

Влияние медикаментозной коррекции соматической патологии на уровень внутриглазного давления при глаукоме у пациентов пожилого и старческого возраста

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;

Малахова Н.И., врач-терапевт⁴.

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;

⁴ФКУЗ «МСЧ МВД России по Алтайскому краю», 656056, Российская Федерация, Барнаул, ул. Анатолия, 66.

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

Для цитирования: Макогон С.И., Онищенко А.Л., Макогон А.С., Малахова Н.И. Влияние медикаментозной коррекции соматической патологии на уровень внутриглазного давления при глаукоме у пациентов пожилого и старческого возраста. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(2):60-69.

Резюме

ЦЕЛЬ. Анализ влияния соматической патологии и ее коррекции на уровень внутриглазного давления при глаукоме у пациентов пожилого и старческого возраста.

МЕТОДЫ. В исследование были включены 256 пациентов (78 (30,5%) мужчин, 178 (69,5%) женщин; 512 глаз) с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) I-III стадий. Средний возраст всех пациентов составил 64,7±1,97 года. Протокол исследования объединил следующие показатели: возраст, анамнез (сопутствующая соматическая патология и ее коррекция), стадии заболевания, уровень офтальмотонуса (исходный, через 2 недели, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и через год после начала гипотензивной терапии), гипотензивный медикаментозный режим и его изменения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Больные ПОУГ в 93,8% случаев имели сопутствующие соматические заболевания. Патология со стороны сердечно-сосудистой системы зарегистрирована у 232 (90,6%) пациентов, из них 188 (72,9%) человек получили комбинацию лекарственных средств для лечения соматических заболеваний, остальные находились на монотерапии (70 человек, 27,1%), которая преимущественно была представлена и-АПФ (41,4%) и БРА (32,9% из всей моно-

терапии). Для лечения глаукомы препаратами первого выбора были β-адреноблокаторы (75,4%). Аналоги простагландинов (АПГ) назначались в 17,8% случаев. Пациенты, находящиеся на гипотензивном режиме в виде монотерапии β-адреноблокаторами, в 57,8% случаев сохранили этот режим спустя 1 год после назначения. Надо отметить, что снижение ВГД оказалось более значительным, чем заявлено в инструкции к препаратам. При этом системно для коррекции сердечно-сосудистой патологии пациенты получали монотерапию и-АПФ или БРА в 18,4% случаев. В 33,3% случаев отмечено сочетание БАБ с ТД, БРА, АК. В 17,2% случаев пациенты получали антиагреганты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Вопрос взаимодействия лекарственных препаратов, применяемых для лечения глаукомы и других заболеваний, является актуальным в течение всей жизни пациента для достижения стабилизации глаукомного процесса, исключения или уменьшения побочных действий лекарственных средств и повышения приверженности к назначенной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: соматические заболевания, глаукома, взаимосвязь коррекции глаукомы и соматических заболеваний.

Для контактов:

Макогон Светлана Ивановна, vvk_msi@mail.ru

ENGLISH

The effect of somatic pathology medical correction on the level of intraocular pressure in elderly and senile glaucoma patients

МАКОГОН С.И., Ph.D., Associate Professor, Head of Ophthalmology course^{1,3};

ОНИШЧЕНКО А.Л., Med.Sc.D., Professor, Deputy Director for Research²;

МАКОГОН А.С., Ph.D., Associate Professor, Deputy Chief physician for outpatient work^{1,3};

МАЛАХОВА Н.И., physician therapist⁴.

¹Altai Regional Ophthalmological Hospital, 8 ul. Sovetskaya, Barnaul, Altai Region, Russian Federation, 656002;

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

⁴Medical Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russian Federation for Altai Region, 66 Anatoliya str., Barnaul, Russian Federation, 656038.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Makogon S.I., Onishchenko A.L., Makogon A.S., Malakhova N.I. The effect of somatic pathology medical correction on the level of intraocular pressure in elderly and senile glaucoma patients. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(2):60-69.

Abstract

PURPOSE: Analysis of somatic pathology and its correction according to the intraocular pressure (IOP) level in elderly and senile patients with glaucoma.

METHODS: The study included 256 patients (512 eyes) with newly diagnosed POAG stage I-III, 78 (30.5%) men and 178 (69.5%) women. The average patient age was 64.7±1.97 years. The study protocol combined the following indicators: age, anamnesis (concomitant somatic pathology and its correction), stages of the disease, IOP level at baseline, 2 weeks, 1 month, 3 months, 6 months and a year after the start of hypotensive therapy, hypotensive drug regimen and its changes.

RESULTS: Patients with POAG in 93.8% of cases had concomitant somatic diseases. Cardiovascular pathology was registered in 232 (90.6%) patients. The majority of patients received combination therapy (188 people, 72.9%), the remaining patients received monotherapy (70 people, 27.1%), which was mainly represented by i-ACE (41.4%) and ARB (32.9% of all monotherapy). For the treatment of

glaucoma, β -blockers (75.4%) were the first choice drugs. Prostaglandin analogs (PA) were administered in 17.8% of cases. Patients with β -blockers monotherapy in 57.8% of cases retained this regimen a year after administration. It should be noted that the level of IOP reduction was more prominently than stated in the instructions of the drugs. At the same time, for the correction of cardiovascular pathology, monotherapy in the form of i-ACE and ARB was received in 18.4% of cases. In 33.3% of cases, patients received a combination of BAB with TD, ARB, AK. In 17.2% of cases, patients received antiplatelet agents.

CONCLUSION: The question of the interaction of drugs for glaucoma and other diseases treatment is relevant throughout the patient's life to achieve stabilization of the glaucomatous process, eliminate or reduce their side effects and increase adherence to the prescribed therapy.

KEYWORDS: somatic diseases, glaucoma, correlation of glaucoma correction and somatic diseases.

В современном обществе наблюдается увеличение числа лиц пожилого и старческого возраста. В связи с этим вопросы профилактики возрастной патологии становятся приоритетной задачей [1-3]. Тенденция демографического старения населения наблюдается почти во всех регионах мира [4-6]. Согласно официальным прогнозам, доля лиц пенсионного возраста от общей численности населения увеличится до 27,4% в 2025 г. и до 29,0% в 2035 г. [7].

Распространенность первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) увеличивается с возрастом. По данным некоторых авторов, если в 40-45 и 50-60 лет глаукомой страдает 0,1% и 1,5-2,0% населения соответственно, то в 75 лет и старше — около 10% [8]. Ежегодно вновь заболевает 1 человек из 1000, число больных с возрастом увеличивается и достигает в группе старше 80 лет 14% [9].

Для лиц пожилого и старческого возраста характерны соматические хронические заболевания,

которые могут являться фактором риска в развитии глаукомных изменений. M. Pache и J. Flammer в своей работе указывали на важную роль комплексной оценки не только состояния органа зрения, но и здоровья человека в целом [10].

Известно, что даже при стойкой нормализации офтальмотонуса не у всех пациентов с ПОУГ наблюдается стабилизация глаукомного процесса. В связи с этим большое внимание уделяется коморбидной патологии, в частности сердечно-сосудистым заболеваниям, колебаниям артериального давления (АД), особенно на фоне приема гипотензивных препаратов, и вызываемой ими выраженной гипотонии [11]. M.C. Leske et al. (2003, 2008), Z. He et al. (2011), H.J. Chung et al. (2015) выявили, что суточная вариабельность АД оказывает влияние на глазное кровообращение и, следовательно, может усиливать прогрессирование глаукоматозного процесса [12-15]. По мнению А.П. Нестерова, увеличивается количество больных глаукомой среди контингента лиц, страдающих гипертонической болезнью [16]. Прямою математическую зависимость между показателями внутриглазного и артериального давления выявили Э.В. Хадикова и Т.Е. Егорова (2004), С.В. Балалин (2014) [17, 18]. По мнению других авторов, системная гипотония рассматривается как одна из причин прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН), в частности, при глаукоме нормального давления [19, 20]. Кроме этого, при низком артериальном давлении, даже на фоне компенсированного офтальмотонуса, сосудистая сеть, питающая сетчатку и зрительный нерв, может подвергаться большей компрессии, что усугубляет имеющуюся ишемию тканей [21, 22]. M.C. Leske et al. в своем исследовании отметили, что пониженное и систолическое, и диастолическое давление ассоциировано с ПОУГ [23]. Особенно повышен риск прогрессирования глаукомы при отсутствии компенсации данных состояний [24].

По мнению А.Л. Онищенко с соавт., первичная глаукома статистически значимо связана со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта мозга, ишемической болезни сердца). Авторами установлено, что первичная глаукома является предиктором развития сосудистых катастроф — инсульта головного мозга или инфаркта миокарда [25].

Ряд авторов изучали влияние сниженного зрения у пациентов с возрастной патологией (возрастная макулярная дегенерация, катаракта, глаукома) на уровень смертности [26, 27]. Анализ данных показал увеличение смертности пациентов с глаукомой по сравнению с пациентами, у которых глаукомы не было. Так, 70-летний пациент с глаукомой имел удвоенный риск смерти по сравнению с его ровесником без глаукомы. При этом повышенную смертность авторы связывают с системными заболеваниями, а также с самой болезнью при лечении [28].

Это требует индивидуального подхода к принятию решения о доминирующем диагнозе и рациональной терапии с привлечением различных специалистов [29, 30]. Необходима согласованная работа офтальмологической и терапевтической служб с учетом особенностей течения и влияния этих заболеваний друг на друга.

Цель исследования — проведение анализа влияния соматической патологии и ее коррекции на уровень внутриглазного давления (ВГД) при глаукоме у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Работа выполнялась в период 2016-2018 гг. на базе Алтайской краевой офтальмологической больницы. В исследование были включены 256 пациентов (78 (30,5%) мужчин, 178 (69,5%) женщин; 512 глаз) с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) I-III стадий. Средний возраст всех пациентов составил $64,7 \pm 1,97$ года; у мужчин — $67,6 \pm 3,28$, у женщин — $63,4 \pm 2,36$ года. Протокол исследования объединил следующие показатели: возраст, анамнез (сопутствующая соматическая патология и ее коррекция), стадии заболевания, уровень офтальмотонуса (исходный, через 2 недели, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и через 1 год после начала гипотензивной терапии), гипотензивный медикаментозный режим и его изменения.

Методы статистического анализа. Обработка полученных данных проводилась одним исследователем с использованием программы Microsoft Excel. Приводимые параметры, имеющие нормальное распределение, были представлены в формате: $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение среднего значения. За уровень достоверности была принята вероятность различия 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Больные ПОУГ в 93,8% случаев имели сопутствующие соматические заболевания. Соматические заболевания не выявлены лишь у 5 (6,2%) пациентов. Патология со стороны сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертония, артериальная гипотензия, ишемическая болезнь сердца, различные нарушения ритма) зарегистрирована у 232 (90,6%) пациентов. Заболевания дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) диагностированы у 38 (14,8%) пациентов; патология нервной системы (дисциркуляторная энцефалопатия, состояния после нарушения мозгового кровообращения, остеохондроз различных отделов позвоночника) зафиксирована у 32 (12,5%) пациентов; сахарный диабет 2 типа — у 12 (4,7%) больных; заболевания пищеварительной системы (хронический гастрит,

Таблица 1. Распределение гипотензивных препаратов для коррекции соматической патологии у пациентов с ПОУГ (абс., %)

Table 1. Distribution of antihypertensive drugs for the correction of somatic pathology in patients with POAG (abs., %)

Препараты <i>Preparations</i>	Стадия заболевания <i>The stage of the disease</i>			Всего <i>Total</i>
	начальная стадия на обоих глазах <i>mild stage on both eyes</i>	начальная и развитая стадии <i>mild and moderate stages</i>	начальная и далеко зашедшая стадии <i>mild and advanced stage</i>	
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) <i>Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors)</i>	6 (33,3)	11 (7,1)	12 (14,3)	29 (11,2)
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) <i>Receptor blockers Angiotensin II (ARBs)</i>	4 (22,2)	13 (8,3)	6 (7,1)	23 (8,9)
Антагонисты кальция (АК) <i>Calcium antagonists (AK)</i>	–	7 (4,5)	3 (3,6)	10 (3,9)
β-адреноблокаторы (БАБ) <i>β-blockers (BAB)</i>	–	5 (3,2)	3 (3,6)	8 (3,1)
Тиазидовые диуретики (ТД)+БАБ <i>Thiazide diuretics (TD)+BAB</i>	–	12 (7,7)	7 (8,3)	19 (7,4)
иАПФ+БАБ / iACE+BAB	3 (16,7)	8 (5,1)	6 (7,1)	17 (6,6)
иАПФ+ТД / iACE+TD	2 (11,1)	19 (12,2)	12 (14,3)	33 (12,8)
БРА+БАБ / BRA+BAB	2 (11,1)	3 (5,4)	2 (2,4)	7 (2,7)
БАБ+АК / BAB+AK	–	19 (12,2)	9 (10,7)	28 (10,9)
иАПФ+АК / iACE+AK	–	23 (14,7)	13 (15,5)	36 (14,0)
БРА+ТД / BRA+TD	1 (5,6)	9 (5,8)	7 (8,3)	17 (6,6)
иАПФ+АК+ТД+БАБ / iACE+AK+TD+BAB	–	10 (6,4)	2 (2,4)	12 (4,7)
БРА+ТД+БАБ / BRA+TD+BAB	–	9 (5,8)	2 (2,4)	11 (4,3)
БРА+ТД+АК / BRA+TD+AK	–	6 (3,9)	–	6 (3,1)
Итого / <i>Subtotal</i>	18	154	84	256 (100)

язвенная болезнь желудка в анамнезе, колит) — у 16 (6,3%); нарушения функции щитовидной железы (тиреотоксикоз, гипотиреоз, эутиреоидный зоб, тиреоидит) отмечены у 15 (5,9%) человек; патология опорно-двигательного аппарата (остеоартрозы суставов, полиартриты) — у 13 (5,1%) больных.

При этом одна сопутствующая соматическая патология зафиксирована в 10,5% случаев (27 пациентов), две — в 20,3% случаев (52 человека), три — в 28,9% (74 пациента), четыре — в 27,7% (71 пациент), пять и более — в 12,5% случаев (32 пациента).

Наличие коморбидности следует учитывать при выборе алгоритма и схемы лечения у пациента с глаукомой. Необходимо помнить, что коморбидность неизбежно приводит к полипрагмазии,

то есть одновременному назначению большого количества лекарственных препаратов, что может усложнить контроль над эффективностью терапии, увеличить материальные затраты пациентов, снизить их приверженность к лечению [31]. Кроме того, полипрагмазия, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, способствует резкому возрастанию вероятности развития местных и системных нежелательных побочных эффектов лекарственной терапии. Эти побочные эффекты не всегда принимаются врачами во внимание, поскольку рассматриваются как проявление одного из факторов коморбидности, и влекут за собой назначение еще большего количества лекарственных средств [29].

Таблица 2. Выбор первого медикаментозного гипотензивного режима при впервые выявленной ПОУГ (абс., %)

Table 2. Selection of the first drug-induced hypotensive regimen in the first identified POAG (abs., %)

Препараты Preparations	Стадия заболевания The stage of the disease			Всего Total
	начальная стадия на обоих глазах mild stage on both eyes (n=36)	начальная и развитая стадии mild and moderate stages (n=154)	начальная и далеко зашедшая стадии mild and advanced stage (n=84)	
β-адреноблокаторы неселективные (БАБн) β-blockers nonselective (BABn)	20 (55,6)	106 (68,8)	28 (33,3)	154 (56,3)
β-адреноблокаторы селективные (БАБс) β-blockers selective (BABs)	10 (27,8)	24 (15,6)	20 (25)	54 (19,5)
Аналоги простагландинов (АПГ) Analogues of prostaglandins (APG)	4 (11,1)	17 (11,0)	27 (32,1)	48 (17,9)
Ингибиторы карбоангидразы (ИКА) Carbonic anhydrase inhibitors (ICA)	2 (5,6)	5 (3,2)	5 (4,8)	12 (3,9)
БАБ+ИКА / ВВ+ICA	0	2 (1,3)	4 (4,8)	6 (2,3)
Итого / Subtotal	36	154	84	274

Практически для всех препаратов, назначаемых для лечения глаукомы, описаны возможные неблагоприятные побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы. Это обусловлено особенностью введения препаратов, при котором отсутствует эффект первого прохождения через печень [32]. Для минимизации побочных реакций предложен метод пальцевой обструкции слезного канала после введения препарата [33].

Для коррекции соматической сердечно-сосудистой патологии пациенты с ПОУГ системно получали следующие группы препаратов, представленные в табл. 1: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА, или сартаны), тиазидовые диуретики (ТД), β-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), антиагреганты и др.

Большинство пациентов получали комбинированную терапию (188 человек, 72,9%), остальные — монотерапию (70 человек, 27,1%), которая преимущественно была представлена иАПФ или БРА (41,4% и 32,9% соответственно из всей монотерапии).

Мы проанализировали выбор первого медикаментозного гипотензивного препарата при лечении ПОУГ. В исследование были включены пациенты, у которых на одном или двух глазах была начальная стадия заболевания. Препаратами первого выбора были β-адреноблокаторы (75,4%): неселективные (БАБн) — 55,8%, селективные (БАБс) — 19,6%. Аналоги простагландинов (АПГ) назначались в 17,8% случаев (табл. 2).

У 18 пациентов начальная стадия ПОУГ была зафиксирована на обоих глазах, у 154 пациентов начальная стадия сочеталась с развитой стадией на другом глазу и у 84 пациентов — с далеко зашедшей стадией. Всего 512 глаз.

Согласно Клиническим рекомендациям, рекомендуемый уровень офтальмотонуса (Pt) для начальной стадии ПОУГ составляет 22-24 мм рт.ст. [34]. Мы провели анализ уровня и динамики офтальмотонуса в различные контрольные сроки на фоне часто назначаемого гипотензивного режима (табл. 3). Уровень исходного офтальмотонуса при назначении гипотензивной терапии различными препаратами пациентам на глазах с начальной стадией ПОУГ не имел значимых различий ($p > 0,05$).

Рассмотрим изменение уровня офтальмотонуса на монотерапии неселективными β-адреноблокаторами. Уровень ВГД через 2 недели, 1 и 3 месяца после начала терапии неселективными β-адреноблокаторами (БАБн) снизился на 26,2, 22,1 и 25,8% соответственно. Среднее ВГД во все контрольные сроки исследования соответствовало рекомендуемому уровню офтальмотонуса. В 44,8% (69 глаз) случаев через 1 месяц после начала медикаментозного лечения и в 34,4% (53 глаза) через 3 месяца — уровень ВГД был зафиксирован на верхней границе рекомендуемого ВГД и выше. Изменение гипотензивного режима отмечено через 3 месяца на 38 глазах (24,7%): в 47,4% (18 глаз) случаев к имеющемуся режиму БАБн добавлены АПГ; в 21,1% (8 глаз) добавлены ИКА (ингибиторы карбоангидразы), в 31,6% (12 глаз) случаев переведены на АПГ.

Таблица 3. Значения ВГД на фоне различной стартовой терапии у пациентов при начальной стадии ПОУГ, $M \pm \sigma$, мм рт.ст.Table 3. Values of IOP on the background of different starting therapy in patients with the mild stage of POAG, $M \pm \sigma$, mmHg

Показатели <i>Indicators</i>	Монотерапия БАБн <i>Monotherapy BAVn</i>		Монотерапия БАБс <i>Monotherapy BAVs</i>		Монотерапия АПГ <i>Monotherapy APG</i>	
	ВГД (% снижения от исходного уровня) IOP (% reduction from baseline)	п, число глаз <i>n, number of eyes</i>	ВГД (% снижения от исходного уровня) IOP (% reduction from baseline)	п, число глаз <i>n, number of eyes</i>	ВГД (% снижения от исходного уровня) IOP (% reduction from baseline)	п, число глаз <i>n, number of eyes</i>
Исходный уровень ВГД <i>Baseline level of IOP</i>	29,2±0,74	154	28,4±1,01	54	29,2±1,21	48
Через 2 недели терапии <i>After 2 weeks of therapy</i>	21,5±0,86 (26,2)	154	22,0±0,68 (22,5)	54	20,2±0,42 (30,8)	48
Через 1 мес. терапии <i>After 1 month of therapy</i>	22,1±0,85 (24)	154	21,4±0,62 (24,6)	54	19,7±0,45 (32,5)	48
Через 3 мес. терапии <i>After 3 months of therapy</i>	21,8±0,85 (25,8)	154	20,4±0,41 (28)	54	19,3±0,69 (33,9)	48
Через 6 мес. терапии <i>After 6 months of therapy</i>	21,1±1,01 (26,7)	116	20,9±0,44 (26,3)	54	19,0±0,30 (34,9)	48
Через 12 мес. терапии <i>After 12 months of therapy</i>	21,3±1,05 (27,1)	105	20,4±1,04 (28,2)	42	18,1±0,58 (38,0)	48

Через 6 месяцев под наблюдением было 116 глаз на гипотензивном режиме БАБн. В среднем уровень офтальмотонуса соответствовал рекомендуемому «давлению цели» ($21,1 \pm 1,01$ мм рт.ст.). Но на 53 (45,7%) глазах ВГД превышало целевой уровень. Медикаментозный режим был изменен на 11 (20,8%) глазах: 63,4% (7 глаз) — переведены на АПГ, в 36,4% (4 глаза) случаях рекомендовано оперативное лечение.

К контрольному исследованию через 12 месяцев на 105 глазах сохранялась монотерапия БАБн. В среднем уровень офтальмотонуса ($21,3 \pm 1,05$) соответствовал целевому, но на 16 (15,2%) глазах превышал верхнюю границу рекомендуемой нормы. Медикаментозный гипотензивный режим на этих глазах был изменен: в 43,8% случаев добавлены АПГ, в 31,3% случаев пациенты переведены на АПГ, рекомендовано оперативное вмешательство на 4 (25%) глазах.

Таким образом, через 12 месяцев от начала лечения на 89 (57,8%) глазах сохранилась монотерапия неселективными β -адреноблокаторами, в 42,2% случаев (65 глаз) гипотензивный режим изменен с БАБн на другой гипотензивный режим (87,7%) и оперативное вмешательство рекомендовано в 12,3% случаев. В 7,8% случаев (12 глаз) наблюдалось прогрессирование глаукомного процесса (переход в развитую стадию).

Рассмотрим изменение уровня офтальмотонуса на монотерапии селективными β -адреноблокаторами (БАБс). Несмотря на достаточный уровень снижения офтальмотонуса, в контрольные сроки исследования наблюдалось превышение уровня ВГД, по сравнению с рекомендуемым для этой стадии заболевания «давлением цели»: через 2 недели после начала терапии — в 57,4% случаев (31 глаз), через 1 месяц — в 53,7% (29 глаз), через 3 месяца — в 29,6% (16 глаз), через 6 месяцев — в 35,2% (19 глаз), через 12 месяцев — в 18,5% (10 глаз). Изменения гипотензивного режима проведены через 6 месяцев на 12 глазах (в 33,3% добавлены АПГ, в 66,6% случаев переведены на АПГ). Через 12 месяцев средний уровень ВГД соответствовал рекомендуемому уровню ($20,4 \pm 1,04$ мм рт.ст.), но на 7 глазах уровень офтальмотонуса превышал рекомендуемый и гипотензивный режим (селективные β -адреноблокаторы) был изменен на монотерапию АПГ. Таким образом, через 12 месяцев гипотензивный режим в 35,2% случаев (19 глаз) был изменен с монотерапии селективными β -адреноблокаторами на другие группы препаратов, в 7,4% случаев (4 глаза) отмечено прогрессирование в развитую стадию заболевания.

Гипотензивный режим на монотерапии АПГ при начальной стадии не подвергался корректировке, поскольку процент снижения уровня ВГД был

значительным и ВГД в контрольные сроки соответствовало рекомендуемому уровню для начальной стадии заболевания.

Пациенты, находящиеся на гипотензивном режиме в виде монотерапии β -адреноблокаторами, в 57,8% случаев сохранили этот режим спустя 1 год после назначения. Надо отметить, что уровень снижения ВГД оказался выше, чем заявлено в инструкции к препаратам. При этом системно для коррекции сердечно-сосудистой патологии пациентам назначалась монотерапия иАПФ или БРА в 18,4% случаев. В 33,3% случаев больные получали сочетание БАБ с ТД, БРА, АК. В 17,2% случаев лечение было дополнено антиагрегантами. Требуется дополнительное изучение влияния этих групп препаратов на уровень офтальмотонуса.

В настоящее время ингибиторы АПФ считаются «золотым» стандартом в терапии сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и т.д., поскольку в патогенезе этих состояний важную роль играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [35, 36].

Имеются экспериментальные данные, доказывающие, что локальная РААС представлена также в тканях глаза, в частности, в сетчатке и ретинальных сосудах [37]. Способность генерировать ангиотензин-I была обнаружена в стекловидном теле, сетчатке, комплексе «пигментный эпителий - хориоидея», переднем увеальном тракте [38-40].

Ингибиторы АПФ являются препаратами выбора в лечении сочетания гипертонии и сахарного диабета (СД). В литературе описано, помимо гипотензивного действия, повышение чувствительности периферических тканей к инсулину и улучшение функции эндотелия [41, 42]. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации в 2008 г. препараты, относящиеся к ингибиторам АПФ и блокаторам АТ1-рецепторов, являются препаратами выбора в лечении пациентов с микромакроальбуминурией независимо от уровня АД [43].

Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование EUCLID, проводимое в течение двух лет, показало, что в группе пациентов, принимавших иАПФ, значимо снижалось прогрессирование диабетической ретинопатии, возможно, за счет лучших показателей АД и гликемии [44].

В исследовании DIRECT было обнаружено, что у пациентов с СД 1-го типа и нормальным АД блокатор АТ1-рецепторов снижал частоту возникновения новых случаев диабетической ретинопатии, однако не влиял на прогрессирование уже имеющейся ретинопатии, а у пациентов с СД 2-го типа — на частоту появления новых случаев диабетической ретинопатии [45, 46].

М.В. Рябина и Т.Д. Охочимская изучали применение иАПФ у пациентов с диабетической ретинопатией [47]. Авторы установили положительное влияние этой группы препаратов на зрительные функции, микроциркуляцию сетчатки, состояние внутреннего гематоретинального барьера, на электрогенез сетчатки, что выражалось в повышении функциональной активности сетчатки у 63% пациентов.

В.А. Приставка с соавт. изучали влияние препаратов, применяемых для снижения системного АД, на состояние зрительных функций, гидро- и гемодинамические показатели у больных первичной глаукомой с гипертонической болезнью. При системном применении β -адреноблокатора (атенолола) у больных гипертонической болезнью было обнаружено, с одной стороны, усиление систолической и диастолической скорости кровотока, снижение индекса сопротивления и систоло-диастолического коэффициента при доплерографии внутренних сонных артерий, что свидетельствовало об улучшении кровотока. С другой стороны, установлено достоверное угнетение секреции внутриглазной жидкости на 50% через 1 час после приема внутрь 25 мг атенолола [48]. Кроме β -адреноблокатора, изучалось действие ингибитора АПФ (капотен). В.А. Приставка с соавт. рекомендуют включать в комплекс лечения больных глаукомой с гипертонической болезнью препараты иАПФ, которые способствовали расширению границ поля зрения, уменьшению слепого пятна, улучшению гидродинамики, местной и общей гемодинамики и сохранению зрительных функций [49].

Исследователи изучали на моделях сахарного диабета 2 типа блокатор АТ1-рецепторов и обнаружили повышение электрической активности сетчатки [50, 51]. Положительное влияние блокаторов АТ1-рецепторов на «ретиальный лейкостаз» сопоставимо с действием антиоксидантов [52].

К препаратам первого выбора и наиболее часто назначаемым при лечении ПОУГ относят β -адреноблокаторы. Эта группа препаратов также актуальна при лечении артериальной гипертензии. При их применении следует учитывать наличие взаимного потенцирования фармакологического эффекта с развитием явлений брадикардии, аритмии, критическим снижением уровня АД [53]. Остается открытым вопрос о влиянии системных β -адреноблокаторов на уровень ВГД. Одни авторы считают, что системные β -адреноблокаторы могут вызвать ночное снижение уровня артериальной перфузии крови из-за снижения АД, что ухудшает метаболизм зрительного нерва и способствует прогрессированию его глаукоматозной атрофии [54]. Другие авторы отмечают, что назначение больным с ПОУГ с сопутствующей артериальной гипертензией внутрь β -адреноблокаторов позволило дополнительно снизить ВГД на 18,5-26% от исходного уровня в сроки наблюдения до 1 года [55].

Кроме того, β -адреноблокаторы — это единственная группа противоглаукомных препаратов, которая изучалась на предмет влияния на сердечно-сосудистую смертность у пациентов с глаукомой. В проведенном крупномасштабном исследовании не было отмечено ассоциации между применением офтальмологических β -адреноблокаторов (вне зависимости от длительности применения) и сердечно-сосудистой смертностью [56].

Еще одна группа препаратов, которые применяются в клинической практике врачей-кардиологов и терапевтов, — блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция). Они рассматриваются как потенциальные нейропротекторы, вазоактивные вещества и средства, способные снижать офтальмотонус [57, 58].

Соблюдение рекомендованного уровня офтальмотонуса для каждой стадии с учетом дополнительных факторов риска (наличие соматической патологии) является эффективным механизмом ограничения прогрессирования заболевания. Необходимо отметить, что предпринятая стартовая терапия была недостаточно эффективна в ряде случаев. Тем не менее полученное дополнительное снижение уровня ВГД и отсутствие в ряде случаев прогресси-

рования глаукомного процесса можно объяснить гипотезой о возможном нейропротекторном эффекте принимаемых препаратов — иАПФ, блокаторов кальциевых каналов, антиагрегантов, назначенных для коррекции коморбидных заболеваний. Этот факт представляет интерес и нуждается в дальнейшем изучении.

Заключение

Для выбора оптимальной тактики лечения конкретного больного ПОУГ кроме особенностей клинической картины и стадии заболевания необходимо учитывать наличие сопутствующей патологии и ее коррекцию у каждого пациента. Необходимо помнить, что и глаукома, и соматические заболевания — это хронические заболевания, которые требуют постоянного и длительного лечения. Поэтому вопрос взаимодействия лекарственных препаратов, применяемых для лечения глаукомы и других заболеваний, является актуальным в течение всей жизни пациента для достижения стабилизации хронического процесса, исключения или уменьшения их побочных действий и повышения приверженности к назначенной терапии.

Литература

1. Кудрин А., Гурвич Е. Старение населения и угроза бюджетного кризиса. *Вопросы экономики*. 2012; 3:52-79.
2. Сафарова Г.Л. Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований. *Успехи геронтологии*. 2009; 1(22):49-59. doi: 10.1134/s2079057011010127
3. Современные проблемы старения населения в мире: тенденции, перспективы, взаимоотношения между поколениями. Под ред. Г.Ш. Бахметовой, Л.В. Иванковой. М.: МАКС Пресс; 2004.
4. Старение населения создает проблемы для здравоохранения. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2012, Выпуск 90, номер 2, <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/2/12-020212/ru/> (ссылка активна на 20.01.2015).
5. Шабалин В.Н. Организация работы гериатрической службы в условиях прогрессирующего демографического старения населения Российской Федерации. *Успехи геронтологии*. 2009; 1(22):186-195.
6. Шляфер С.И. Современная демографическая ситуация по старению населения России. *Главврач*. 2013; 1:39-46.
7. Российский статистический ежегодник 2013; http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/Main.htm (ссылка активна на 20 января 2015).
8. 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.
9. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. Новые подходы к гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Consilium Medicum*. 2001; 12:3-9.
10. Pache M., Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2006; 51(3):179-212. doi:10.1016/j.survophthal.2006.02.008
11. Sehi M., Flanagan J.G., Zeng L. et al. The association between diurnal variation of optic nerve head topography and intraocular pressure and ocular perfusion pressure in untreated primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2011; 1(20):44-50. doi: 10.1097/ijg.0b013e3181d2603b
12. He Z., Vingrys A.J., Armitage J.A., Bui B.V. The role of blood pressure in glaucoma. *Clin Exp Optom*. 2011; 2(94):133-149. doi: 10.1111/j.1444-0938.2010.00564.x

References

1. Kudrin A., Gurchich E. Population aging and the threat of a budget crisis. *Voprosy ekonomiki*. 2012; 3:52-79. (In Russ.).
2. Safarova G.L. Demography of aging: modern status and priority directions of research. *Uspekhi gerontologii*. 2009; 1(22):49-59. (In Russ.). doi: 10.1134/s2079057011010127
3. Sovremennyye problemy stareniya naseleniya v mire: tendentsii, perspektivy, vzaimootnosheniya mezhdru pokoleniyami. [Modern problems of population ageing in the world: trends, prospects, relationships between the generations]. Eds by G.Sh. Bahmetovoj, L.V. Ivankovoj. M.: MAKS Press; 2004. (In Russ.).
4. Population ageing poses challenges to healthcare. Bulletin of the World Health Organization. 2012, Issue 90, № 2, <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/2/12-020212/ru/> (the link is active on 20.01.2015)
5. Shabalin V.N. Organization of the work of geriatric services in a progressive demographic ageing of the population of the Russian Federation. *Uspekhi gerontologii*. 2009; 1(22):186-195. (In Russ.).
6. Shlyafers S.I. The present demographic situation the ageing of the population of Russia. *Glavvrach*. 2013; 1:39-46. (In Russ.).
7. Russian statistical Yearbook 2013; http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/Main.htm (Accessed 20 yanvary 2015)
8. Neroyev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertnyy A.M. The results of multicenter studies epidemiological characteristics of primary open angle glaucoma in the Russian Federation. *Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal*. 2013; 3:4-7. (In Russ.).
9. Alekseev V.N., Martynova E.B. New approaches to antihypertensive therapy of primary open angle glaucoma. *Consilium Medicum*. 2001; 12:3-9. (In Russ.).
10. Pache M., Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2006; 51(3):179-212. doi:10.1016/j.survophthal.2006.02.008
11. Sehi M., Flanagan J.G., Zeng L. et al. The association between diurnal variation of optic nerve head topography and intraocular pressure and ocular perfusion pressure in untreated primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2011; 1(20):44-50. doi: 10.1097/ijg.0b013e3181d2603b
12. He Z., Vingrys A.J., Armitage J.A., Bui B.V. The role of blood pressure in glaucoma. *Clin Exp Optom*. 2011; 2(94):133-149. doi: 10.1111/j.1444-0938.2010.00564.x

13. Leske M.C., Heijl A., Hussein M., Bengtsson B., Hyman L., Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121:48–56. doi: 10.1097/00132578-200307000-00008
14. Leske M.C., Wu S.Y., Hennis A., Honkanen R., Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008; 115:85–93. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.017
15. Hye Jin Chung, Hyung Bin Hwang, Na Young Lee. The association between primary open-angle glaucoma and blood pressure: two aspects of hypertension and hypotension. *BioMed Res International*. 2015, Article 827516, 7 pages. doi: 10.1155/2015
16. Нестеров А.П. Глаукома: основные проблемы, новые возможности. *Вестник офтальмологии*. 2008; 124(1):3–5.
17. Хадикова Э.В., Егорова Т.Е. О способе определения индивидуально-переносимого внутриглазного давления у больных глаукомой. *Клиническая офтальмология*. 2004; 5(2):51–53.
18. Балалин С.В., Фокин В.П. Гемодинамические критерии эффективности медикаментозного лечения первичной открытоугольной глаукомы. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015; 2:54–56.
19. Алексеев В.Н., Короев А.О. Ночная гипотония как фактор риска у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома*. 2008; 1:30–32.
20. Курьшева Н.И. Механизмы повреждения зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома*. 2001; 1:38–43.
21. Курьшева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. М.: МЕДпрессинформ; 2006. 136 с.
22. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. М.; 2001. 120 с.
23. Leske M.C., Wu S.Y., Nemesure B., Hennis A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(7): 954–959. doi: 10.1001/archophth.120.7.954
24. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 456 с.
25. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Захарова А.В., Онищенко Е.Г., Жилина Н.М. Офтальмогипотензивный эффект системного применения бета-блокаторов при первичной глаукоме и артериальной гипертензии. *Вестник офтальмологии*. 2017; 133(2):46–51. doi: 10.17116/oftalma2017133246-50
26. Золотарёв А.В., Карлова Е.В., Мирошниченко Е.В. Влияние заболеваний органа зрения на уровень смертности населения. *Офтальмологические ведомости*. 2018; 1:47–53. doi: 10.17816/OV11147-53
27. Borger P.H., van Leeuwen R., Hulsman C.A.A. et al. Is there a direct association between age-related eye diseases and mortality? *Ophthalmology*. 2003; 110(7):1292–1296. doi: 10.1016/s0161-6420(03)00450-0
28. Egge K., Zahl P.-H. Survival of glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999; 77(4):397–401. doi: 10.1034/j.1600-0420.1999.770407.x
29. Арьев А.Л., Овсянникова Н.А., Арьева Г.Т. Полиморбидность в гериатрии. *Практическая онкология*. 2015; 3:63–90.
30. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. *Архив внутренней медицины*. 2011; 2:20–24.
31. Брискин Б.С. Полиморбидность пожилых и хирургические проблемы. *Клиническая геронтология*. 2007; 5:3–7.
32. Nieminen T., Lehtimäki T., Mäenpää J., Ropo A., Uusitalo H., Kähönen M. Ophthalmic timolol: plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007; 67: 237–245. doi: 10.1080/00365510601034736
33. Goldberg I., Moloney G., McCluskey P. Topical ophthalmic medications: what potential for systemic side effects and interactions with other medications. *Med J Aust*. 2008; 189(7):406–407.
34. Диагностика и лечение первичной открытоугольной глаукомы. *Клинические рекомендации*. 2013.
35. Клиническая фармакология. Под ред. Кукеса В.Г., 4-е изд., М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 392–395.
36. Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Дралова О.В., Ермолаева А.С. Выбор ингибитора АПФ в клинической практике. *Медицинский совет*. 2014; 12:86–91.
37. Ikemoto F., Yamamoto K. Renin-angiotensin system in the aqueous of rabbits, dogs and monkeys. *Exp Eye Res*. 1978; 27:723–725. doi: 10.1016/0014-4835(78)90042-8
38. Danser A.H., Derkx F.H., Admiraal P.J., Deinum J., de Jong P.T., Schalekamp M.A. Angiotensin levels in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 35:1008–1018.
13. Leske M.C., Heijl A., Hussein M., Bengtsson B., Hyman L., Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121:48–56. doi: 10.1097/00132578-200307000-00008
14. Leske M.C., Wu S.Y., Hennis A., Honkanen R., Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008; 115:85–93. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.017
15. Hye Jin Chung, Hyung Bin Hwang, Na Young Lee. The association between primary open-angle glaucoma and blood pressure: two aspects of hypertension and hypotension. *BioMed Res International*. 2015, Article 827516, 7 pages. doi: 10.1155/2015
16. Nesterov A.P. Glaucoma: the main problems and new possibilities. *Vestnik oftal'mologii*. 2008; 124(1):3–5. (In Russ.).
17. Hadikova E.V., Egorova T.E. On the method of determining the individual portable intraocular pressure in patients with glaucoma. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2004; 5(2):51–53. (In Russ.).
18. Balalin S.V., Fokin V.P. Hemodynamic criteria of the effectiveness of medical treatment of primary open-angle glaucoma. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2015; 2:54–56. (In Russ.).
19. Alekseev V.N., Koroev A.O. Nocturnal hypotension as a risk factor in patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma*. 2008; 1: 30–32. (In Russ.).
20. Kurysheva N.I. Mechanisms of optic nerve damage in primary open-angle glaucoma. *Glaucoma*. 2001; 1:38–43. (In Russ.).
21. Kurysheva N.I. Glaucoma optic neuropathy. Moscow: Representatives; 2006. 136 p. (In Russ.).
22. Egorov E.A., Alekseev V.N., Martynova E.B. Pathogenetic aspects of treatment of primary open-angle glaucoma. Moscow, 2001. 120 p. (In Russ.).
23. Leske M.C., Wu S.Y., Nemesure B., Hennis A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(7): 954–959. doi: 10.1001/archophth.120.7.954
24. Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Eriчев V.P. National glaucoma guidelines: for medical practitioners. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 456 p. (In Russ.).
25. Onishchenko A.L., Kolbasko A.V., Zakharov A.V., Onishchenko E.G., Zhilina N.M. Ophthalmic effect of the systemic use of beta-blockers in primary glaucoma and hypertension. *Vestnik oftal'mologii*. 2017; 133(2):46–51. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2017133246-50
26. Zolotaryov A.V., Karlova E.V., Miroshnichenko E.V. The impact of diseases of the organ of vision on the mortality rate of the population. *Oftal'mologicheskiye vedomosti*. 2018; 1:47–53. (In Russ.). doi: 10.17816/OV11147-53
27. Borger P.H., van Leeuwen R., Hulsman C.A.A. et al. Is there a direct association between age-related eye diseases and mortality? *Ophthalmology*. 2003; 110(7):1292–1296. doi: 10.1016/s0161-6420(03)00450-0
28. Egge K., Zahl P.-H. Survival of glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999; 77(4):397–401. doi: 10.1034/j.1600-0420.1999.770407.x
29. Arev A.L., Ovsyannikova N.A., Arev G.T. The polymorbidity in geriatrics. *Prakticheskaya onkologiya*. 2015; 3:63–90. (In Russ.).
30. Vertkin A.L., Rumyanцев M.A., Skotnikov A.S. Comorbidity in clinical practice. *Arhiv' vnutrennej mediciny*. 2011; 2:20–24. (In Russ.).
31. Briskin B.S. Polymorbidity elderly and surgical problems. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2007; 5:3–7. (In Russ.).
32. Nieminen T., Lehtimäki T., Mäenpää J., Ropo A., Uusitalo H., Kähönen M. Ophthalmic timolol: plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007; 67:237–245. doi: 10.1080/00365510601034736
33. Goldberg I., Moloney G., McCluskey P. Topical ophthalmic medications: what potential for systemic side effects and interactions with other medications. *Med J Aust*. 2008; 189(7):406–407.
34. Диагностика и лечение первичной открытоугольной глаукомы. *Clinical recommendations*, 2013. (In Russ.).
35. *Klinicheskaya farmakologiya* [Clinical pharmacology]. Ed. Kukes V.G., 4th ed., Moscow: GEOTAR-Media; 2008: 392–395. (In Russ.).
36. Ostroumova O.D., Maksimov M.L., Dralova O.V., Ermolaeva A.S. Selection of an ACE inhibitor in clinical practice. *Meditinskii sovet*. 2014; 12:86–91. (In Russ.).
37. Ikemoto F., Yamamoto K. Renin-angiotensin system in the aqueous of rabbits, dogs and monkeys. *Exp Eye Res*. 1978; 27:723–725. doi: 10.1016/0014-4835(78)90042-8
38. Danser A.H., Derkx F.H., Admiraal P.J., Deinum J., de Jong P.T., Schalekamp M.A. Angiotensin levels in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 35:1008–1018.

39. Sarlos S., Wilkinson-Berka J.L. The renin-angiotensin system and the developing retinal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46:1069-1077. doi: 10.1167/iov.04-0885
40. Wilkinson-Berka J.L., Campbell D.J. (Pro)renin receptor: a treatment target for diabetic retinopathy? *Diabetes.* 2009; 58(7):1485-1487. doi: 10.2337/db09-0604
41. Дудникова Л.К., Зайцева Н.С., Смирнова Н.Б. Критерий прогноза диабетической ретинопатии. *Офтальмохирургия.* 1994; 2:25-28.
42. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Влияние ингибиторов АПФ на состояние органов-мишеней при артериальной гипертензии. *Русский медицинский журнал.* 2003; 9(181):522-525.
43. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care.* 2008; 31(suppl 1):12-54. doi: 10.2337/dc08-s012
44. Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M., Abrahamian H., Keipes M., Castellarin A., Rogulja-Pepeonik Z., Fuller J.H., the EUCLID Study Group: Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet.* 1998; 351:28-31. doi: 10.1016/s0140-6736(97)06209-0
45. Chaturvedi N., Porta M., Klein R., Orchard T., Fuller J., Parving H.H., Bilous R., Sjolie A.K. for the DIRECT Programme Study Group: Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet.* 2008; 372:1394-1402. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61412-9
46. Sjolie A.K., Klein R., Porta M., Orchard T., Fuller J., Parving H.H., Bilous R., Chaturvedi N., for the DIRECT Programme Study Group: Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 372:1385-1393. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61411-7
47. Рябина М.В., Охотимская Т.Д. Современный взгляд на роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе диабетической ретинопатии. *Клиническая офтальмология.* 2012; 2:52-59.
48. Приставка В.А., Захарова И.А., Махмутов В.Ю. Особенности лечения больных первичной глаукомой с гипертензивной болезнью. Пособие для врачей. Самара; 2001.
49. Приставка В.А., Захарова И.А., Махмутов В.Ю. Клиническая оценка эффективности сочетанного применения местных и общих гипотензивных средств у больных первичной глаукомой с гипертензивной болезнью. *Вестник офтальмологии.* 2001; 6:26-28
50. Fan Q., Liao J., Kobayashi M., Yamashita M., Gu L., Gohda T., Suzuki Y., Wang L.N., Horikoshi S., Tomino Y. Candesartan reduced advanced glycation end-products accumulation and diminished nitro-oxidative stress in type 2 diabetic KK/Ta mice. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19:3012-3020. doi: 10.1093/ndt/ghf499
51. Miller A.G., Tan G., Binger K.J., Pickering R.J., Thomas M.C., Nagaraj R.H., Cooper M.E., Wilkinson-Berka J.L. Candesartan attenuates diabetic retinal vascular pathology by restoring glyoxalase-I function. *Diabetes.* 2010; 59(12):3208-3215. doi: 10.2337/db10-0552
52. Chen P., Guo A.M., Edwards P.A., Trick G., Scicli A.G. Role of NADPH oxidase and ANGII in diabetes-induced retinal leukostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 293:1619-1629. doi: 10.1152/ajpregu.00290.2007
53. Новикова В.В., Уткин С.И., Маршева Н.А., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Оценка статуса пожилых пациентов до проведения офтальмохирургических операций. *Геронтология и гериатрия: альманах.* 2001; 1:276-278.
54. Филимонова Е.Э., Есина М.А., Коган М.П. Частота и структура сопутствующей соматической патологии, особенности её лечения у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Современные технологии в офтальмологии.* 2017; 2:140-143.
55. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Захарова А.В., Онищенко Е.Г., Жилина Н.М. Офтальмогипотензивный эффект системного применения бета-блокаторов при первичной глаукоме и артериальной гипертензии. *Вестник офтальмологии.* 2017; 133(2):46-51. doi: 10.17116/oftalma2017133246-50
56. Pinnock C., Yip J., Khawaja A.P., Luben R., Hayat S., Broadway D.C., Foster P.J., Khaw K.-T., Wareham N. Topical beta-blockers and cardiovascular mortality: systematic review and meta-analysis with data from the EPIC-Norfolk Cohort Study Ophthalmic Epidemiol. 2016; 23(5): 277-284. Published online 2016 Aug 23. doi: 10.1080/09286586.2016.1213301
57. Глаукома. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 824 с.
58. Позняк Н.И., Ковшель Н.М., Григорович И.Л., Белова А.В., Власов С.Ф. Блокаторы кальциевых каналов в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 1998; 3:5-6.
39. Sarlos S., Wilkinson-Berka J.L. The renin-angiotensin system and the developing retinal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46:1069-1077. doi: 10.1167/iov.04-0885
40. Wilkinson-Berka J.L., Campbell D.J. (Pro)renin receptor: a treatment target for diabetic retinopathy? *Diabetes.* 2009; 58(7):1485-1487. doi: 10.2337/db09-0604
41. Dudnikova L.K., Zaitseva N.S., Smirnova N.B. A criterion for the prediction of diabetic retinopathy. *Oftal'mokhirurgiya.* 1994; 2:25-28. (In Russ.).
42. Karpov Yu.A., Shubina A.T. Effect of ACE inhibitors on the state of target organs in arterial hypertension. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2003; 9(181):522-525. (In Russ.).
43. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care.* 2008; 31(suppl 1):12-54. doi: 10.2337/dc08-s012
44. Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M., Abrahamian H., Keipes M., Castellarin A., Rogulja-Pepeonik Z., Fuller J.H., the EUCLID Study Group: Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet.* 1998; 351:28-31. doi: 10.1016/s0140-6736(97)06209-0
45. Chaturvedi N., Porta M., Klein R., Orchard T., Fuller J., Parving H.H., Bilous R., Sjolie A.K. for the DIRECT Programme Study Group: Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet.* 2008; 372:1394-1402. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61412-9
46. Sjolie A.K., Klein R., Porta M., Orchard T., Fuller J., Parving H.H., Bilous R., Chaturvedi N., for the DIRECT Programme Study Group: Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 372:1385-1393. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61411-7
47. Ryabina M.V., Okhotsimskaya T.D. Modern view on the role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2012; 2:52-59. (In Russ.).
48. Pristavka V.A., Zakharova I.A., Makhmutov V.Yu. Features of treatment of patients with primary glaucoma with essential hypertension. Manual for physicians. Samara; 2001. (In Russ.).
49. Pristavka V.A., Zakharova I.A., Makhmutov V.Yu. Clinical evaluation of the effectiveness of combined use of local and general antihypertensive drugs in patients with primary glaucoma with essential hypertension. *Vestnik oftal'mologii.* 2001; 6:26-28. (In Russ.).
50. Fan Q., Liao J., Kobayashi M., Yamashita M., Gu L., Gohda T., Suzuki Y., Wang L.N., Horikoshi S., Tomino Y. Candesartan reduced advanced glycation end-products accumulation and diminished nitro-oxidative stress in type 2 diabetic KK/Ta mice. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19:3012-3020. doi: 10.1093/ndt/ghf499
51. Miller A.G., Tan G., Binger K.J., Pickering R.J., Thomas M.C., Nagaraj R.H., Cooper M.E., Wilkinson-Berka J.L. Candesartan attenuates diabetic retinal vascular pathology by restoring glyoxalase-I function. *Diabetes.* 2010; 59(12):3208-3215. doi: 10.2337/db10-0552
52. Chen P., Guo A.M., Edwards P.A., Trick G., Scicli A.G. Role of NADPH oxidase and ANGII in diabetes-induced retinal leukostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 293:1619-1629. doi: 10.1152/ajpregu.00290.2007
53. Novikova V.V., Utkin S.I., Marsheva N.A., Sorokin E.L., Egorov V.V. Assessment of the status of elderly patients before ophthalmosurgical operations. *Gerontologiya i geriatriya: al'manakh.* 2001; 1: 276-278. (In Russ.).
54. Filimonova E.E., Esina M.A., Kogan M.P. Frequency and structure of concomitant somatic pathology, peculiarities of its treatment in patients with primary open-angle glaucoma. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii.* 2017; 2:140-143. (In Russ.).
55. Onischenko A.L., Kolbasko A.V., Zakharova A.V., Onischenko E.G., Zhilina N.M. Ophthalmohypotensive effect of systemic application of beta-blockers in primary glaucoma and arterial hypertension. *Vestnik oftal'mologii.* 2017; 133(2):46-51. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2017133246-50
56. Pinnock C., Yip J., Khawaja A.P., Luben R., Hayat S., Broadway D.C., Foster P.J., Khaw K.-T., Wareham N. Topical beta-blockers and cardiovascular mortality: systematic review and meta-analysis with data from the EPIC-Norfolk Cohort Study Ophthalmic Epidemiol. 2016; 23(5): 277-284. Published online 2016 Aug 23. doi: 10.1080/09286586.2016.1213301
57. Glaukoma [Glaucoma]. National Guidelines: Moscow, GEOTAR-Media; 2013. 824 p. (In Russ.).
58. Poznyak N.I., Kovshel N.M., Grigorovich I.L., Belova A.V., Vlasov S.F. Calcium channel blockers in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii.* 1998; 3:5-6. (In Russ.).