всего <i>All</i> , n=247
ВГД на момент диагностирования глаукомы <i>IOP-level at the time of glaucoma diagnosis</i>	26 (25; 28)	29 (27; 32)	32 (29; 35)	критерий исключения	p<0,001 H=43,965	27 (25; 29)
ВГД после подбора режима № 1 <i>IOP after regimen № 1 administration</i>	21 (19; 23)	22 (19,5; 24)	21 (20; 26)	критерий исключения	p=0,238 H=2,875	21 (19; 23)

Таблица 5. Уровень ВГД в зависимости от стадии глаукомы на момент диагностирования заболевания, после подбора режима № 1, в момент включения в исследование и в финале исследования, n=247, Ме (Q25%; Q75%), мм рт.ст.

Table 5. The level of IOP, depending on the stage of glaucoma, at the time of diagnosis of the disease, after first treatment prescription, and at the study final, n=247, Me (Q25%; Q75%), mmHg

	ВГД на момент диагностирования* <i>IOP-level at the time of glaucoma diagnosis</i>	ВГД после подбора режима № 1* <i>IOP-level after regimen № 1 administration</i>	ВГД в начале исследования во 2-й половине 2015 г. <i>IOP-level at the time of study onset (2nd half of 2015)</i>	ВГД в финале исследования во 2-й половине 2017 г.* <i>IOP-level at the time of study finish (2nd half of 2017)</i>
ПОУГ I на момент финала исследования <i>POAG I at the time of study finish</i>	26 (25; 28) n=135	21 (20; 23) n=135	21 (20; 22) n=135	20 (19; 22) n=135
ПОУГ II на момент финала исследования <i>POAG II at the time of study finish</i>	27 (26; 30) n=62	21 (19; 23) n=62	21 (19; 22) n=62	20 (19; 22) n=62
ПОУГ III на момент финала исследования <i>POAG III at the time of study finish</i>	29 (27; 32) n=38	21 (19; 24) n=38	21 (18; 23) n=38	20 (18; 21) n=38
ПОУГ IV на момент финала исследования <i>POAG IV at the time of study finish</i>	30,5 (28,5; 35,5) n=12	20,5 (18,5; 21,5) n=12	22 (17; 26,5) n=12	17,5 (16,5; 20) n=12
Достоверность различий <i>Statistical significance</i>	p<0,001 H=26,071	p=0,872 H=0,706	p=0,924 H=0,479	p=0,050 H=7,807
Всего <i>Total</i>	27 (25; 29) n=247	21 (19; 23) n=247	21 (19; 23) n=247	20 (18; 22) n=247

Таблица 6. Тренды показателей MD за период 2015-2018 гг. (2,5 года наблюдений), в зависимости от стадии заболевания, Me (Q25%; Q75%), дБ

Table 6. MD trend in 2015-2018 (2.5 years of supervision), depending on disease stage, Me (Q25%; Q75%), dB

		Стадия на момент финала исследования Stage of glaucoma at the time of final examination				
		начальная стадия <i>mild glaucoma</i>	развитая стадия <i>moderate glaucoma</i>	далеко зашедшая стадия <i>advanced glaucoma</i>	терминальная стадия <i>terminal glaucoma</i>	всего <i>all</i>
Стадия на момент начала проспективной части исследования <i>Disease stage at the moment of prospective part of study beginning</i>	начальная стадия <i>mild glaucoma</i>	-0,09 (-0,27; 0,08) n=135	-0,86 (-1,24; -0,44) n=26	-3,77 (-3,77; -3,76) n=2	-5,35 n=1	-0,14 (-0,43; 0,03) n=164
	развитая стадия <i>moderate glaucoma</i>	невозможно	0,01 (-0,44; 0,59) n=36	-1,42 (-1,58; -0,82) n=12	нет случаев	-0,26 (-0,85; 0,39) n=48
	далеко зашедшая стадия <i>advanced glaucoma</i>	невозможно	невозможно	-0,25 (-0,61; -0,09) n=24	-0,85 (-1,79; -0,73) n=11	-0,46 (-0,86; -0,15) n=35

Таблица 7. Тренды показателей PSD за период 2015-2018 гг. (2,5 года наблюдений), в зависимости от стадии заболевания, Me (Q25%; Q75%), дБ

Table 7. PSD trend in 2015-2018 (2.5 years of supervision), depending on disease stage, Me (Q25%; Q75%), dB

		Стадия на момент финала исследования Stage of glaucoma at the time of final examination				
		начальная стадия <i>mild glaucoma</i>	развитая стадия <i>moderate glaucoma</i>	далеко зашедшая стадия <i>advanced glaucoma</i>	терминальная стадия <i>terminal glaucoma</i>	всего <i>all</i>
Стадия на момент начала проспективной части исследования <i>Disease stage at the moment of prospective part of study beginning</i>	начальная стадия <i>mild glaucoma</i>	0,05 (-0,09; 0,31) n=135	0,33 (0,1; 0,77) n=26	1,39 (0,12; 2,67) n=2	1,53 n=1	0,08 (-0,07; 0,36) n=164
	развитая стадия <i>moderate glaucoma</i>	невозможно	0,06 (-0,2; 0,25) n=36	0,02 (-0,46; 0,67) n=12	нет случаев	0,06 (-0,31; 0,31) n=48
	далеко зашедшая стадия <i>advanced glaucoma</i>	невозможно	невозможно	0,2 (-0,05; 0,42) n=24	-0,23 (-0,69; 0,04) n=11	0,12 (-0,23; 0,4) n=35

Развитая стадия характеризуется положительным трендом при сохранении стадии за 2,5 года наблюдения. При этом 25% этих пациентов имели отрицательный тренд (-0,44 дБ) за полгода, однако стадия осталась у них прежней. Переход в далеко зашедшую стадию наблюдался при тренде -1,42 (-1,58; -0,82) дБ за полгода. Далеко зашедшая стадия характеризуется отрицательным трендом во всех случаях. Стадия сохранялась, если тренд был -0,25 (-0,61; -0,09) дБ за полгода, переходила в терминальную, если тренд был -0,85 (-1,79; -0,73) дБ за полгода.

Средние значения тренда каждой из стадий демонстрируют тенденцию увеличения отрицательной динамики трендовой модели за полгода с ростом стадии болезни. Таким образом, потеря светочувствительности сетчатки с ростом стадии ускоряется.

По аналогичному принципу мы проанализировали тренды показателей PSD (pattern standard deviation) в зависимости от стадии заболевания (табл. 7).

Примечательно, что явной тенденции ускорения изменения тренда PSD с ростом стадии не выявлено. Более того, при переходе далеко зашедшей стадии

Таблица 8. Тренды показателей MD/PSD за период 2015-2018 гг. (2,5 года наблюдений), в зависимости от основных режимов назначений, Ме (Q25%; Q75%), дБ

Table 8. MD/PSD trends in 2015-2018 (2.5 years of supervision), depending on disease stage, Me (Q25%; Q75%), dB

Режим Regimen	MD на момент начала исследования во второй половине 2015 г. MD at the time of study onset (2nd half of 2015)	Тренд MD за 2,5 года со второй половины 2015 г. MD trend beginning from the 2nd half of 2015	PSD на момент начала исследования во второй половине 2015 г. PSD at the time of study onset (2nd half of 2015)	PSD за 2,5 года со второй половины 2015 г. PSD trend beginning from the 2nd half of 2015
ПГ / РА	-1,55 (-4,33; -0,55) n=51	-0,07 (-0,33; 0,24) n=51	2,57 (1,69; 3,87) n=51	0,11 (-0,16; 0,35) n=51
ББ / ВВ	-2,69 (-4,29; -1,45) n=25	-0,4 (-0,76; 0,1) n=25	2,24 (1,84; 4,0) n=25	0 (-0,1; 0,46) n=25
ББ + ПГ / ВВ+РА	-2,19 (-5,5; -0,83) n=57	-0,14 (-0,43; 0,03) n=57	2,77 (1,7; 4,19) n=57	0,07 (-0,1; 0,34) n=57
ББ + ИКА / ВВ + CAI	-4,07 (-13,45; -2,08) n=19	-0,14 (-0,81; 0,23) n=19	3,78 (2,12; 7,56) n=19	0,04 (-0,1; 0,41) n=19
ББ + ПГ + ИКА / ВВ+РА+CAI	-6,42 (-9; -1,78) n=27	-0,28 (-0,77; -0,11) n=27	4,28 (2,68; 6) n=27	0,11 (-0,28; 0,46) n=27

в терминальную тренд PSD за полгода отрицательный -0,23 (-0,69; 0,04) дБ, то есть показатель PSD вновь уменьшается. Данный факт свидетельствует о том, что в терминальной стадии при полностью погибшей сетчатке светочувствительность не разнородна, а наоборот, однородна и одинаково плоха для любого ее участка.

Режимы

Целью данного исследования было определить характеристики прогрессирования глаукомы с учетом анализа режимов лечения у пациентов с ПОУГ. Нами установлено, что на момент диагностирования глаукомы 90,3% назначений были представлены пятью основными режимами: бета-блокаторы (ББ), простагландины (ПГ), ингибиторы карбоангидразы (ИКА), комбинация бета-блокаторов и простагландинов (ББ+ПГ), комбинация бета-блокаторов и ингибиторов карбоангидразы (ББ+ИКА). При этом 43,7% (n=108) назначений приходится на группу ББ, 27,1% (n=67) — на группу ПГ, комбинация ББ+ПГ занимает 12,1% (n=30), ББ+ИКА — 4,0% (n=10), монотерапия ИКА — 3,2% (n=8) назначений. На долю всех лазерных и хирургических методик, а также их комбинаций с медикаментозной терапией приходится 5,2% (n=13). Всего на старте лечения использовалось 14 различных режимов. Использование «топ 5» режимов гипотензивной терапии привело к снижению ВГД до 20,5 (18; 23) – 23,5 (22; 25) мм рт.ст. вне зависимости от стадии болезни. Следует отметить, что комбинации действующих веществ назначались при более высоких значениях ВГД 28 (26; 30) – 28,5 (26; 32) мм рт.ст., а монотерапия — при более низких 26(25; 28,5) – 27 (25; 29) мм рт.ст.

На момент начала проспективной части исследования количество используемых режимов лечения увеличилось до 31. При этом режимами «лидерами» являлись: ББ+ПГ, ПГ, ББ+ПГ+ИКА, ББ, ББ+ИКА, что составило 72,3% (n=179) назначений, анамнез болезни для данных режимов составил от 3,5 до 7 лет. Лазерные и хирургические методики, а также их комбинации с медикаментами использовались в 24,3% (n=60). Примечательно, что лазертрабекулопластика (ЛТП) выполнена в 10,9% (n=27), непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ) — в 4,9% (n=12), синустрабекулэктомия (СТЭ) — в 8,5% (n=21) от общего количества исследованных глаз.

В финале исследования использовалось 40 вариантов лечения. Режимы «лидеры» фактически не изменились (ББ+ПГ+ИКА, ББ+ПГ, ПГ, ББ+ИКА) в сравнении с началом проспективной части исследования. Следует отметить появление на пятом месте режима СТЭ 4% (n=10), который вытеснил режим ББ из пятерки «лидеров». Всего на «топ 5» режимов пришлось 61,1% (n=151) всех назначений. Частота лазерных и хирургических методик и их комбинаций с медикаментозной терапией увеличилась до 37,2% (n=92), на долю ЛТП пришлось 14,98% (n=37), НГСЭ — 4,86% (n=12), СТЭ — 17,41% (n=43) случаев.

Выявив разнообразие и наиболее часто используемые режимы лечения, мы исследовали тренды развития основных функциональных параметров MD (mean deviation) и PSD (pattern standard deviation), отражающих прогрессирование заболевания на фоне использования «топ 5» режимов лечения (табл. 8). Установлено, что простагландины и бета-блокаторы использовались на глазах с первой стадией, причем при назначении

Таблица 9. Тренды показателей уровня ВГД, MD/PSD за период 2015-2018 гг. (2,5 года наблюдений), в зависимости от количества смен режимов назначений (инстилляций/лазер/хирургия), Me (Q25%; Q75%), мм рт.ст., дБ

Table 9. IOP, MD/PSD trends in 2015-2018 (2.5 years of supervision), depending on amount of treatment changes (eyedrops/laser/surgery), Me (Q25%; Q75%), dB

Количество смен режимов за 2,5 года (с 2015 по 2017 гг.) Number of regimen changes from the 2nd half of 2015 (2.5 years)	ВГД на момент начала проспективного исследования IOP-level at the time of prospective study onset	Тренд за 2,5 года (со второй половины 2015 г.) Trend beginning from the 2nd half of 2015 (2.5 years)		
		ВГД / IOP	MD	PSD
0	20 (19; 21) n=69	0 (-0,2; 0,4) n=69	-0,18 (-0,42; -0,01) n=69	0,12 (0; 0,35) n=69
1	21 (19; 23) n=108	-0,25 (-0,7; 0,35) n=108	-0,21 (-0,67; 0,03) n=108	0,11 (-0,09; 0,4) n=108
2	21 (19; 23) n=49	-0,5 (-1,1; 0,1) n=49	-0,08 (-0,6; 0,27) n=49	-0,03 (-0,16; 0,22) n=49
3	22 (20; 25) n=18	-0,8 (-1,9; -0,3) n=18	-0,63 (-1,18; -0,05) n=18	0,09 (-0,02; 0,46) n=18
4	27 (18; 28) n=3	-2,5 (-3,4; 2,4) n=3	-0,81 (-1,88; -0,1) n=3	-0,08 (-0,69; 0,49) n=3
Все случаи All cases	21 (19; 23) n=247	-0,2 (-0,7; 0,3) n=247	-0,19 (-0,64; 0,03) n=247	0,08 (-0,1; 0,35) n=247

простагландинов потеря светочувствительности сетчатки была наименьшей -1,55 (-4,33; -0,55) дБ. Комбинация простагландинов и бета-блокаторов и монотерапия бета-блокаторами использовались практически в равных по исходным показателям группах. Добавление ингибиторов карбоангидразы к терапии наблюдается в более продвинутых стадиях глаукомы, дополняя терапию простагландинами и бета-блокаторами. Анализ трендовой составляющей MD показывает, что терапия простагландинами выглядит наиболее выигрышно, изменение тренда в течение полугодия происходило лишь на -0,07 (-0,33; 0,24) дБ. Использование бета-блокаторов демонстрирует наибольший отрицательный тренд -0,4 (-0,76; 0,1) дБ как в сравнении с другими группами, так и, в частности, в сравнении с аналогичной группой комбинации бета-блокаторов и простагландинов -0,14 (-0,43; 0,03) дБ. Таким образом, комбинированная терапия бета-блокаторами и простагландинами демонстрирует в 2,85 раза более медленное прогрессирование заболевания в сравнении с монотерапией бета-блокаторами. Однако анализ трендовой составляющей PSD не демонстрирует более выраженное увеличение тренда в группе бета-блокаторов 0 (-0,1; 0,46) дБ, в сравнении с группой бета-блокаторы и простагландины 0,07 (-0,1; 0,34) дБ.

Далее мы провели анализ динамики трендов ВГД, MD, PSD в зависимости от количества смен режимов назначений в течение проспективной части исследования (табл. 9). Выявлено, что чем выше было ВГД на старте исследования, тем больше смен режимов терапии наблюдалось. Вероятно, исследователи стремились как можно значительнее снизить ВГД, приблизиться к рекомендованным РГО значениям давления, что подтверждается изменениями тренда ВГД -0,25 (-0,7; 0,35) мм рт.ст. при однократной и -2,5 (-3,4; 2,4) мм рт.ст. при четырехкратной смене режима, способствуя стабилизации глаукомы. Однако, несмотря на стремление тормозить болезнь, глаукома продолжала прогрессировать вне зависимости от количества смен режимов лечения. Примечательно, что в группе, где за 2,5 года наблюдения режим терапии менялся четыре раза, зафиксировано наибольшее изменение тренда MD в течение полугодия -0,81 (-1,88; -0,1) дБ. В группе, где режим не менялся — исследователи считали уровень ВГД «приемлемым» для пациента, тренд MD также имел отрицательное значение -0,18 (-0,42; -0,01) дБ, то есть глаукома прогрессировала. Трендовая составляющая PSD не демонстрирует зависимости от количества режимов лечения.

Заключение

Комбинированное аналитическое научно-клиническое многоцентровое когортное исследование было проведено в период с ноября 2015 года по январь 2018 года на 30 научно-клинических базах 6 (шести) стран (Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Россия, Узбекистан), в него были включены данные 155 пациентов (247 глаз; мужчин — 57 (36,8%), женщин — 98 (63,2%)) с разными стадиями ПОУГ. Исследование состояло из двух частей: ретроспективной — с момента постановки диагноза до включения в исследование и проспективной — наблюдение в течение 2,5 лет с периодичностью 1 раз в 6 месяцев.

Стаж болезни составил 8 (6,25; 10,95) лет для больных с начальной стадией глаукомы, 8,45 (6,5; 11) и 7,6 (6,6; 9,9) лет — для больных с развитой и далеко зашедшей стадиями болезни соответственно.

Сроки стабилизации ГОН с момента выявления болезни до финального исследования для больных с начальной глаукомой составили 7,7 (6,2; 9,8) года, с развитой — 6,8 (5,9; 8,4) года, с далеко зашедшей — 7,3 (6,2; 8,3) года. При этом выявлено, что чем дольше стаж болезни, тем вероятность перехода в следующую стадию выше.

Исходные уровни офтальмотонуса соответствовали показателям, полученным нами ранее в аналогичных исследованиях, и достоверно отличались у больных с разными стадиями болезни.

Нами выявлено, что целевое ВГД на фоне стартового режима 1 достигнуто, согласно рекомендациям РГО, только у пациентов с начальной глаукомой, в 75% случаев для развитой стадии ВГД составляло больше 19,5 мм рт.ст. и в 75% случаев для далеко зашедшей стадии ВГД составляло больше 20 мм рт.ст., то есть фактически эти пациенты были декомпенсированы. К моменту начала проспективной части исследования рекомендации РГО по целевым уровням ВГД соблюдались для начальной стадии глаукомы, в 50% — для развитой стадии, менее чем в 25% — для далеко зашедшей, и фактически эти пациенты имели декомпенсированный уровень давления.

За период проспективного наблюдения установлено дополнительное понижение уровня офтальмо-

тонуса, в сравнении с ретроспективным периодом наблюдения, однако полученные значения были статистически недостоверны ($p > 0,05$). Выявлена отчетливая тенденция более агрессивного ведения пациентов с момента проспективной части исследования, стремления достигнуть более низких значений ВГД с использованием всех возможных лечебных комбинаций.

Нами отмечено прогрессирующее увеличение отрицательной динамики показателя тренда MD с увеличением стадии болезни (-0,14; -0,26; -0,46).

На момент диагностирования глаукомы 90,3% назначений были представлены пятью основными режимами. Традиционно первое место занимает группа ББ (43,7%), на втором месте (27,1%) — группа ПГ, комбинация ББ+ПГ занимает третье место (12,1%), четвертое (4,0%) — ББ+ИКА, монотерапия ИКА — пятое (3,2%). На долю всех лазерных и хирургических методик, а также их комбинаций с медикаментозной терапией приходится 5,2%, то есть хирургическое лечение не используется в должной мере. К моменту начала проспективной части исследования количество используемых режимов лечения увеличилось до 31, а в финале исследования использовалось 40 вариантов лечения, частота лазерных и хирургических методик и их комбинаций с медикаментозной терапией увеличилась до 37,2%.

Монотерапия с использованием ББ приводит к максимально отрицательному тренду при 2,5-летнем использовании данного режима (-0,4). Наилучшие тренды показывает назначение аналогов ПГ в монотерапии (-0,07) и использование их в комбинации с ББ (-0,14), а также комбинация ББ+ИКА (-0,14).

Повышение уровня ВГД при динамическом наблюдении за пациентом ведет к необходимости пересмотра терапии, что, в свою очередь, обеспечивает дополнительное понижение офтальмотонуса (отмечено изменение тренда уровня ВГД с 0 до -2,5), но в то же время происходит прогрессирование глаукомы (изменение показателя тренда с -0,18 до -0,81), что может быть свидетельством как неэффективности выбранной тактики на старте лечения, так и «запрограммированного» характера течения болезни.

Литература

1. Куроедов А.В., Голубев С.Ю., Шафранов Г.В. Исследование морфометрических критериев диска зрительного нерва в свете возможностей современной лазерной диагностической техники. *Глаукома*. 2005; 4(2):7-19.
2. Либман Е.С., Чумаева Е.А., Елькина Я.Э. Эпидемиологические характеристики глаукомы. В кн. Глаукома: теории, тенденции, технологии. Сб. статей 4-й международной конференции. Москва; 2006: 207-212.
3. Ernest P.J., Schouten J.S., Beckers H.J. et al. An evidence-based review of prognostic factors for glaucomatous visual field progression. *Ophthalmology*. 2013; 120(3):512-519.
4. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness: action plan 2006-2011 // WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 11-13 July 2006.

References

1. Kuroyedov A.V., Golubev S.Yu., Shafranov G.V. Study of optic disc morphometric criteria as a possibilities of modern laser diagnostic equipment. *Glaucoma*. 2005; 4(2):7-19. (In Russ.).
2. Liebman E.S., Chumaeva E.A., Yelkina Ya.E. Epidemiological characteristics of glaucoma. In: *Glaucoma: theory, trends, technology. Theses of the international conference*. Moscow; 2006: 207-212. (In Russ.).
3. Ernest P.J., Schouten J.S., Beckers H.J. et al. An evidence-based review of prognostic factors for glaucomatous visual field progression. *Ophthalmology*. 2013; 120(3):512-519.
4. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness: action plan 2006-2011 // WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 11-13 July 2006.

5. Heijl A., Bengtsson B., Hyman L., Leske M.C. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2271–2276.
6. Kwon Y.H., Fingert J.H., Kuehn M.H., Alward W.L. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*. 2009; 360(11):1113–1124.
7. Harasymowycz P., Birt C., Gooi P. et al. Medical management of glaucoma in the 21st century from a canadian perspective. *J Ophthalmology*. 2016; 2016:6509809. doi: 10.1155/2016/6509809.
8. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma (4rd edition). 2014: 195.
9. Глаукома. Национальное руководство. Под ред. Е.А. Егоров. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 824.
10. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 456 с.
11. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2014; 13(2):60–69.
12. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутой стадией первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. *Офтальмологические ведомости*. 2015; 8(1):43–60.
13. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с продвинутой стадией первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). *Российский офтальмологический журнал*. 2015; 8(3):10–22.
14. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2015; 16(3):111–123.
15. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2014; 2(12):74–84.
16. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Модель манифестирования и исходов первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая медицина*. 2014; 92(12):64–72.
17. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Многоцентровое исследование по определению структурно-функционального статуса зрительного анализатора при одновременном наличии в глазу глаукомы и возрастной макулярной дегенерации с выявлением их корреляционных связей и степени взаимного влияния. *Офтальмология Восточная Европа*. 2013; 4:15–25.
18. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Предполагаемый возраст пациентов и период болезни для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций при первичной глаукоме. *Офтальмология Восточная Европа*. 2014; 3(22):60–71.
19. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15(2):19–35.
20. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Белая Д.А., Брезнев А.Ю., Волжанин А.В., Волкова Н.В., Габдрахманов Л.М., Газизова И.Р., Галимова А.Б., Гарькавенко В.В., Гетманова А.М., Городничий В.В., Гусаревич А.А., Дорофеев Д.А., Дюкарева Ю.Ф., Завадский П.С., Захидов А.Б., Зверева О.Г., Каримов У.Р., Кондракова И.В., Куроедов А.В., Ланин С.Н., Ловпаче Д.Н., Молчанова Е.В., Нагорнова З.М., Онуфрийчук О.Н., Петров С.Ю., Рожко Ю.И., Сангилбаева Ж.О., Селезнев А.В., Таштитова Л.Б., Усманов С.В., Хохлова А.С., Шахалова А.П., Шевчук Р.В. Сопоставление режимов лечения больных с первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 1. Состояние показателей офтальмотонуса. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(1):14–28. <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.01.02>
21. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Белая Д.А., Брезнев А.Ю., Волжанин А.В., Волкова Н.В., Габдрахманов Л.М., Газизова И.Р., Галимова А.Б., Гарькавенко В.В., Гетманова А.М., Городничий В.В., Гусаревич А.А., Дорофеев Д.А., Дюкарева Ю.Ф., Завадский П.С., Захидов А.Б., Зверева О.Г., Каримов У.Р., Кондракова И.В., Куроедов А.В., Ланин С.Н., Ловпаче Д.Н., Молчанова Е.В., Нагорнова З.М., Онуфрийчук О.Н., Петров С.Ю., Рожко Ю.И., Сангилбаева Ж.О., Селезнев А.В., Таштитова Л.Б., Усманов С.В., Хохлова А.С., Шахалова А.П., Шевчук Р.В. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 2. Эффективность инициальных режимов гипотензивного лечения. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(2):65–83.
5. Heijl A., Bengtsson B., Hyman L., Leske M.C. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2271–2276.
6. Kwon Y.H., Fingert J.H., Kuehn M.H., Alward W.L. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*. 2009; 360(11):1113–1124.
7. Harasymowycz P., Birt C., Gooi P. et al. Medical management of glaucoma in the 21st century from a canadian perspective. *J Ophthalmology*. 2016; 2016:6509809. doi: 10.1155/2016/6509809.
8. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma (4rd edition). 2014: 195.
9. Glaucoma. National guidelines. Ed. by Egorov E.A. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2013. 824 p. (In Russ.).
10. Egorov E.A., Astahov Yu.S., Elichev V.P. Glaucoma: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015. 456 p. (In Russ.).
11. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Prediction of the disease duration and the age of patients with different stages of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2014; 13(2):60–69. (In Russ.).
12. Aбыsheva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Ophthalmologic vedomosti*. 2015; 8(1):43–60. (In Russ.).
13. Kuroedov A.V., Aбыsheva L.D., Avdeev R.V. et al. The results of the study and cost effectiveness ratio of costs in the application of local hypotensive therapy in patients with advanced primary open angle glaucoma (multicenter study). *Russian Ophthalmological J*. 2015; 8(3):10–22. (In Russ.).
14. Aбыsheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Optimum performance of the upper limit of IOP in patients with advanced stage primary open angle glaucoma in terms of evidence-based medicine. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2015; 8(3):111–123. (In Russ.).
15. Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Primary open-angle glaucoma: patient's age and disease duration at which blindness may occur. *Medical and biological problems of life*. 2014; 2(12):74–84. (In Russ.).
16. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Model of primary open angle glaucoma outcomes. *Clinical medicine*. 2014; 92(12); 64–72. (In Russ.).
17. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S. et al. Multicentre study of morphofunctional status of visual analyzer in simultaneous presence in eye glaucoma and age-related macular degeneration with determination of correlations and connections. *Ophthalmology Eastern Europe*. 2013; 4:15–25. (In Russ.).
18. Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. The estimated age of the patients and the period of the disease for intensive treatment in primary glaucoma. *Ophthalmology Eastern Europe*. 2014; 3(22):60–71. (In Russ.).
19. Aбыsheva L.D., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2016;15(2):19–35. (In Russ.).
20. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Belaya D.A., Brezhnev A.Y., Volzhanin A.V., Volkova N.V., Gabdrakhmanov L.M., Gazizova I.R., Galimova A.B., Garkavenko V.V., Getmanova A.M., Gorodnichy V.V., Gusarevitch A.A., Dorofeev D.A., Dyukareva Y.F., Zavadsky P.C., Zakhidov A.B., Zvereva O.G., Karimov U.R., Kondrakova I.V., Kuroyedov A.V., Lanin S.N., Lovpache D.N., Molchanova E.V., Nagornova Z.M., Onufriyчук O.N., Petrov S.Y., Rozhko Y.I., Sangilbayeva Z.O., Seleznev A.V., Tashitova L.B., Usmanov S.V., Khohlova A.S., Shakhhalova A.P., Sevcic R.V. Comparison of treatment regimens for patients with primary open-angle glaucoma with signs of disease progression. Part 1. IOP levels. *National Journal glaucoma*. 2018; 17(1):14–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.01.02>
21. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Belaya D.A., Brezhnev A.Y., Volzhanin A.V., Volkova N.V., Gabdrakhmanov L.M., Gazizova I.R., Galimova A.B., Garkavenko V.V., Getmanova A.M., Gorodnichy V.V., Gusarevitch A.A., Dorofeev D.A., Dyukareva Y.F., Zavadsky P.C., Zakhidov A.B., Zvereva O.G., Karimov U.R., Kondrakova I.V., Kuroyedov A.V., Lanin S.N., Lovpache D.N., Molchanova E.V., Nagornova Z.M., Onufriyчук O.N., Petrov S.Y., Rozhko Y.I., Sangilbayeva Z.O., Seleznev A.V., Tashitova L.B., Usmanov S.V., Khohlova A.S., Shakhhalova A.P., Sevcic R.V. Comparison of primary open-angle glaucoma treatment regimens for patients with disease progression characteristics. Part 2. The efficacy of mild hypotensive treatment regimens. *National Journal glaucoma*. 2018; 17(2):65–83. (In Russ.).

Поступила / Received / 15.09.2018