

Мониторинг ВГД и особенности медикаментозной гипотензивной терапии у больных первичной открытоугольной глаукомой

Макогон С.И., к.м.н., доцент, зав. курсом офтальмологии^{1,3};

Онищенко А.Л., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе²;

Макогон А.С., к.м.н., доцент, заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе³.

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, Российская Федерация, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, 40;

²НГИУВ филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 654005, Российская Федерация, Кемеровская область, Новокузнецк, пр. Строителей, 5;

³КГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница», 656002, Российская Федерация, Алтайский край, Барнаул, ул. Советская, 8.

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

Для цитирования: Макогон С.И., Онищенко А.Л., Макогон А.С. Мониторинг ВГД и особенности медикаментозной гипотензивной терапии у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(2):18-27.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучение эффективности различных гипотензивных режимов для определения оптимальной тактики ведения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 314 (97 (30,9%) мужчин, 217 (69,1%) женщин; 628 глаз) пациентов с впервые выявленной ПОУГ I-III стадий. Средний возраст всех пациентов составил $65,8 \pm 2,04$ года; у мужчин — $64,6 \pm 1,52$, у женщин — $66,3 \pm 1,72$ года. Изучены следующие показатели: возраст, анамнез (сопутствующая соматическая патология), стадии заболевания, уровень офтальмотонуса исходный, через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после начала гипотензивной терапии, гипотензивный медикаментозный режим и его смена.

РЕЗУЛЬТАТЫ. За весь период исследования произошла смена монотерапии β -адреноблокаторами в 50,0% случаев у пациентов в начальной стадии, в 48,6% — в развитой стадии, поскольку не удалось достигнуть «давления цели» у этих пациентов. В 5,9% случаев при развитой и в 18,2% при далеко зашедшей стадиях зафиксирован переход в более тяжелую стадию заболевания. Монотерапия аналогами простагландинов (АПГ) оказалась эффективной у пациентов с начальной стадией ПОУГ. В развитой стадии, несмотря на значительное снижение офтальмотонуса, в 24,7% случаев уровень ВГД находился на верхней границе рекомендуемого диапазона, поэтому пациентам назначили дополнительный

препарат другой фармакологической группы. У пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы монотерапия АПГ оказалась неэффективна. Это привело к прогрессированию заболевания на 5 глазах и переходу заболевания в терминальную стадию. Гипотензивный режим в виде комбинации препаратов АПГ и β -адреноблокаторов (ББ) позволил добиться рекомендуемого уровня офтальмотонуса у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ. Для пациентов с далеко зашедшей стадией этого гипотензивного режима было недостаточно, уровень ВГД превышал рекомендуемый, что привело к утяжелению стадии. Назначение фиксированной комбинации препаратов ББ и АПГ пациентам с развитой стадией заболевания обеспечило снижение ВГД до рекомендуемого уровня во все контрольные сроки исследования. При далеко зашедшей стадии эта схема гипотензивной терапии оказалась недостаточной для снижения офтальмотонуса до необходимого диапазона и для стабилизации глаукомного процесса: в 20,8% случаев наблюдалось прогрессирование заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Необходимо назначение препаратов (простамида, аналоги простагландинов), которые смогли бы обеспечить достаточное снижение уровня офтальмотонуса и способствовать длительной стабилизации заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, рекомендуемый уровень офтальмотонуса, мониторинг.

Для контактов:

Макогон Светлана Ивановна: e-mail: vvk_msi@mail.ru

ENGLISH

IOP monitoring and pharmacological hypotensive therapy specifics in primary open-angle glaucoma

MAKOGON S.I., Ph.D., Associate Professor, Head of the Ophthalmology Course^{1,3};

ONISHCHENKO A.L., M.D., Professor, Deputy Director for Science²;

MAKOGON A.S., Ph.D., Associate Professor, Deputy Chief Physician for Outpatient work³.

¹Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, 40 Lenin Ave., Barnaul, Altai Region, Russian Federation, 656038;

²Novokuzneck state institute of advanced medical training, a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 5 Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Kemerovo region, Russian Federation, 654005;

³Altai Regional Ophthalmological Hospital, 8 ul. Sovetskaya, Barnaul, Altai Region, Russian Federation, 656002.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Makogon S.I., Onishchenko A.L., Makogon A.S. IOP monitoring and pharmacological hypotensive therapy specifics in primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(2):18-27.

Abstract

PURPOSE: To study the effectiveness of various hypotensive regimens to determine the optimal tactics for managing patients with POAG.

MATERIAL AND METHODS: The study included a total of 314 (628 eyes) patients with newly diagnosed POAG (stages I-III): 97 men (30.9%), and 217 women (69.1%). The average age was 65.8±2.04 years; 64.6±1.52 in male patients and 66.3±1.72 years in females. The following parameters were studied: age, anamnesis (concomitant somatic pathology), disease stages, IOP level at baseline and, 1, 3, 6, 12, 18 and 24 months after the start of hypotensive therapy, drug regimen and its changes.

RESULTS: Over the entire study period, there was a regimen change from β -blockers monotherapy in 50.0% of mild POAG patients and 48.6% of moderate POAG patients, because they could not achieve "target pressure". In 5.9% of moderate stage cases and 18.2% of advanced stage cases, disease progression into the next stage was recorded. Monotherapy with prostaglandin analogues (PA) was effective in patients with mild POAG. 24.7% of moderate

glaucoma patients showed IOP level corresponding with the upper limit of the recommended range, despite a significant IOP decrease compared to baseline. In these cases the level the patients were prescribed an additional drug from another pharmacological group. PA monotherapy was not effective in patients with advanced glaucoma, leading to the disease progression into the terminal stage in 5 eyes. A combination of PA and β -blockers (BB) helped achieve the recommended IOP level in patients with mild and moderate POAG. The same regimen proved insufficient for patients with advanced glaucoma, leading to a disease progression. A fixed BB+PA combination regimen administration showed the same tendencies with a 20.8% progression rate in advanced glaucoma patients.

CONCLUSION: It is necessary to prescribe drugs (prostaglandins, prostaglandin analogues) that could provide a sufficient reduction of the IOP level and contribute to the long-term stabilization of the disease.

KEY WORDS: glaucoma, recommended level of IOP, monitoring.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является ведущей причиной слабовидения, слепоты и частой причиной инвалидизации у взрослых во многих регионах нашей страны [1-3]. Известно, что приоритетом современного лечебно-диагностического процесса является выбор рациональной схемы лечения, с использованием наиболее эффективных приемов (в зависимости от стадии заболевания и ряда других сопутствующих причин) [4].

Результаты крупных многоцентровых клинических исследований свидетельствуют о том, что изначально энергичное снижение ВГД позволяет предотвратить поражение зрительного нерва и снижает риск развития слепоты [5-8].

В настоящее время этиопатогенез ПОУГ изучен недостаточно [9]. Единственной доказанной эффективной стратегией в лечении глаукомы является снижение уровня ВГД [10]. Оно может проводиться в двух направлениях: на снижение продукции

внутриглазной жидкости и улучшение ее оттока [11, 12]. В арсенале врача-офтальмолога имеется достаточное количество лекарственных препаратов разных фармакологических групп. Выбор гипотензивного препарата осуществляет лечащий врач, который принимает во внимание данные многоцентровых клинических исследований, собственный клинический опыт, особенности течения глаукомы и объективного статуса, наличие противопоказаний, финансовые возможности пациента и др.

Согласно данным многоцентровых зарубежных исследований, проведенных в последние годы, большинство пациентов получают гипотензивное лечение двумя и более препаратами, а по данным отечественных авторов — тремя и более препаратами. Это не может не влиять на эффективность гипотензивного лечения, так как в ряде случаев приводит к снижению приверженности лечению и, как следствие, к назначению дополнительных инстилляций или инвазивных манипуляций [13, 14].

Цель настоящего исследования — изучение эффективности различных гипотензивных режимов для определения оптимальной тактики ведения пациентов с ПОУГ.

Материалы и методы

Данное исследование стало продолжением опубликованной ранее работы о лечении впервые выявленной первичной глаукомы [15].

В исследование включены 314 (628 глаз) пациентов с впервые выявленной ПОУГ I–III стадий, мужчин было 97 (30,9%), женщин — 217 (69,1%). Средний возраст всех пациентов составил $65,8 \pm 2,04$ года; у мужчин — $64,6 \pm 1,52$, у женщин — $66,3 \pm 1,72$ года. Изучены следующие показатели: возраст, анамнез (сопутствующая соматическая патология), стадии заболевания, уровень офтальмотонуса исходный, через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после начала гипотензивной терапии, гипотензивный медикаментозный режим и его смена.

Отбор пациентов в исследование. Критерии включения: пациенты с впервые выявленной ПОУГ I–III стадий заболевания, документально подтвержденных, возраст пациентов — от 45 до 89 лет (средний, пожилой и старческий возраст по классификации Всемирной Организации Здравоохранения от 2012 г.), клиническая рефракция в пределах $\pm 3,0$ дптр и астигматизм до $\pm 1,5$ дптр, показатель центральной толщины роговицы (ЦТР) — любой, стартовая медикаментозная гипотензивная терапия — монотерапия β -адреноблокаторами (ББ) и аналогами простагландинов (АПГ), комбинация ББ и АПГ, фиксированная комбинация ББ и АПГ. **Критерии исключения:** протоколы исследования включали неполный набор результатов, а также общие заболевания, которые могли бы повлиять на интерпретацию данных тонометрии.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel. Расчеты проводились с применением параметрических и непараметрических методов статистической обработки. Проводили определение средних значений (M), медианы (Me) и доверительного интервала 95%. При оценке значимости различий внутри группы и между группами при неравномерном распределении — критерий Манна - Уитни. За уровень достоверности была принята вероятность различия 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

У большинства пациентов установлена развитая стадия заболевания (356 глаз; 57,3%). Начальная стадия глаукомы выявлена на 156 (25,1%) глазах и далеко зашедшая стадия — на 109 (17,6%) глазах. На 7 глазах диагностирована терминальная стадия, эти пациенты были исключены из исследования. Таким образом, исследование проводилось на 621 глазу.

В табл. 1 представлена информация о выборе медикаментозного гипотензивного режима в зависимости от стадии заболевания. Наиболее часто при назначении гипотензивной терапии врачи-офтальмологи выбирали препараты из группы β -адреноблокаторов (ББ) (35,1%). Эта группа препаратов чаще назначалась пациентам с начальной (46,2%) и развитой (48,2%) стадиями заболевания. Кроме того, в 5% случаев ББ были назначены в качестве стартовой терапии при далеко зашедшей стадии глаукомы. Препараты из группы аналогов простагландинов (АПГ) чаще применялись при лечении пациентов с развитой стадией глаукомы (58,5%). Сочетание АПГ и ББ или их фиксированная комбинация назначались также преимущественно пациентам с развитой стадией заболевания (55,4 и 77,8% соответственно).

В своем исследовании мы ориентировались на рекомендуемый уровень ВГД (измеренный по Маклакову грузом 10 г) в зависимости от стадии заболевания: при начальной стадии глаукомы уровень ВГД должен находиться в пределах 22–24 мм рт.ст., при развитой — в диапазоне 19–21 мм рт.ст., а при далеко зашедшей стадии — от 16 до 18 мм рт.ст. [11].

В табл. 2 представлена динамика уровня ВГД на фоне лечения β -адреноблокаторами пациентов с ПОУГ на разных стадиях заболевания. Эта группа препаратов имеет приоритет при старте терапии глаукомы у офтальмологов не только нашего региона [13, 16, 17]. У пациентов с разными стадиями было обнаружено значимое различие по исходному уровню ВГД. При назначении монотерапии β -адреноблокаторами у пациентов с начальной стадией глаукомы наблюдалось снижение уровня офтальмотонуса на 18,2–23,6% от исходного уровня.

Таблица 1. Выбор медикаментозного гипотензивного режима в зависимости от стадии заболевания (абс., %)

Table 1. The choice of drug hypotensive regimen depending on the disease stage (abs., %)

Препараты Drug	Стадии заболевания The stage of the disease			Всего Just
	начальная mild	развитая moderate	далеко зашедшая advanced	
β-блокаторы (ББ) β-blockers (BB)	102 (46,8)	105 (48,2)	11 (5,0)	218 (35,1)
Аналоги простагландинов (АПГ) Prostaglandin analogues (PA)	38 (23,9)	93 (58,5)	28 (17,6)	159 (25,6)
АПГ + ББ PA + BB	16 (11,8)	74 (54,4)	46 (33,8)	136 (21,9)
ФК АПГ и ББ FC PA+BB	–	84 (77,8)	24 (22,2)	108 (17,4)
Итого Subtotal	156 (25,1)	356 (57,3)	109 (17,6)	621 (100)

Таблица 2. Динамика уровня ВГД на фоне лечения β-адреноблокаторами пациентов с ПОУГ на разных стадиях заболевания (Me, 95% ДИ, % снижения уровня ВГД от исходного уровня)

Table 2. IOP level dynamics during treatment with β-blockers in patients with different POAG stages (Me, 95% CI, % reduction in IOP level from baseline)

Сроки наблюдения Observation time	Начальная стадия Mild stage	Число глаз Number of eyes	Развитая стадия Moderate stage	Число глаз Number of eyes	Далеко зашедшая стадия Advanced stage	Число глаз Number of eyes
Исходный уровень ВГД Baseline level of IOP	27,5 (27,4-28,1)	102	29,0 (28,6-29,8)	105	31,0 (31,9-33,5)	11
Через 1 месяц терапии After 1 month of therapy	22,5* (21,7-22,8) (18,2%)	102	22,0* (22,4-23,0) (24,1%)	105	26,0* (23,9-26,1) (16,1%)	11
Через 3 мес. терапии After 3 months of therapy	22,0* (21,6-22,5) (20,0%)	102	21,5* (21,1-22,1) (25,9%)	105	25,0* (24,1-25,2) (19,4%)	9
Через 6 мес. терапии After 6 months of therapy	21,0* (20,5-21,5) (23,6%)	75	21,5* (20,9-22,0) (25,9%)	84	25,0* (24,1-25,5) (19,4%)	5
Через 12 мес. терапии After 12 months of therapy	21,0* (20,9-22,2) (23,6%)	57	21,5 (20,7-21,7) (25,9%)	72	–	–
Через 18 мес. терапии After 18 months of therapy	21,0* (20,6-21,9) (23,6%)	51	21,0* (20,6-21,6) (27,6%)	60	–	–
Через 24 мес. терапии After 24 months of therapy	21* (20,3-21,1) (23,6%)	51	21,0* (20,9-21,7) (27,6%)	51	–	–

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с исходным уровнем офтальмотонуса.

Note: * — $p < 0.05$, significance of differences compared to baseline ocular pressure.

При этом уровень ВГД превышал рекомендуемый диапазон через месяц от начала лечения в 23,5% случаев, через 3 месяца — в 35,3% случаев. Через 3 месяца коррекция гипотензивного режима была проведена лишь в 26,5% случаев. Через 6 месяцев в 12% случаев значения ВГД превышали рекомендуемый уровень. Эти пациенты были переведены на монотерапию АП или получали препараты этой группы в качестве дополнительного лекарственного средства. В контрольные сроки через 18 и 24 месяца гипотензивный режим ББ сохранялся на 51 глазу. Надо отметить, что в 54,9% случаев уровень офтальмотонуса находился на верхней границе рекомендуемого уровня. Но коррекция не была проведена. Возможно, этот уровень ВГД расценивался офтальмологами как вариант нормы. Тем не менее к окончанию времени наблюдения (через 24 месяца) в 5,9% (на 6 глазах) была выставлена развитая стадия глаукомы.

У пациентов с развитой стадией заболевания уровень офтальмотонуса снизился на 24,1% (в первый контрольный срок) и на 25,9% (через 3 и 6 месяцев после начала исследования) от исходного уровня. Как видно из представленных в таблице данных, коррекция гипотензивного режима наблюдалась во все сроки исследования, начиная с контрольного срока 3 месяца: были добавлены препараты группы АП или назначены фиксированные комбинации ББ и АП. Несмотря на значительное снижение уровня ВГД, в 54,3% случаев уровень офтальмотонуса превышал рекомендуемый уровень (медиана 21,5 мм рт.ст.). В контрольные сроки 18 и 24 мес. у пациентов с сохраненным режимом медиана офтальмотонуса находилась на верхней границе рекомендуемого диапазона. На 5 глазах зафиксировано прогрессирование заболевания (отрицательная динамика по полям зрения, нарастание признаков оптической нейропатии).

У пациентов с далеко зашедшей стадией, которым на старте гипотензивной терапии были назначены ББ, наблюдалось снижение офтальмотонуса на 16,1-19,4%. К контрольному сроку 6 месяцев на 5 глазах сохранялся этот гипотензивный режим. Уровень ВГД превышал допустимый диапазон для этой стадии (25 мм рт.ст. по медиане), гипотензивный режим был изменен: назначены дополнительные препараты и пациенты направлены на хирургическое лечение. На 2 глазах отмечено прогрессирование глаукомы и была выставлена терминальная стадия глаукомы.

Таким образом, препараты из группы β -адреноблокаторов в виде монотерапии не смогли в достаточной мере снизить уровень офтальмотонуса у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы и это привело к прогрессированию заболевания. За весь период исследования произошла смена монотерапии ББ в 50,0% случаев у пациентов в начальной стадии, в 48,6% — в развитой

стадии, поскольку не удалось достигнуть «давления цели» у этих пациентов. В 5,9% случаев при развитой и в 18,2% при далеко зашедшей стадиях зафиксирован переход в более тяжелую стадию заболевания. По данным И.Е. Пановой с соавт., только у 19% больных ПОУГ лечение ББ в течение 5 лет позволило добиться компенсации ВГД и стабилизации полей зрения, а у 24% пациентов даже на фоне компенсации офтальмотонуса (до среднестатистической нормы) наблюдалось прогрессирование заболевания [18]. По данным других авторов, прогрессирование ПОУГ в группе больных, применявших неселективные β -блокаторы, было зафиксировано в 62,1% случаев [19]. Все эти данные свидетельствуют о необходимости назначения на старте терапии наиболее эффективного препарата, ориентироваться на исходный уровень ВГД с учетом его возможного снижения, а также наличия противопоказаний для назначения определенной группы препаратов [20].

Известно, что аналоги простагландинов (АПГ) способны поддерживать низкий уровень ВГД с небольшими колебаниями его в течение суток, длительно сохранять гипотензивную активность и обеспечить удобный и простой режим дозирования [21-23]. Динамика уровня ВГД на фоне лечения АПГ пациентов с ПОУГ на разных стадиях заболевания представлена в табл. 3. Назначение АПГ в начальной стадии позволило достаточно снизить уровень ВГД (на 29,3-34,5% от исходного уровня) и стабилизировать течение заболевания у всех пациентов. Гипотензивный режим в виде монотерапии АПГ с начальной стадией не подвергался коррекции, поскольку процент снижения уровня ВГД был значительным, и уровень ВГД в контрольные сроки соответствовал рекомендуемому уровню для начальной стадии заболевания. Применимо к начальной стадии глаукомы можно сказать, что препараты этой фармакологической группы обладают высокой эффективностью и хорошей переносимостью: никто из пациентов не выразил желания замены препарата. Кроме этого, пациенты, которые получали препараты АПГ, были более привержены к лечению, поскольку это однократное закапывание, что немаловажно для пациентов с глаукомой пожилого и старческого возраста. Наше исследование подтверждается данными и других исследователей, которые отметили увеличение приверженности лечению к концу 3-го месяца наблюдения, что связано со снижением количества инстилляций, отсутствием побочных эффектов после закапывания, хорошим самочувствием пациентов во время лечения, снижением материальных затрат на лечение, удобством закапывания [23-26].

У пациентов с развитой стадией в большинстве случаев (90,3%) удалось добиться снижения уровня ВГД до рекомендуемого уровня. Наблюдалось снижение офтальмотонуса на 27,6-34,5% от исходных

Таблица 3. Динамика уровня ВГД на фоне лечения аналогами простагландинов пациентов с ПОУГ на разных стадиях заболевания (Me, 95% ДИ, % снижения уровня ВГД от исходного уровня)

Table 3. IOP level dynamics during treatment with prostaglandin analogues in patients with different POAG stages (Me, 95% CI, % decrease in IOP level from baseline)

Сроки наблюдения Observation time	Начальная стадия Mild stage	Число глаз Number of eyes	Развитая стадия Moderate stage	Число глаз Number of eyes	Далеко зашедшая стадия Advanced stage	Число глаз Number of eyes
Исходный уровень ВГД Baseline level of IOP	29,0 (28,6-29,8)	38	29,0 (29,00-30,50)	93	31,0 (31,0-33,4)	28
Через 1 месяц терапии After 1 month of therapy	20,5* (19,9-21,1) (29,3%)	38	21,0* (19,9-21,5) (27,6%)	93	23,0 (22,7-23,9) (25,8%)	28
Через 3 мес. терапии After 3 months of therapy	20,0* (19,5-20,5) (31,0%)	38	20,0* (19,6-20,7) (31,0%)	93	22,0* (21,9-23,0) (29,0%)	28
Через 6 мес. терапии After 6 months of therapy	20,0* (19,4-20,4) (31,0%)	38	20,0* (19,2-20,2) (31,0%)	93	22,0* (20,7-22,1) (29,0%)	20
Через 12 мес. терапии After 12 months of therapy	20,0* (19,2-20,1) (31,0%)	38	19,0* (19,0-20,0) (34,5%)	84	22,0* (20,7-22,2) (29,0%)	18
Через 18 мес. терапии After 18 months of therapy	19,0* (19,12-20,0) (34,5%)	38	19,0* (19,0-20,0) (34,5%)	84	22,0* (21,1-22,9) (29,0%)	6
Через 24 мес. терапии After 24 months of therapy	19,0* (19,0-19,8) (34,5%)	38	19,0* (18,9-19,7) (34,5%)	84	22,0* (20,5-22,2) (29,0%)	6

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с исходным уровнем офтальмотонуса.

Note: * — $p < 0,05$, significance of differences compared to baseline ocular pressure.

значений. Тем не менее уровень ВГД в 24,7% случаев (на 23 глазах) находился на верхней границе рекомендуемой нормы. Коррекция гипотензивного режима проводилась только на 9 (9,7%) глазах: был назначен дополнительный гипотензивный препарат.

При далеко зашедшей стадии глаукомы препараты из группы АПГ не смогли достаточно снизить уровень ВГД — и в первый контрольный срок исследования он в 1,4 раза превышал рекомендуемый уровень. Коррекция гипотензивного режима отмечена лишь в контрольный срок исследования 3 месяца на 8 (28,6%) глазах. Во все последующие сроки исследования уровень ВГД превышал рекомендуемый, несмотря на коррекцию гипотензивного режима (по медиане он был равен 22,0 мм рт.ст.). К контрольному сроку 24 мес. на 6 глазах сохранялся гипотензивный режим в виде монотерапии АПГ. Терминальная стадия глаукомы была установлена на 5 глазах.

Таким образом, монотерапия АПГ оказалась эффективной на начальной стадии ПОУГ. Она обеспечила значимое снижение уровня офтальмотонуса, что позволило достигнуть стабилизации

процесса на весь исследуемый период. В развитой стадии, несмотря на значительное снижение офтальмотонуса, в 24,7% случаев уровень ВГД находился на верхней границе рекомендуемого диапазона, поэтому пациентам назначили дополнительный препарат другой фармакологической группы. У пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы монотерапия АПГ оказалась неэффективна. Это привело к прогрессированию заболевания на 5 глазах и переходу заболевания в терминальную стадию.

В табл. 4 представлена динамика уровня ВГД на фоне лечения комбинацией препаратов β -адреноблокаторов и АПГ пациентов с ПОУГ на разных стадиях заболевания. Комбинированная гипотензивная терапия при лечении глаукомы направлена на быстрое и значительное снижение уровня офтальмотонуса. Как правило, предпочтение отдают старту с максимальным медикаментозным режимом и с дальнейшим переходом к хирургическим методам лечения [17]. Авторы на примере показали, что при использовании комбинированного лечения (0,5% тимолола с препаратами простагландинового ряда) прогрессирование ПОУГ наблюдалось в 2 раза реже [27].

Таблица 4. Динамика уровня ВГД на фоне лечения комбинацией препаратов β -блокаторы и аналоги простагландинов пациентов с ПОУГ на разных стадиях заболевания (Me, 95% ДИ, % снижения уровня ВГД от исходного уровня)

Table 4. IOP level dynamics during treatment with a combination of drugs β -blockers and prostaglandin analogues in patients with different POAG stages (Me, 95% CI, % decrease in IOP level from baseline)

Сроки наблюдения Observation time	Начальная стадия Mild stage	Число глаз Number of eyes	Развитая стадия Moderate stage	Число глаз Number of eyes	Далеко зашедшая стадия Advanced stage	Число глаз Number of eyes
Исходный уровень ВГД Baseline level of IOP	29,0 (29,0-30,9)	16	29,0 (28,9-30,4)	74	31,0 (29,9-32,2)	46
Через 1 месяц терапии After 1 month of therapy	19,0* (18,7-20,5) (34,5%)	16	20,0* (19,3-20,1) (31,0%)	74	22,0* (22,0-22,7) (29,0%)	46
Через 3 мес. терапии After 3 months of therapy	19,0* (18,7-20,1) (34,5%)	16	20,0* (19,2-20,1) (31,0%)	74	22,0* (21,1-22,2) (29,0%)	46
Через 6 мес. терапии After 6 months of therapy	19,0* (18,6-20,0) (34,5%)	16	19,0* (18,9-19,8) (34,5%)	72	22,0* (20,8-22,1) (29,0%)	46
Через 12 мес. терапии After 12 months of therapy	18,0* (17,9-19,3) (37,9%)	16	19,0* (19,0-19,8) (34,5%)	71	21,0* (20,2-21,4) (32,3%)	34
Через 18 мес. терапии After 18 months of therapy	18,0* (17,8-19,1) (37,9%)	16	19,0* (19,0-19,8) (34,5%)	71	21,0* (20,1-21,1) (32,3%)	26
Через 24 мес. терапии After 24 months of therapy	18,0* (17,9-19,4) (37,9%)	16	19,0* (18,8-19,5) (34,5%)	71	21,0* (20,5-21,6) (32,3%)	26

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с исходным уровнем офтальмотонуса.

Note: * — $p < 0.05$, significance of differences compared to baseline ocular pressure.

Учитывая высокий исходный уровень офтальмотонуса, пациентам с начальной стадией заболевания на 16 глазах была назначена комбинация препаратов АПГ и ББ. В результате имело место снижение ВГД от 34,5 до 37,9%, что обеспечило достаточное снижение уровня ВГД и стабилизацию процесса на всем протяжении исследования. При развитой стадии заболевания комбинация АПГ и ББ обеспечила необходимое снижение уровня ВГД (на 31,0-34,5%). Считается, что фиксированные комбинации вследствие минимизации частоты инстилляций глазных капель и снижения количества консерванта позволяют оптимизировать режим применения и, соответственно, повысить приверженность пациента к лечению [28]. При назначении комбинации АПГ и ББ пациентам с далеко зашедшей стадией глаукомы наблюдалось снижение уровня офтальмотонуса на 29,0-32,3% (в разные сроки исследования), но этого оказалось недостаточно для получения рекомендуемого уровня ВГД во все контрольные сроки исследования. При этом смена

гипотензивного режима отмечена только через 6 месяцев на 12 глазах (из 46 глаз) и через 12 месяцев еще на 8 глазах. В остальных случаях (26 глаз) гипотензивный режим сохранялся и рекомендуемый уровень ВГД был превышен в 1,3 раза (медиана 21,0). В итоге через 24 месяца на 8 (17,4%) глазах диагностирована терминальная стадия.

Таким образом, назначение комбинации препаратов аналогов простагландинов и β -адреноблокаторов позволило добиться рекомендуемого уровня офтальмотонуса у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ. Для пациентов с далеко зашедшей стадией этого гипотензивного режима было недостаточно, уровень ВГД превышал рекомендуемый, что привело к утяжелению стадии.

В табл. 5 представлена динамика уровня ВГД на фоне лечения фиксированной комбинацией (ФК) препаратов β -адреноблокаторов и аналогов простагландинов (ББ + АПГ) пациентов с ПОУГ на разных стадиях заболевания. Этот гипотензивный режим получали пациенты с развитой и далеко зашедшей

Таблица 5. Динамика уровня ВГД на фоне лечения фиксированной комбинацией препаратов β -блокаторы и аналоги простагландинов пациентов с ПОУГ на разных стадиях заболевания (Me, 95%ДИ, % снижения уровня ВГД от исходного уровня)

Table 5. IOP level dynamics during treatment with a fixed combination of β -blockers and prostaglandin analogues in patients with different POAG stages (Me, 95% CI, % reduction in IOP from b-level)

Сроки наблюдения Observation time	Развитая стадия Moderate stage	Число глаз Number of eyes	Далеко зашедшая стадия Advanced stage	Число глаз Number of eyes
Исходный уровень ВГД Baseline level of IOP	30,0 (29,8-31,4)	84	31,0 (30,2-32,7)	24
Через 1 месяц терапии After 1 month of therapy	19,5* (18,9-20,0) (35,0%)	84	21,0* (20,2-21,2) (32,3%)	24
Через 3 мес. терапии After 3 months of therapy	18,5* (18,0-18,8) (38,3%)	84	21,0* (20,1-21,5) (32,3%)	24
Через 6 мес. терапии After 6 months of therapy	18,5* (18,0-18,8) (38,3%)	84	21,0* (19,7-21,0) (32,3%)	18
Через 12 мес. терапии After 12 months of therapy	18,5* (17,9-18,8) (38,3%)	78	21,0* (19,6-21,1) (32,3%)	16
Через 18 мес. терапии After 18 months of therapy	18,5* (17,8-18,6) (38,3%)	78	21,0* (18,9-21,1) (32,3%)	14
Через 24 мес. терапии After 24 months of therapy	18,5* (18,0-18,9) (38,3%)	78	21,0* (18,7-21,3) (32,3%)	14

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с исходным уровнем офтальмотонуса.

Note: * — $p < 0.05$, significance of differences compared to baseline ocular pressure.

стадиями глаукомы. Фиксированная комбинация АПГ и ББ снизила уровень ВГД у пациентов с развитой стадией (снижение на 35,0-38,3%) и обеспечила рекомендуемый уровень ВГД (медиана 18,5 мм рт.ст.). Достигнутый уровень офтальмотонуса соотносится с данными других исследователей при применении фиксированных комбинаций. Так, в исследовании О.А. Киселевой и А.М. Бессмертного гипотензивная эффективность при терапии комбинацией 0,005% латанопроста и 0,5% тимолола малеата у больных ПОУГ составила 30–35% [29]. При переводе больных на фиксированную комбинацию 0,004% травопроста и 0,5% тимолола малеата с применяемой ранее гипотензивной терапии (в т. ч. комбинированной) удалось добиться снижения ВГД в среднем на 9,7 мм рт.ст. (35,4%) [30].

Несмотря на значительное снижение уровня офтальмотонуса (до 32,3%) у пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы, рекомендуемых значений не удалось достигнуть на протяжении всего периода исследования. Коррекция гипотензивного режима начиналась через 3 месяца, но значения офтальмотонуса не снизились до рекомендуемого уровня (медиана 21,0 мм рт.ст.).

Таким образом, назначение фиксированной комбинации препаратов ББ и АПГ пациентам с развитой стадией заболевания позволило снизить ВГД до рекомендуемого уровня во все контрольные сроки исследования. При далеко зашедшей стадии эта схема гипотензивной терапии оказалась недостаточной для снижения офтальмотонуса до необходимого диапазона и для стабилизации глаукомного процесса: в 20,8% случаев наблюдалось прогрессирование заболевания.

По данным исследователей, несмотря на постоянный мониторинг ВГД, проведение адекватного лечения, своевременные диспансерные осмотры и реабилитационные мероприятия, у подавляющего большинства пациентов глаукома прогрессирует. В литературе приводятся данные об увеличении доли пациентов с далеко зашедшей стадией от 17,5 до 39,4% [27, 31, 32].

При сравнении уровня офтальмотонуса при использовании комбинации ББ и АПГ и их фиксированных форм установили, что при развитой стадии снижение ВГД на фиксированной комбинации ББ и АПГ было более выражено (на 38,3%, в отличие от нефиксированной комбинации этих

препаратов — 34,5%). В литературе неоднократно подчеркивалось, что фиксированные комбинации более предпочтительны, в том числе и в связи с удобством и улучшением качества жизни пациента [33]. Кроме этого, показано, что фиксированная комбинация позволяет повысить безопасность и эффективность медикаментозного лечения глаукомы за счет уникального взаимодополняющего действия ее компонентов [34, 35]. Авторами также подчеркивается, что фиксированная комбинация ББ и АП не оказывает побочного действия на системную и местную гемодинамику, в том числе у пациентов, склонных к ночной гипотонии [35].

Заключение

Мониторинг уровня офтальмотонуса в течение 24 месяцев при медикаментозном лечении больных ПОУГ установил, что у пациентов с начальной стадией глаукомы наиболее эффективны АПГ и комбинация ВВ + АПГ, монотерапия ББ была эффективна только в 50% случаев. У пациентов с развитой стадией наиболее эффективной была терапия

фиксированной комбинацией ББ и АП. У пациентов с далеко зашедшей стадией ни одна из этих фармакологических групп и их комбинаций не была достаточно эффективной и в 19,3% случаев заболевание перешло в более тяжелую стадию.

Несвоевременная коррекция терапии специалистами при диспансерном наблюдении за больными ПОУГ свидетельствует об актуальности проблемы «клинической инертности» [36]. Необходимо назначение препаратов (простамида, аналоги простагландинов), которые смогли бы обеспечить достаточное снижение уровня офтальмотонуса и способствовать длительной стабилизации заболевания. И монотерапия, рекомендуемая практикующим врачам-офтальмологам на старте терапии глаукомы [11], не всегда является безальтернативным вариантом на старте лечения ПОУГ, и нуждается в дополнительной детализации в зависимости от стадии процесса в клинических рекомендациях. Это позволит привести в соответствие мониторинг и своевременно назначать адекватную медикаментозную терапию для достижения и поддержания целевого внутриглазного давления.

Литература

1. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Хуснитдинов И.И., Мурова Л.Х. и др. Матюхина Е.Н. Динамика эпидемиологических показателей глаукомы в Республике Башкортостан за период 2010–2016 гг. *Клиническая офтальмология*. 2018; 4:163–167. doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-4-163-167
2. Макогон С.И., Макогон А.С. Особенности первичной и повторной инвалидности вследствие глаукомы у лиц старше трудоспособного возраста в Алтайском крае. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10(3):42–48. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-42-48
3. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Результаты мультицентровых исследований эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 3:4–7.
4. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. Руководство для практикующих врачей. Ред. Е.А. Егоров, В.Н. Алексеев, Ю.С. Астахов, В.В. Бржецкий, А.Ф. Бровкина и др.; под общ. ред. Е.А. Егорова. М.: Литтерра; 2004: 954 с.
5. Leske M.C., Heijl A., Hussein M., Bengtsson B. et al. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121:48–56.
6. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., Johnson C.A. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120: 701–713.
7. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L., Hussein M. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120:1268–1279.
8. Leske M.C., Heijl A., Hyman L. et al. Factors for progression and glaucoma treatment the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004; 15:102–106.
9. Егоров Е.А., Еричев В.П., Петров С.Ю., Онищенко А.Л. и др. Системные факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2018; 3:140–146. doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-140-145
10. Глаукома. Национальное руководство. Под ред. Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 824 с.
11. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 456.
12. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. М.; 2001: 120 с.
13. Казанова С.Ю., Страхов В.В. Анализ темпов прогрессирования глаукомного процесса при различных вариантах несоблюдения compliance лечения. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15(2):74–83.

References

1. Bikbov M.M., Babushkin A.E., Khusnitdinov I.I., Murova L.Kh. et al. Dynamics of epidemiological indicators of glaucoma in the Republic of Bashkortostan for the period 2010–2016. *Clinical Ophthalmology*. 2018; 4:163–167. (In Russ.). doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-4-163-167
2. Makogon S.I., Makogon A.S. Primary and recurrent glaucoma-induced disability in senior working-age population in the Altai territory. *Russian Ophthalmological Journal*. 2017; 10(3):42–48. (In Russ.) doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-42-48
3. Neroyev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The results of multicenter studies of epidemiological characteristics of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian Ophthalmological J.* 2013; 3:4–7. (In Russ.).
4. Racional'naya farmakoterapiya v oftalmologii [Rational pharmacotherapy in ophthalmology. A Guide for Practitioners] Ed. By E.A. Egorov, V.N. Alekseev, Yu.S. Astakhov, V.V. Brzhesky, A.F. Brovkina et al., under total ed. E.A. Yegorova. Moscow: Litterra; 2004: 954 p. (In Russ.).
5. Leske M.C., Heijl A., Hussein M., Bengtsson B. et al. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121:48–56.
6. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., Johnson C.A. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120: 701–713.
7. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L., Hussein M. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120:1268–1279.
8. Leske M.C., Heijl A., Hyman L. et al. Factors for progression and glaucoma treatment the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004; 15:102–106.
9. Egorov E.A., Eriчев V.P., Onishchenko A.L. et al. Systemic risk factors for developing of primary open-angle glaucoma. *Clinical ophthalmology*. 2018; 3:140–146. doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-140-145
10. Glaucoma. National leadership. Ed. by E.A. Egorov. Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 824 p. (In Russ.).
11. Nacional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyushchih vrachej [National glaucoma guidelines for practitioners]. Ed. by E.A. Egorov, Yu.S. Astakhov, V.P. Eriчев. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 456. (In Russ.).
12. Egorov E.A., Alekseev V.N., Martynova E.B. Patogeneticheskie aspekty lecheniya pervichnoj otkrytougol'noj glaukomy. [Pathogenetic aspects of the treatment of primary open-angle glaucoma]. Moscow; 2001. 120 p. (In Russ.).
13. Kazanova S.Y., Strakhov V.V. Analysis of glaucoma process progression rates depending on various treatment non-compliance scenarios. *National Journal glaucoma*. 2016; 15(2):74–83. (In Russ.).

14. Gordon M.O., Torri V., Miglior S. et al. Ocular Hypertension Treatment Study Group; European Glaucoma Prevention Study Group. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2007; 114(1):10-19.
15. Макогон С.И., Онищенко А.Л., Яценко Л.Л., Карманова О.А. Стартовая терапия в лечении впервые выявленной первичной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(2):28-37. doi: 10.25700/NJG.2018.02.04
16. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Мурова Л.Х., Матюхина Е.Н. Результаты диспансерного наблюдения и поликлинического этапа лечения больных первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома*. 2012; 4:31-35.
17. Нагорнова З.М., Селезнев А.В., Завадский П.Ч., Куроедов А.В. Закономерности выбора режимов гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы в условиях реальной клинической практики. *Клиническая офтальмология*. 2018; 3: 116-123. doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-116-123
18. Панова И.Е., Удалова Л.А., Резницкая О.В. Эпидемиологические характеристики и особенности диспансерного ведения больных ПОУГ в г. Челябинске. В Российский общенациональный офтальмологический форум: сб. науч. тр. М., 2012(1): 95-98.
19. Бабушкин А.Э., Матюхина Е.Н. О дестабилизации первичной открытоугольной глаукомы на фоне длительной моно- и комбинированной гипотензивной терапии. Восток-Запад. 2013; 173.
20. Егоров Е.А., Егоров А.Е. Бета-блокаторы в лечении глаукомы. Назад в будущее (литературный обзор). *Клиническая офтальмология*. 2013; 3:92.
21. Мяконькая О.С., Балалин С.В. Эффективность простагландинов в лечении больных с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы. *Новости глаукомы*. 2017; 1(41):73-74.
22. Алексеев В.Н., Левко М.А., Аль-Гифари Муса А.М. Сравнение эффективности применения Ксалатана, Траватана и Тафлупроста при лечении первичной глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2008; 9(3):108-110.
23. Джуматаева З.А. Аналоги простагландинов в лечении глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2016; 4(132):62-67. doi: 10.17116/oftalma2016132462-67
24. Балалин С.В., Фокин В.П. Применение травопроста в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2015; 12(187):13-19.
25. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Аналоги простагландинов: прошлое, настоящее и будущее. *Офтальмологические ведомости*. 2017; 1(10):40-52.
26. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г., Шатских С.В. и др. Дифференциальный подход к лечению пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2017; 16(3):12-17.
27. Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И., Матюхина Е.Н. Мониторинг прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы на фоне моно- и комбинированной гипотензивной терапии. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2015; 12(187):10-12.
28. Куроедов А.В., Нагорнова З.М., Тибиева З.У., Криницына Е.А., Сергеева В.М. Аддитивная и комбинированная терапия глаукомы: принципы и практика. *Российский офтальмологический журнал*. 2018; 11(2):71-81. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-71-81
29. Киселева О.А., Бессмертный А.М. Отечественный опыт применения фиксированной комбинации латанопроста и тимолола малеата при первичной открытоугольной глаукоме. *Клиническая офтальмология*. 2015; 3:149-150.
30. Бабушкин А.Э., Гумерова Е.И., Оренбуркина О.И. и др. Первый опыт применения дуотрава в лечении первичной открытоугольной глаукомы. Восток-Запад. 2011:161.
31. Каныков В.Н., Чеснокова Е.Ф., Воронина А.Е. Структура впервые выявленной глаукомы по анализу диспансерного наблюдения в г. Оренбурге. *Вестник ОГУ*. 2011; 14(133):168-170.
32. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г., Шатских С.В. Персонифицированный подход к ведению пациентов с глаукомой продвинутой стадии. Выбор стратегических направлений антиглаукомной работы в Тюменской области. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15(4):42-53.
33. Наumenko В.И. Некоторые аспекты современной диагностики первичной глаукомы и ее терапия фиксированной комбинацией латанопроста и тимолола. *Медицинские новости*. 2013; 5:23-24.
34. Золотарев А.В., Карлова Е.В. О механизме действия фиксированной комбинации латанопроста и тимолола. *Офтальмологические ведомости*. 2011; 4(2):71-75.
35. Астахов Ю.С., Гозиев С.Д., Шихалиев Д.Р. Влияние нефиксированной и фиксированной комбинации 0,5% тимолола и 0,005% латанопроста на местную и системную гемодинамику при лечении пациентов с ПОУГ. *Офтальмологические ведомости*. 2009; 2(1):12-16.
36. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Полунина Е.Г., Захарова А.В. Проблема врачебной инертности в практике офтальмолога. *Офтальмология*. 2015; 3:83-87.
14. Gordon M.O., Torri V., Miglior S. et al. Ocular Hypertension Treatment Study Group; European Glaucoma Prevention Study Group. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2007; 114(1):10-19.
15. Makogon S.I., Onishchenko A.L., Yatsenko L.L., Karmanova O.A. Efficacy of first-choice therapy in the treatment of newly diagnosed primary glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2018; 17(2):28-37. doi: 10.25700/NJG.2018.02.04
16. Bikbov M.M., Babushkin A.E., Murova L.Kh., Matyukhina E.N. The results of follow-up and polyclinic treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma*. 2012; 4:31-35. (In Russ.).
17. Nagornova Z.M., Seleznev A.V., Zavatsky P.Ch., Kuroedov A.V. Patterns of choice of hypotensive treatment regimens of primary open-angle glaucoma in real clinical practice. *Clinical Ophthalmology*. 2018; 3:116-123. (In Russ.). doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-116-123
18. Panova I.E., Udalova L.A., Reznitskaya O.V. Epidemiological characteristics and characteristics of regular dispensary injection of patients with POAG in the city of Chelyabinsk. V Russian National Ophthalmologic Forum: collection of scientific papers. Moscow; 2012(1): 95-98. (In Russ.).
19. Babushkin A.E., Matyukhina E.N. On the destabilization of primary open-angle glaucoma against the background of long-term mono- and combination hypotensive therapy. East-West. 2013: 173. (In Russ.).
20. Yegorov E.A., Egorov A.E. Beta-blockers in the treatment of glaucoma. Back to the future (literary review). *Clinical Ophthalmology*. 2013; 3:92. (In Russ.).
21. Myakonkaya O.S., Balalin S.V. The effectiveness of prostaglandins in the treatment of patients with the mild stage of primary open-angle glaucoma. *News of glaucoma*. 2017; 1(41):73-74. (In Russ.).
22. Alekseev V.N., Levko M.A., Al-Gifari Musa A.M. Comparison of the effectiveness of Xalatan, Travatan and Tafluprost in the treatment of primary glaucoma. *Clinical Ophthalmology*. 2008; 9(3):108-110. (In Russ.).
23. Dzhumataeva Z.A. Analogs of prostaglandins in the treatment of glaucoma. *Bulletin of Ophthalmology*. 2016; 4(132):62-67. (In Russ.). doi: 10.17116 / oftalma2016132462-67
24. Balalin S.V., Fokin V.P. The use of travoprost in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Bulletin of the Orenburg State University*. 2015; 12(187): 13-19. (In Russ.).
25. Astakhov Yu.S., Nechiporenko P.A. Analogs of prostaglandins: past, present and future. *Ophthalmologic statements*. 2017; 1(10):40-52. (In Russ.).
26. Malishevskaya T.N., Dolgova I.G., Shatskikh S.V. et al. Differential approach to primary open-angle glaucoma treatment. *National Journal glaucoma*. 2017; 16(3):12-17. (In Russ.).
27. Babushkin A.E., Orenburskaya O.I., Matyukhina E.N. Monitoring the progression of primary open-angle glaucoma on the background of mono- and combination anti-hypertensive therapy. *Bulletin of the Orenburg State University* 2015; 12(187):10-12. (In Russ.).
28. Kuroyedov A.V., Nagornova Z.M., Tibieva Z.U., Krinitsyna E.A., Sergeeva V.M. Additive and combined glaucoma therapy: principles and practice. *Russian ophthalmological journal*. 2018; 11(2):71-81. (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-71-81
29. Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. Domestic experience of using a fixed combination of latanoprost and timolol maleate in primary open-angle glaucoma. *Clinical Ophthalmology*. 2015; 3:149-150. (In Russ.).
30. Babushkin A.E., Gumerova E.I., Orenburskaya O.I. et al. The first experience of using duotrav in the treatment of primary open-angle glaucoma. East-West. 2011:161. (In Russ.).
31. Kanyukov V.N., Chesnokova E.F., Voronina A.E. The structure of newly diagnosed glaucoma according to the analysis of dispensary observation in Orenburg. *Bulletin of OGU*. 2011; 14(133):168-170. (In Russ.).
32. Malishevskaya T.N., Dolgova I.G., Shatskikh S.V. Personalized approach to the management of patients with Moderate stages of glaucoma. Strategic directions of improving medical care quality for glaucoma patients of the Tyumen region. *National Journal glaucoma*. 2016; 15(4):42-53. (In Russ.).
33. Naumenko V.I. Some aspects of modern diagnostics of primary glaucoma and its therapy with a fixed combination of latanoprost and timolol. *Medical news*. 2013; 5:23-24. (In Russ.).
34. Zolotarev A.V., Karlova E.V. On the mechanism of action of a fixed combination of latanoprost and timolol. *Ophthalmological statements*. 2011; 4(2):71-75. (In Russ.).
35. Astakhov Yu.S., Goziev S.D., Shikhaliyev D.R. Influence of non-fixed and fixed combination of 0.5% timolol and 0.005% latanoprost on local and systemic hemodynamics in the treatment of patients with POAG. *Ophthalmological statements*. 2009; 2(1):12-16. (In Russ.).
36. Onishchenko A.L., Kolbasko A.V., Polunina E.G., Zakharova A.V. The problem of medical inertness in the practice of an ophthalmologist. *Ophthalmology*. 2015; 3:83-87. (In Russ.).

Поступила / Received / 21.01.2019