

Систематизация подходов к лечению пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с учетом реальной клинической практики

Нагорнова З.М., ассистент кафедры оториноларингологии и офтальмологии¹;

Селезнев А.В., к.м.н, доцент, доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии¹;

Куроедов А.В., д.м.н., начальник отделения, профессор кафедры офтальмологии^{2,3};

Завадский П.Ч., к.м.н., врач-офтальмолог⁴;

Петров С.Ю., д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы⁵.

¹Кафедра оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ России, 153012, Российская Федерация, Иваново, Шереметевский проспект, 8;

²ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, 107014, Российская Федерация, Москва, ул. Б. Оленья, д. 8А;

³Кафедра офтальмологии лечебного факультета им. акад. А.П. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ России, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

⁴ОО «Офтальмологический центр Карелии», 185031, Российская Федерация, Республика Карелия, Петрозаводск, наб. Варкауса, 16;

⁵ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А.

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

Для цитирования: Нагорнова З.М., Селезнев А.В., Куроедов А.В., Завадский П.Ч., Петров С.Ю. Систематизация подходов к лечению пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с учетом реальной клинической практики. Национальный журнал глаукома. 2019; 18(3):3-19.

Резюме

ЦЕЛЬ. Провести ретроспективный анализ подходов лечения, используемых в условиях реальной клинической практики для оптимизации приоритетной стратегии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

МЕТОДЫ. Итоговые протоколы комбинированных аналитических научно-клинических многоцентровых когортных исследований, проведенных в период с июля 2014 по январь 2018 года на 30 научно-клинических базах 6 (шести) стран содержали данные 2 223 человек с ПОУГ I-III ст. (810 мужчин, 1 413 женщин; 2 900 глаз). Средний возраст всех пациентов на момент включения в исследование составил $64,39 \pm 0,64$ года. Для анализа были использованы следующие показатели: возраст пациентов, стадия ПОУГ, индекс средней светочувствительности сетчатки и его стандартное отклонение на момент диагностики заболевания, режимы лечения, их сроки и установленная гипотензивная эффективность.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлены статистически значимые различия уровней офтальмотонуса на момент диагностирования заболевания у пациентов с разными стадиями глаукомы: пациенты с продвинутыми стадиями ПОУГ имели уровень ВГД выше, чем пациенты с начальной

стадией заболевания. Среднее значение уровня офтальмотонуса на момент диагностики для I стадии глаукомы составило 26 (24,0; 28,0) мм рт.ст., 29 (27,0; 32,0) для II и 31 (28,0; 34,0) мм рт.ст. для III стадии соответственно. Наиболее часто применяемыми режимами были: монотерапия бета-адреноблокаторами (ББ) 26,6% и аналогами простагландинов (ПГ) 24,6%. Комбинацию этих препаратов назначали на старте лечения в 17,9% случаев. Монотерапия с использованием ББ по гипотензивной эффективности ($-5,70$ мм рт.ст.) и доказанной продолжительности эффективного воздействия ($1,6 \pm 0,16$ года) уступала ПГ ($-6,35$ мм рт.ст. и $2,16 \pm 0,16$ года соответственно). Гипотензивная эффективность комбинированного лечения ПГ и ББ ($-6,56$ мм рт.ст.) была сопоставима с монотерапией ПГ ($-6,35$ мм рт.ст.), а по продолжительности применения уступала монотерапии ($2,00 \pm 0,24$ года и $2,16 \pm 0,16$ года соответственно). Лазерное лечение обеспечивало дополнительное гипотензивное действие при сочетании с местной комбинированной терапией. Максимальная гипотензивная эффективность была отмечена у хирургических методов лечения (синустрабекулэктомия и непроницающая глубокая склерэктомия) и составила $-11,86$ и $-13,38$ мм рт.ст. соответственно.

Для контактов:

Нагорнова Зоя Михайловна, e-mail: myxazai@mail.ru

Практические врачи начинают лечение ПОУГ с монотерапии. Хирургию проводят более молодым пациентам (65,42±1,44 года) с длительной продолжительностью болезненности 3,40±0,60 года, а максимальную гипотензивную терапию применяют у пациентов старшей возрастной группы (71,03±2,45 года) с более длительной продолжительностью болезненности (4,01±1,07 года).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Установленные различия в уровне офтальмотонуса на момент диагностирования заболевания у пациентов с разными стадиями глаукомы могут служить прогностическим критерием заболевания.

В лечении пациентов с ПОУГ наиболее оправдан «ступенчатый» подход. Назначение ПГ на старте терапии при начальной глаукоме, затем переход к комбинированной терапии и использование лазерного лечения, применение тройных комбинаций и хирургии на развитой стадии позволяют обеспечить целевой уровень офтальмотонуса и сохранить зрительные функции пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, уровень внутриглазного давления, бета-адреноблокаторы, аналоги простагландинов, комбинированная терапия, режимы терапии.

ENGLISH

Classification of approaches to primary open-angle glaucoma treatment considering real clinical practice

NAGORNOVA Z.M., M.D., assistant professor¹;

SELEZNEV A.V., Ph.D., M.D., assistant professor¹;

KUROYEDOV A.V., Med.Sc.D., M.D., Professor, Head of Ophthalmology Department^{2,3};

ZAVADSKY P.CH., Ph.D., M.D.⁴;

PETROV S.YU., Med.Sc.D., leading research associate⁵.

¹Ivanovo State Medical Academy, 8 Sheremetevskiy av., Ivanovo, Russian Federation, 153012;

²Mandryka Military Clinical Hospital, 8A Bolshaya Olenya st., Moscow, Russian Federation, 107014;

³Pirogov State National Medical University, Ophthalmology Department, 1 Ostrovityanova st., Moscow, Russian Federation, 117997;

⁴«Ophthalmology center of Karelia», 1B Varkausa Embankment, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russian Federation 185031;

⁵Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11 A, B Rossolimo St., Moscow, Russian Federation, 119021.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Nagornova Z.M., Seleznev A.V., Kuroyedov A.V., Zavadsky P.Ch., Petrov S.Yu. Classification of approaches to primary open-angle glaucoma treatment considering real clinical practice. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(3):3-19.

Abstract

PURPOSE: To optimize priority treatment regimens using retrospective analysis of treatment approaches in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) in routine clinical practice.

METHODS: The final protocols of the combined analytical research and clinical multicenter cohort studies conducted in the period from July 2014 to January 2018 at 30 scientific and clinical bases of 6 (six) countries. 2 223 people; men — 810, women — 1 413 (2900 eyes), with POAG stages I-III were included in the study. The average age of all patients at the time of inclusion in the study was 64.39±0.64 years. The following indicators were included in the research protocols: the age of patients, the stage of POAG, the time of diagnosis verification, mean deviation (MD) and pattern standard deviation (PSD) at the time of diagnosis verification, treatment regimens, duration of hypotensive effect and hypotensive efficacy.

RESULTS: Statistically significant differences in the levels of intraocular pressure (IOP) at the time of diagnosis verification in patients with different stages of glaucoma were established: patients with advanced stages of POAG had an IOP level higher than patients with the mild stage of the disease. The average level of IOP at the time of diagnosis verification for mild glaucoma was 26 (24.0; 28.0) mm Hg, for moderate 29 (27.0; 32.0) mm Hg, for advanced 31 (28.0; 34.0) mm Hg. The most commonly used regimens were monotherapies with beta-blockers (BB) 26.6% and prostaglandin analogues (PG) 24.6%. The combination of these drugs prescribed in 17.9% of cases. Hypotensive efficacy (-5.70 mm Hg) and regimen duration (1.6±0.16 years) of BB monotherapy was weaker than PG monotherapy (-6.35 mm Hg) and (2.16±0.16 years). The antihypertensive efficacy of the combined treatment of PG+BB (-6.56 mm Hg) was comparable to PG monotherapy (-6.35 mm Hg), and the duration of combined therapy was shorter than monotherapy

(2.00 ± 0.24 years and 2.16 ± 0.16 years, respectively). Laser treatment provided additional hypotensive effect in combination with local combined therapy. Surgical treatments (STE and NPGS) demonstrated maximum hypotensive efficacy (-11.86 mm Hg and -13.38 mm Hg, respectively). Practitioners begin treatment of POAG with monotherapy at an average age of 62.34 ± 1.1 years and with an average anamnesis of 0.06 ± 0 years. Surgery is performed in younger patients (65.42 ± 1.44 years) with an anamnesis 3.40 ± 0.60 years, the maximal topical hypotensive therapy is used in patients with older age 71.03 ± 2.45 years and a longer anamnesis (4.01 ± 1.07 years) of the disease.

CONCLUSION: The established differences of IOP level at the time of diagnosis verification may be used as a prognostic criterion for POAG. A stepwise approach is most reasonable in patients with POAG. Start with PG, the transition to combination therapy and laser treatment with further surgery will guarantee target IOP and preserve the patient's visual functions.

KEYWORDS: glaucoma, intraocular pressure, beta-blockers, prostaglandin analogues, topical therapy, combination therapy, treatment regimen.

Глаукома — группа хронических заболеваний, которые при отсутствии адекватного лечения могут привести к необратимой потере зрительных функций и ухудшению качества жизни [1, 2]. По данным группы авторов, в 2015 г. в мире глаукомой страдали 57,5 млн человек, и по прогнозам это число вырастет до 65,5 млн к 2020 г. [1]. Необходимо отметить, что во многих регионах России глаукома занимает 1-е место среди причин инвалидности вследствие офтальмопатологии [3, 4].

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является наиболее распространенной формой заболевания. Согласно данным за 2013 г., ПОУГ страдают 44,1 млн человек [5].

Хронический, неуклонно прогрессирующий характер заболевания, наличие сопутствующей патологии у пациентов, развитие толерантности к действию антиглаукомных препаратов, большое число факторов риска (стадия глаукомы, исходный уровень внутриглазного давления (ВГД), возраст, прогнозируемая продолжительность жизни, состояние парного глаза, история заболевания), низкая приверженность к лечению, недостаточная информированность пациентов о прогнозе и методах лечения их заболевания и высокая стоимость лечения обуславливают необходимость ранней диагностики и рационального подхода к стартовой терапии [6, 7]. Единственным доказанным способом стабилизации глаукомной оптической нейропатии (ГОН) является снижение уровня ВГД, которое может быть достигнуто с помощью медикаментозного, лазерного или хирургического методов лечения [8-11]. Активно обсуждаются необходимость дифференцированного подхода к лечению пациентов с разными стадиями заболевания на старте, целесообразность как можно более раннего применения хирургических методов у пациентов с разными уровнями ВГД и скоростью прогрессирования [9-14].

Цель настоящего исследования — провести ретроспективный анализ подходов лечения, используемых в условиях реальной клинической практики для оптимизации приоритетной стратегии у пациентов с ПОУГ.

Материалы и методы

Изучены итоговые протоколы комбинированных аналитических научно-клинических многоцентровых когортных исследований, проведенных в период с июля 2014 по январь 2018 года на 30 научно-клинических базах 6 (шести) стран (Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Россия, Узбекистан). Были проанализированы данные 2 223 человек (2 900 глаз; 810 (36,4%) мужчин, 1 413 (63,6%) женщин). Для заполнения базы данных были использованы лицензированные персонализированные возможности технологии Google и Microsoft (обе — США) с предварительной кодировкой результатов для исключения нарушения норм действующего законодательства. Участие пациентов в исследовании было подтверждено их письменным согласием. Стадию глаукомы на момент первичного диагностирования заболевания устанавливали по данным медицинской документации (на основании данных тонометрии, офтальмоскопии и разных видов периметрии). На момент включения в исследование производили дополнительную документальную верификацию стадии заболевания согласно действующей классификации глаукомы с дополнительным измерением тонометрического уровня ВГД (по Маклакову, грузом 10 г) и исследованием функциональных показателей. При измерении уровня офтальмотонуса во внимание принимали данные, полученные на момент диагностирования глаукомы, на момент включения в исследование и на момент каждой смены режима лечения. Степень компенсации офтальмотонуса рассчитывали согласно официальным рекомендациям Российского глаукомного общества (РГО, 2015) об оптимальных характеристиках верхних границ офтальмотонуса у больных глаукомой на фоне лечения. При анализе результатов статической автоматической периметрии (САП) определяли индекс средней светочувствительности сетчатки (MD) и его стандартное отклонение (PSD). Исследование вышеуказанных параметров производили на компьютерных периметрах экспертного класса Humphrey 740i и 750i («Carl Zeiss Meditec Inc.», США, программа SITA Threshold, 30-2) и Octopus 900 («Haag-Streit», Switzerland, программа 32, G1).

Критерии включения и исключения

Критерии включения: пациенты европеоидной расы с начальной, развитой или далеко зашедшей стадиями ПОУГ (с псевдоэкзофалиативным синдромом (ПЭС) или без него, с разной степенью открытия угла передней камеры (УПК)), документально подтвержденными; возраст пациентов — от 40 до 89 лет (молодой, пожилой и старческий возраст, согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (www.who.int/ru, 2012)); клиническая рефракция $\pm 6,0$ дптр и астигматизм $\pm 3,0$ дптр.

Критерии исключения: пациенты с любой другой формой ПОУГ и клинической рефракцией, нежели указано выше; выраженные помутнения оптических сред, затрудняющие использование морфометрических или периметрических методов исследования, или приводящие к неправильной трактовке их результатов; пациенты с любыми

другими заболеваниями сетчатки (например, возрастная макулодистрофия, сухая форма — начиная со второй стадии, по классификации многоцентрового Исследования возрастных заболеваний глаз (Age-related eye disease study, AREDS, 2001), состояния после окклюзий и осложнений диабетической ретинопатии, макулодистрофия, влажная форма, в том числе на фоне интравитреальных инъекций препаратами ингибиторами ангиогенеза и др.); пациенты с травмами и заболеваниями органа зрения в анамнезе, затрудняющими проведение тонометрии; пациенты после интракапсулярной экстракции катаракты, «классической» экстракапсулярной экстракции катаракты или факоэмульсификации, прошедших с осложнениями (например, частичная потеря стекловидного тела, и в том числе в случае наличия послеоперационного астигматизма более ± 3 дптр); пациенты с любой формой отслойки сетчатки (оперированная или неоперированная);

Таблица 1. Возрастные характеристики пациентов на момент диагностирования глаукомы, $n=2\ 672$, $M\pm m$, Me (Q25%; Q75%), годы

Table 1. Age characteristics at the diagnosis verification, $n=2\ 672$, $M\pm m$, Me (Q25%; Q75%), years

Порядковый номер исследования / Serial number	Возраст на момент диагностирования ПОУГ Age at diagnosis verification		Статистическая достоверность Statistical significance (критерий Стьюдента/ Student's criterion)
	мужчины men	женщины women	
1	64,95 \pm 0,5 65 (60; 70) n=203	67,03 \pm 0,77 67 (62; 72) n=434	t= -2,27
2	65,13 \pm 1,17 65 (60,1; 69,8) n=35	64,68 \pm 0,99 64,1 (59,1; 69,8) n=51	t= 0,29
3	63,62 \pm 0,54 64 (58; 69,4) n=239	64,09 \pm 0,48 64,5 (57,25; 70,85) n=352	t= -0,65
4	63,31 \pm 0,61 63,5 (57,9; 68,3) n=156	63,25 \pm 0,56 63,6 (57,1; 70,4) n=242	t= 0,07
5	62,55 \pm 0,59 62,8 (56,05; 69) n=228		
6	62,28 \pm 1,14 63,6 (56,85; 67,7) n=52	64,63 \pm 0,72 64,58 (60,3; 68,7) n=84	t= -1,74
7	61,86 \pm 0,81 61 (58; 65,2) n=57	63,02 \pm 0,81 63,45 (57,1; 68,2) n=98	t= -1,01
Итого Total	63,76 \pm 0,64 63,96 (58,54; 68,91) n=814	64,92 \pm 0,66 65,10 (59,12; 70,77) n=1417	t= -1,01
Общий итог Total	64,39 \pm 0,64 64,38 (58,99; 69,85) n=2672		

Примечание: $p>0,05$, для всех сравнений $t=1,96$. Note: $p>0,05$, for all comparisons $t=1,96$.

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

Методы статистического анализа

Обработка полученных данных во всех работах проводилась одним исследователем с использованием программы Statistica (версии 8,0, StatSoft Inc., США) с последующей системной проверкой полученных результатов и обсуждением другими исследователями. Приводимые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего значения. Распределение количественных параметров приведено в соответствии с W -критерием Шапиро - Уилка. Параметры, имеющие распределение отличное от нормального, представлены в формате Me (Q25%; Q75%), где Me — медиана, а Q25% и Q75% — квартили. При нормальном распределении параметров для сравнения двух независимых групп или повторных внутригрупповых изменений использовался t -критерий Стьюдента. При отличном от нормального распределения параметров при сравнении нескольких независимых выборок использовался анализ для попарного сравнения двух независимых выборок — Z -аппроксимация U -критерия Манна - Уитни, для повторных внутригрупповых сравнений применялась Z -аппроксимация T -критерия Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли H -критерий Краскела - Уоллеса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $<0,05$.

Результаты

Был проведен анализ следующих показателей: возраст и стадия ПОУГ у пациентов на момент диагностики заболевания, а также их соотношение, зависимость прогноза заболевания от уровня ВГД на момент диагностики, распределение индекса средней светочувствительности сетчатки и его стандартного отклонения по стадиям на момент диагностики, гипотензивная эффективность наиболее часто применяемых гипотензивных режимов, включая возрастные соотношения применения и продолжительность действия данных схем лечения.

1. Возраст пациентов на момент диагностики глаукомы

Средний возраст пациентов на момент диагностирования глаукомы (все стадии, без деления на гендерные подгруппы) составил 64,38 (58,99; 69,85) года. Статистически значимых различий в показателях возраста среди женщин и мужчин не было установлено ни в одном из исследований ($p > 0,05$) (табл. 1).

Данные о возрастных характеристиках пациентов и стадиях глаукомы на момент диагностики представлены в табл. 2.

Начальная стадия глаукомы была диагностирована в возрасте 63,50 (57,46; 69,01) года, развитая — в 58,74 (53,81; 64,23) года, далеко зашедшая — в 66,28 (61,81; 71,07) года.

Только в одном исследовании была отмечена статистически значимая разница в возрасте на момент диагностики и стадией заболевания, в остальных исследованиях значимых различий не было. Таким образом, в настоящее время нет данных о существовании зависимости стадии глаукомы на момент диагностики от возраста.

Полученные данные подтверждаются ранее проведенными исследованиями [10].

2. Стадия глаукомы на момент диагностики заболевания

Включенные в исследование пациенты были разнородны по стадиям заболевания. Наибольшую группу составили пациенты с глаукомой, диагностированной на начальной стадии болезни ($n=1685$, 58,10%), вторую по численности группу — пациенты с развитой ($n=946$, 32,62%) и наименьшую — пациенты с далеко зашедшей ($n=269$, 9,3%) стадией глаукомы (табл. 3).

Выявление глаукомы на поздних стадиях более чем в 40% случаев говорит о низком уровне информированности пациентов о заболевании, несовершенстве системы профилактики и ранней диагностики глаукомы. Следует отметить, что с целью анализа были объединены данные нескольких исследований, цели которых были различны, и это могло повлиять на распределение пациентов по стадиям. Так, например, в 1-м и 5-м исследованиях анализировали пациентов с развитой и начальной стадиями ПОУГ соответственно.

3. Анализ данных периметрии на момент диагностики глаукомы

По условиям исследования стадия глаукомы определялась согласно общепринятой классификации по данным статической периметрии [11]. В табл. 4 представлены периметрические индексы в зависимости от стадии глаукомы на момент диагностирования болезни, иллюстрирующие снижение светочувствительности сетчатки с ростом стадии глаукомы.

Таким образом, показатель средней светочувствительности сетчатки составил -1,88 (3,19; 0,70) дБ для начальной стадии, -7,65 (-7,98; -5,11) дБ для развитой стадии и -15,34 (-18,61; -12,29) дБ для далеко зашедшей стадии ПОУГ, что соответствует общепринятым стандартам диагностики по стадиям. Интересно, что на момент диагностики значения индекса были смещены в сторону наибольшей границы, что можно объяснить тем, что

Таблица 2. Возрастные характеристики пациентов на момент диагностирования глаукомы, n=2 900, M±m, Me (Q25%; Q75%), годы

Table 2. Age characteristics at the diagnosis verification timepoint, n=2 900, M±m, Me (Q25%; Q75%), years

№ исследования Serial number	Стадия ПОУГ на момент диагностирования Disease stage at the the diagnosis verification timepoint	Возраст на момент диагностирования глаукомы Age at diagnosis verification		Статистическая достоверность Statistical significance (критерий Стьюдента/ Student's criterion)
1	Начальная стадия / Mild POAG / n=191	63,13±0,53	63,00 (58,00; 69,00) n=191	t _{1,2} =6,61 t _{1,3} =6,95 t _{2,3} =2,75
	Развитая стадия / Moderate POAG / n=365	67,33±0,35	67,00 (62,00; 72,00) n=365	
	Далеко зашедшая стадия / Advanced POAG / n=81	69,68±0,78	71,00 (65,00; 74,00) n=81	
	Все / Total / n=637	66,37±0,29	66,00 (61,00; 71,00) n=637	
2	Развитая стадия / Moderate POAG / n=86	64,86±0,75	64,20 (59,80; 69,80) n=86	
3	Начальная стадия / Mild POAG / n=462	63,28±0,39	64,00 (57,20; 69,90) n=462	t _{1,2} =0,20 t _{1,3} =2,62 t _{2,3} =2,20
	Развитая стадия / Moderate POAG / n=249	63,42±0,59	62,90 (56,80; 70,40) n=249	
	Далеко зашедшая стадия / Advanced POAG / n=113	65,61±0,80	64,60 (60,80; 71,20) n=113	
	Все / Total / n=824	63,90±0,36	64,30 (57,50; 70,40) n=824	
4	Начальная / Mild POAG / n=428	63,07±0,42	63,60 (57,35; 69,10) n=428	t _{1,2} =-0,22 t _{1,3} =1,20 t _{2,3} =1,24
	Развитая / Moderate POAG / n=164	62,90±0,66	62,40 (56,70; 68,90) n=164	
	Далеко зашедшая / Advanced POAG / n=49	64,52±1,13	64,00 (61,30; 68,30) n=49	
	Все / Total / n=641	63,27±0,42	63,60 (57,20; 69,20) n=641	
5	Начальная / Mild POAG / n=228	62,55±0,59	62,80 (56,05; 69,00) n=228	
6	Начальная / Mild POAG / n=184	63,01±0,53	63,65 (58,95; 67,50) n=184	t _{1,2} =2,34 t _{1,3} =0,31 t _{2,3} =-1,13
	Развитая Moderate / POAG / n=42	65,95±1,14	65,30 (60,90; 72,10) n=42	
	Далеко зашедшая / Advanced POAG / n=11	63,58±1,77	62,60 (58,20; 69,40) n=11	
	Все / Total / n=237	63,73±0,63	64,00 (59,35; 68,15) n=237	
7	Начальная / Mild POAG / n=192	62,52±0,55	63,30 (58,00; 68,10) n=192	t _{1,2} =-0,01 t _{1,3} =-0,34 t _{2,3} =-0,29
	Развитая / Moderate POAG / n=40	62,51±1,07	61,80 (56,75; 65,65) n=40	
	Далеко зашедшая / Advanced POAG / n=15	61,98±1,50	63,60 (56,50; 64,60) n=15	
	Все / Total / n=247	62,59 ±0,59	62,40 (57,20; 67,90) n=247	
Общий ИТОГ Total	Начальная / Mild POAG / n=1685	62,99±0,47	63,50 (57,46; 69,01) n=1 685	t _{1,2} =-5,58 t _{1,3} =3,21 t _{2,3} =6,81
	Развитая / Moderate POAG / n=946	59,15±0,50	58,74 (53,81; 64,23) n=946	
	Далеко зашедшая / Advanced POAG / n=269	66,35±0,93	66,28 (61,81; 71,07) n=269	
	Все / Total / n=2900	62,18±0,36	62,37 (53,81; 69,76) n=2 900	

Примечание: p>0,05, для всех групп t=1,96; степень статистической достоверности различий между:

t_{1,2} — начальной и развитой стадиями глаукомы;

t_{1,3} — начальной и далеко зашедшей стадиями глаукомы;

t_{2,3} — развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы.

Note: p>0,05, for each group t=1,96; statistical significance between:

t_{1,2} — mild and moderate POAG;

t_{1,3} — mild and advanced POAG;

t_{2,3} — moderate and advanced POAG.

Таблица 3. Стадия заболевания на момент диагностирования ПОУГ
 Table 3. Disease stage at the diagnosis verification timepoint

Порядковый номер исследования / serial number	Стадия на момент диагностирования ПОУГ Disease stage at the diagnosis verification time-point	Число глаз Number of eyes	%
	1	Начальная / Mild POAG	191
Развитая / Moderate POAG		365	57,3
Далеко зашедшая / Advanced POAG		81	1,7
Все стадии / Total		637	100
2	Развитая / Moderate POAG	86	100
3	Начальная / Mild POAG	462	56,1
	Развитая / Moderate POAG	249	30,2
	Далеко зашедшая / Advanced POAG	113	13,7
	Все стадии / Total	824	100
4	Начальная / Mild POAG	428	66,8
	Развитая / Moderate POAG	164	25,6
	Далеко зашедшая / Advanced POAG	49	7,6
	Все стадии / Total	641	100
5	Начальная / Mild POAG	228	100
6	Начальная / Mild POAG	184	77,65
	Развитая / Moderate POAG	42	17,7
	Далеко зашедшая / Advanced POAG	11	4,65
	Все стадии / Total	237	100
7	Начальная / Mild POAG	192	77,7
	Развитая / Moderate POAG	40	16,2
	Далеко зашедшая / Advanced POAG	15	6,1
	Все стадии / Total	247	100
Итог по стадиям	Начальная / Mild POAG	1 685	58,10
	Развитая / Moderate POAG	946	32,62
	Далеко зашедшая / Advanced POAG	269	9,3
Общий итог	Все стадии / Total	2 900	100

врачи старались выставить более продвинутой стадии для более агрессивного лечения, либо обосновать необходимость проведения антиглаукомной операции (АГО). Также напомним, что в каждом исследовании была определенная задача и исследователи вводили данные пациента, соответствующего исследуемой стадии заболевания, ориентируясь не только на данные периметрии, но и на уровень ВГД, наличие факторов риска, выраженность асимметрии.

4. Уровень ВГД на момент диагностирования ПОУГ

Одним из ключевых критериев эффективного лечения глаукомы и стабилизации ГОН для пациентов с разными стадиями болезни является соблюдение целевых уровней ВГД и их своевременная коррекция. Уровень ВГД и его соответствие рекомендованным РГО значениям для каждой стадии заболевания (2015), наряду со стабильностью морфометрических показателей диска зрительного

Таблица 4. Данные статической периметрии на момент диагностирования глаукомы, n=1 184, M±m, Me (Q25%; Q75%), дБ

Table 4. Automated perimetry data the diagnosis verification timepoint, n=1 184, M±m, Me (Q25%; Q75%), dB

Стадия ПОУГ на момент диагностирования <i>Disease stage at the the diagnosis verification timepoint</i>	Показатели периметрии <i>Perimetry indexes</i>		Статистическая достоверность <i>Statistical significance (критерий Стьюдента/ Student's criterion)</i>
	MD	PSD	
Начальная / <i>Mild POAG</i> n=767	-2,11±0,14 -1,88 (-3,19; -0,70)	2,58±0,11 2,24 (1,56; 3,29)	
Развитая / <i>Moderate POAG</i> n=247	-7,82±0,39 -7,65 (-7,98; -5,11)	5,44±0,30 5,18 (3,3; 6,92)	t _{1,2} =23,99 t _{1,3} =25,66 t _{2,3} =30,06
Далеко зашедшая / <i>Advanced POAG</i> n=170	-14,45±0,63 -15,34 (-18,61; -12,29)	6,93±0,40 7,07 (4,01; 9,56)	
Общий итог / <i>Total</i> n=1184	-5,07±0,26 -5,02 (-6,4; -3,29)	3,8±0,19 3,55 (2,3; 4,95)	

Примечание: степень статистической достоверности различий между: p_{1,2}<0,05, t_{1,2}=23,99 — начальной и развитой стадиями глаукомы; p_{1,3}<0,05, t_{1,3}=25,66 — начальной и далеко зашедшей стадиями глаукомы; p_{2,3}<0,05, t_{2,3}=30,06 — развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы. t=1,96 — для всех групп.

Note: statistical significance between: p_{1,2}<0,05, t_{1,2}=23,99 — mild and moderate POAG; p_{1,3}<0,05, t_{1,3}=25,66 — mild and advanced POAG; p_{2,3}<0,05, t_{2,3}=30,06 — moderate and advanced POAG. t=1,96 — for each group.

нерва (ДЗН) и данных стандартной автоматизированной периметрии, определяют выбор стартового режима терапии и коррекцию проводимого лечения в будущем.

Проведен анализ различий исследуемых подгрупп по уровням ВГД на момент диагностирования ПОУГ (табл. 5). Среднее значение уровня офтальмотонуса для начальной стадии глаукомы составило 26 (24,0; 28,0) мм рт.ст., 29 (27,0; 32,0) мм рт.ст. для развитой и 31 (28,0; 34,0) мм рт.ст. для далеко зашедшей. Полученные данные свидетельствуют о том, что чем более продвинутая стадия ПОУГ, тем выше уровень ВГД на момент диагностики заболевания, что подтверждается ранее выполненными работами [12-16]. Это, в свою очередь, определяется уровнем ретенции, так как при более продвинутых стадиях присутствует более выраженная ретенция внутриглазной жидкости (ВГЖ) и блокада шлеммова канала [13, 14]. Повышение уровня ВГД при сомнительных функциональных показателях позволяет врачу трактовать состояние в пользу ПОУГ, что подтверждается данными табл. 7 (смещение показателя MD в большую сторону). Так, например, уровень ВГД 26 мм рт.ст. даже при сомнительных показателях периметрии определяет диагноз начальной глаукомы, поскольку является показателем наличия ретенции ВГЖ. Кроме того, есть работы, доказывающие прямую зависимость между

повышенным уровнем ВГД на момент диагностики глаукомы и скоростью дальнейшего прогрессирования заболевания [15-17]. Отсутствие значимых различий в уровне ВГД на момент диагностики при сравнении пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ на момент диагностирования заболевания объясняется количественной разнородностью групп.

Таким образом, уровень ВГД на момент диагностики ПОУГ характеризует стадию болезни и служит прогностическим признаком течения заболевания [18].

5. Анализ режимов лечения ПОУГ

В большинстве руководств (преимущественно европейские и азиатские страны) используют последовательный подход к лечению глаукомы, начиная с менее инвазивных и агрессивных методов: регулярную смену тактики лечения, переход от терапевтической стратегии к лазерной или хирургической или их комбинациям. При этом чаще всего лечение больных глаукомой начинают с местной гипотензивной терапии, на старте лечения в большинстве случаев используется монотерапия, а комбинации препаратов являются логичным продолжением выбранной схемы лечения. В частности, согласно руководству финских офтальмологов, необходимо снижать уровень ВГД по меньшей мере

Таблица 5. Уровень ВГД и стадия глаукомы на момент диагностирования заболевания, n=2 263, M±m, Me (Q25%; Q75%), мм рт.ст.

Table 5. IOP according to glaucoma stage at the diagnosis verification timepoint, n=2 263, M±m, Me (Q25%; Q75%), mm Hg

№ исследования serial number	Стадия ПОУГ на момент диагностирования Disease stage at the the diagnosis verification timepoint	Уровень ВГД IOP level	Статистическая достоверность Statistical significance (критерий Стьюдента / Student's criterion)
1		Нет данных / no data	
2	Развитая стадия / Moderate POAG n=86	28,4±0,6 28 (25; 31)	
3	Начальная стадия / Mild POAG n=462	26,67±0,2 27 (24; 29)	t _{1,2} =8,18 t _{1,3} =9,20 t _{2,3} =2,97
	Развитая стадия / Moderate POAG n=249	30,04±0,36 29 (26; 32)	
	Далеко зашедшая стадия / Advanced POAG n=113	31,97±0,54 32 (29; 35)	
	Все / Total n=824	28,41±0,19 28 (25; 30)	
4	Начальная / Mild POAG n=428	27,04±0,19 27 (25; 29)	t _{1,2} =7,84 t _{1,3} =4,49 t _{2,3} =0,20
	Развитая / Moderate POAG n=164	30,51±0,4 29 (28; 32)	
	Далеко зашедшая / Advanced POAG n=49	30,69±0,79 30 (27; 32)	
	Все / Total n=641	28,21±0,19 28 (26; 30)	
5	Начальная / Mild POAG n=228	25,51±0,25 26 (23; 28)	
6	Начальная / Mild POAG n=184	25,36±0,59 25 (24; 27)	t _{1,2} =4,71 t _{1,3} =3,05 t _{2,3} =1,08
	Развитая / Moderate POAG n=42	29,29±0,59 30 (26; 32)	
	Далеко зашедшая / Advanced POAG n=11	31,45±1,91 30 (28; 37)	
	Все / Total n=237	26,34±0,25 26 (24; 28)	
7	Начальная / Mild POAG n=192	26,30±0,24 26 (25; 28)	t _{1,2} =4,32 t _{1,3} =3,87 t _{2,3} =0,40
	Развитая / Moderate POAG n=40	30,78±0,96 29 (27; 32)	
	Далеко зашедшая / Advanced POAG n=15	31,40±1,24 32 (29; 35)	
	Все / Total n=247	27,51±0,27 27 (25; 29)	
Общий итог Total	Начальная / Mild POAG n=1494	26,30±0,26 26 (24; 28)	t _{1,2} =7,06 t _{1,3} =6,75 t _{2,3} =1,52
	Развитая / Moderate POAG n=581	30,19±0,44 29 (27; 32)	
	Далеко зашедшая / Advanced POAG n=269	31,56±0,74 31 (28; 34)	
	Все / Total n=2263	27,75±0,23 27 (25; 30)	

Примечание: p<0,05, для всех групп t=1,96; степень статистической достоверности различий между:

t_{1,2} — начальной и развитой стадиями глаукомы;

t_{1,3} — начальной и далеко зашедшей стадиями глаукомы;

t_{2,3} — развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы.

Note: p<0,05, for each group t=1,96; statistical significance between:

t_{1,2} — mild and moderate POAG;

t_{1,3} — mild and advanced POAG;

t_{2,3} — moderate and advanced POAG.

Таблица 6. Распределение пациентов по основным режимам, n=2 165

Table 6. Distribution of the main regimens n=2 165

Режим Regimen	Монотерапия Monotherapy		Комбинированная терапия Combination therapy			Комбинированная терапия с лазерным лечением Combination therapy with laser component				Хирургия Surgery	
	ББ BB	ПГ PGA	ББ, ПГ BB, PGA,	ББ, ИКА BB, CAI	ПГ, ИКА PGA, CAI	ББ, ПГ, ИКА BB, PGA, CAI	АЛТ, ББ, ПГ ALT, BB, PGA	АЛТ, ББ, ИКА ALT, BB, CAI	АЛТ, ББ, ПГ, ИКА ALT, BB, PGA, CAI	СТЭ TRAB	НГСЭ NPGS
Число глаз / n	584	532	388	240	55	213	25	24	15	68	21
%	26,6	24,6	17,9	11,1	2,5	9,8	1,2	1,1	0,7	3,1	1,0

на 25% от исходного уровня, а при наличии далеко зашедших стадий, агрессивного течения глаукомы, некоторых факторов риска эта цифра должна быть еще больше. В качестве стартовой стратегии лечения предлагается выбирать между местными гипотензивными средствами (простагландины, бета-адреноблокаторы) и лазерной трабекулопластикой. Хирургия используется только при неэффективности этих методов, вид оперативного лечения должен определять хирург [19].

В руководстве Международного совета по офтальмологии (International Council of Ophthalmology, 2015) предлагается схема лечения в зависимости от стадии глаукомного процесса. При начальной глаукоме предполагаемая степень снижения уровня ВГД должна быть не менее 25% от исходного и включать медикаментозное лечение или лазерную трабекулопластику. Более продвинутые стадии предполагают снижение давления на 25-50% на фоне либо медикаментозной терапии, либо лазерной трабекулопластики, либо трабекулэктомии или дренажной хирургии [20].

Во всех анализируемых исследованиях на момент старта терапии использовались различные варианты режимов лечения, которые состояли из одного или нескольких компонентов: бета-адреноблокаторов (ББ), аналогов простагландинов (ПГ), местных ингибиторов карбоангидразы (ИКА), адреномиметиков (АМ), холиномиметиков (ХМ); лазерного или хирургического лечения. Согласно данным группы «Научный авангард», на начальном этапе лечения ПОУГ 87% режимов представлено всего 4 модуляциями (монотерапия — ББ или ПГ и комбинации — ББ с ПГ или ББ с ИКА), по мере прогрессирования болезни «ядро» назначений претерпевает изменения, но по-прежнему приоритетными остаются 4-5 режимов (ББ+ПГ+ИКА, ББ+ПГ, ПГ, ББ+ИКА, СТЭ) [21]. Проведенная сортировка режимов показала, что в некоторых группах количество случаев было незначительным, поэтому для дальнейшего анализа были приняты во внимание

только основные режимы. При анализе не делали различий учета фиксированных и нефиксированных комбинаций.

Данные о распределении пациентов по режимам терапии представлены в табл. 6.

Установлено, что доля пациентов, получавших монотерапию, значительно выше, что может быть объяснено преобладанием пациентов с начальной стадией (51,6%). Монотерапия ББ превалирует в структуре монотерапии, что, возможно, связано с разными сроками проведения исследований (увеличение доли использования ПГ с каждым годом) и меньшей стоимостью ББ. В составе комбинированной терапии также сохраняется лидерство ББ. Лазерное лечение применялось как компонент максимального гипотензивного режима в 3% случаев. Низкий процент лазерного лечения, возможно, связан с недостаточной оснащенностью глаукомных кабинетов, необходимостью направления в другую больницу или переходом к хирургическому лечению.

Данные об эффективности различных режимов представлены в табл. 7.

Монотерапия ПГ эффективнее, чем ББ, снижает уровень офтальмотонуса, а гипотензивная эффективность ББ + ПГ соответствует монотерапии ПГ, что еще раз доказывает лучшую гипотензивную эффективность ПГ на старте лечения. Максимальную гипотензивную эффективность закономерно демонстрирует хирургическое лечение. Лазерное лечение обеспечивает дополнительное снижение ВГД минимум на 1 мм рт.ст. к любому медикаментозному режиму, что оправдывает его назначение и требует более широкого внедрения в практику.

Предполагается, что второй аддитивный препарат должен понижать уровень ВГД не менее чем на 15% от того значения, которое было достигнуто при использовании первого лекарственного средства. Если препарат добавляется в качестве третьего компонента, этот показатель должен быть не менее 10% [22]. Нам не была известна степень

Таблица 7. Уровень ВГД для основных режимов у пациентов с ПОУГ на момент диагностирования глаукомы и во время режима, n=2 165, Me (Q25%; Q75%), мм рт.ст.

Table 7. IOP levels for the main regimens in patients with glaucoma at the moment of glaucoma diagnosis establishment and on regimen, n=2 165, Me (Q25%; Q75%), mmHg

Режим Regimen	Монотерапия Monotherapy		Комбинированная терапия Combination therapy			Комбинированная терапия с лазерным лечением Combination therapy with laser component				Хирургия Surgery	
	ББ BB n=584	ПГ PGA n=532	ББ, ПГ BB, PGA n=388	ББ, ИКА BB, CAI n=240	ПГ, ИКА PGA, CAI n=55	ББ, ПГ, ИКА BB, PGA, CAI n=213	АЛТ, ББ, ПГ ALT, BB, PGA n=25	АЛТ, ББ, ИКА ALT, BB, CAI n=24	АЛТ, ББ, ПГ, ИКА ALT, BB, PGA, CAI n=15	СТЭ TRAB n=68	НГСЭ NPGS n=21
ВГД до назначения режима IOP before appointment of regimen	26,64	26,39	27,10	28,02	26,86	27,64	27,76	27,75	27,94	29,68	29,81
ВГД после назначения режима IOP after appointment of regimen	20,94	20,04	20,55	20,54	19,73	21,13	19,40	19,75	19,40	17,82	16,43
Абсолютные значения Absolute value	-5,70	-6,35	-6,56	-7,48	-7,13	-6,50	-8,36	-8,00	-8,54	-11,86	-13,38
%	21,40	24,05	24,19	26,69	26,55	23,53	30,12	28,83	30,56	39,94	44,89

Примечание: для анализа использована средняя величина уровня ВГД.

Note: the average IOP level was used for the analysis.

снижения уровня ВГД у пациентов с двойными и тройными комбинациями на старте лечения, но можем предположить, что тройные комбинации не дали должного эффекта. Максимальная медикаментозная терапия — тройная комбинация, включающая ББ + ПГ + ИКА, демонстрирует гипотензивную эффективность, сопоставимую с монотерапией ПГ (23,53%). Возможно, это следствие феномена вымывания («washout») первого инстиллированного лекарственного средства вторым у больных, которые получали нефиксированные комбинации, при несоблюдении временного интервала между закапыванием. Другой причиной может быть недостаточная приверженность к лечению [23-27].

Следует отметить, что комбинации действующих веществ назначались при более высоких значениях ВГД 27,10-28,02 мм рт.ст., хирургия — в диапазоне 29,68-29,81 мм рт.ст., а монотерапия — при более низких 26,39-26,64 мм рт.ст. Учитывая данные табл. 7, можно сделать вывод, что монотерапию с исходными значениями офтальмотонуса 26 мм рт.ст. применяют на ранней стадии, комбинированное лечение (26,86-28,02 мм рт.ст.) — при

развитой, хирургическое лечение — при далеко зашедшей стадии (29,61-29,81 мм рт.ст.) глаукомы. Лазерное лечение применяют преимущественно при развитой стадии.

Наглядно гипотензивная эффективность различных режимов продемонстрирована на рис. 1.

Максимальная гипотензивная эффективность присуща хирургическому лечению, минимальная — монотерапии ББ [24]. Чем выше был исходный уровень ВГД, тем более «агрессивной» была тактика лечения и тем на больший процент от исходного уровня его удалось снизить.

Снижение ВГД до необходимого уровня «давления цели» является ключевым моментом в эффективном лечении глаукомы, что было подтверждено многочисленными клиническими исследованиями, проведенными как за рубежом, так и в России [25-28]. Результаты повседневной клинической практики показывают, что назначенный режим лечения оценивается исследователями как «эффективный» при показателях офтальмотонуса не выше 20 мм рт.ст., а соблюдение рекомендованных показателей уровня ВГД для каждой конкретной стадии

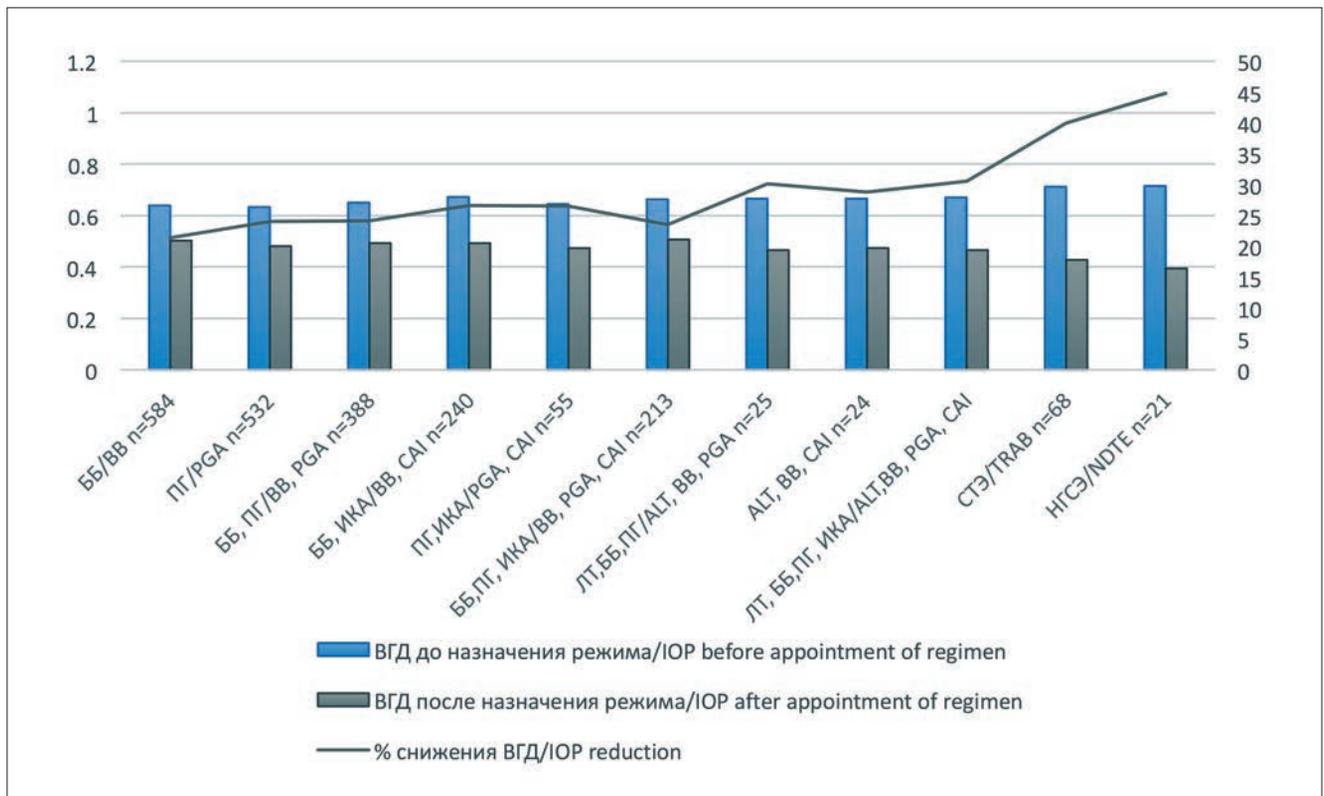


Рис. 1. Сравнение уровня ВГД для основных режимов у пациентов с ПОУГ на момент диагностирования глаукомы и во время режима, n=2 165.

Примечание: данные отсортированы в порядке уменьшения числа глаз. Синий столбец — уровень ВГД до назначения режима, серый столбец — уровень ВГД после назначения режима, непрерывная серая линия — процентное соотношение снижения уровня ВГД.

Fig. 1. Comparison of IOP levels for the main regimens in patients with glaucoma at the moment of glaucoma diagnosis establishment and on regimen, n=2165.

Note: the data is sorted in order of decreasing the number of eyes. Blue column — the level of IOP before the assignment of mode, gray column represents the IOP after the assignment mode, the continuous gray line is the percentage of reduction in IOP.

с учетом дополнительных факторов риска является эффективным механизмом сдерживания прогрессирования заболевания [28]. Кроме того, офтальмологам правильнее ориентироваться на абсолютные цифры ВГД (достижение определенного «золотого стандарта») в сравнении с подходом к расчету целевого ВГД по процентному снижению от исходного уровня.

Далее нами проведен анализ сроков назначения и гипотензивной эффективности определенных режимов (табл. 8).

Из табл. 8, видно, что максимальная продолжительность использования режима была отмечена у режима АЛТ+ББ+ПГ и составила 3,04 (2,04; 3,52) года, что можно объяснить последовательным подходом к лечению: терапию начали с ПГ (как наиболее длительно работающего режима), затем перешли к применению комбинации лекарственных средств (ПГ, ББ) и на следующем этапе выполнили АЛТ, что позволило продлить срок консервативной терапии.

Наглядно данные, приведённые в табл. 8 продемонстрированы на рис. 2, 3.

Монотерапия с использованием ПГ была эффективнее более продолжительное время, чем монотерапия с использованием ББ (2,19 (1,06; 2,92) года и 1,53 (0,73; 2,17) года соответственно). При этом комбинация ББ+ПГ «работала» меньше, чем монотерапия ПГ, что можно объяснить, вероятно, назначением ПГ в качестве второго препарата. Таким образом, для максимальной продолжительности работы режима-комбинации необходимо начинать лечение с монотерапии ПГ. Среди хирургических методов НГСЭ показывает меньшую продолжительность гипотензивного эффекта (0,64 (0,53; 1,48) года) в сравнении с СТЭ (1,26 (0,63; 1,72) года), что, скорее всего, связано с ранним «рестартом» медикаментозной гипотензивной терапии в послеоперационном периоде.

Наименьшая продолжительность работы отмечена у режима АЛТ+ББ+ПГ+ИКА (0,7 (0,7; 0,7) года), т. е. максимальный медикаментозный режим

Таблица 8. Продолжительность действия режима, анамнез заболевания до назначения данного режима и возраст на момент назначения данного режима, n=477, Me (Q25%; Q75%), годы
 Table 8. Duration of the regimen, anamnesis of glaucoma before the regimen, age at time of appointment, n=477, Me (Q25%; Q75%), years

Режим Regimen	Монотерапия Monotherapy		Комбинированная терапия Combine therapy			Комбинированная терапия с лазерным лечением Combine therapy with laser component			Хирургия Surgery		
	ББ BB n=63	ПГ PGA n=55	ББ, ПГ BB, PGA n=145	ББ, ИКА BB, CAI n=55	ПГ, ИКА PGA, CAI n=19	ББ, ПГ, ИКА BB, PGA, CAI n=72	АЛТ, ББ, ПГ ALT, BB, PGA n=10	АЛТ, ББ, ИКА ALT, BB, CAI n=9	АЛТ, ББ, ПГ, ИКА ALT, BB, PGA, CAI n=12	СТЭ TRAB n=26	НГСЭ NPDS n=11
Продолжительность действия режима Duration of use	1,6±0,16 1,53 (0,73; 2,17)	2,16±0,16 2,19 (1,06; 2,92)	2,00±0,24 1,61 (0,74; 2,61)	2,38±0,71 1,24 (0,64; 2,73)	1,29±0,24 1,66 (0,41; 1,66)	1,49±0,20 1,38 (0,49; 2,00)	2,78±0,48 3,04 (2,04; 3,52)	1,41±0,37 1,39 (0,90; 1,91)	0,7±0 0,7 (0,7; 0,7)	1,49±0,37 1,26 (0,63; 1,72)	1,32±0,60 0,64 (0,53; 1,48)
Анамнез глаукомы до назначения режима Disease anamnesis before the regimen	0,06±0 0 (0; 0,04)	0,70±0,14 0,21 (0,21; 0,80)	1,82±0,19 1,48 (0,41; 2,89)	1,68±0,44 1,04 (0,21; 2,12)	2,36±0,52 2,13 (1,14; 3,37)	2,39±0,40 1,92 (0,89; 3,09)	1,88±0,68 1,88 (0,56; 2,80)	3,13±1,56 2,23 (0,97; 5,20)	4,01±1,07 3,46 (2,16; 6,38)	3,40±0,60 3,68 (2,40; 4,73)	1,74±0,95 1,31 (0,22; 1,83)
Возраст на момент назначения Age at time of appointment	62,34±1,16 62,62 (56,39; 66,39)	64,42±0,76 64,98 (60,76; 68,78)	65,30±0,79 65,05 (59,44; 69,71)	67,31±1,22 66,32 (64,14; 73,00)	67,26±1,75 66,65 (61,91; 69,45)	66,51±0,95 65,68 (62,53; 71,05)	69,26±2,22 71,36 (70,80; 73,48)	71,03±2,45 68,57 (67,46; 74,84)	71,03±2,45 68,57 (67,46; 74,84)	65,42±1,44 64,92 (61,25; 69,93)	69,51±3,66 71,35 (60,40; 75,96)

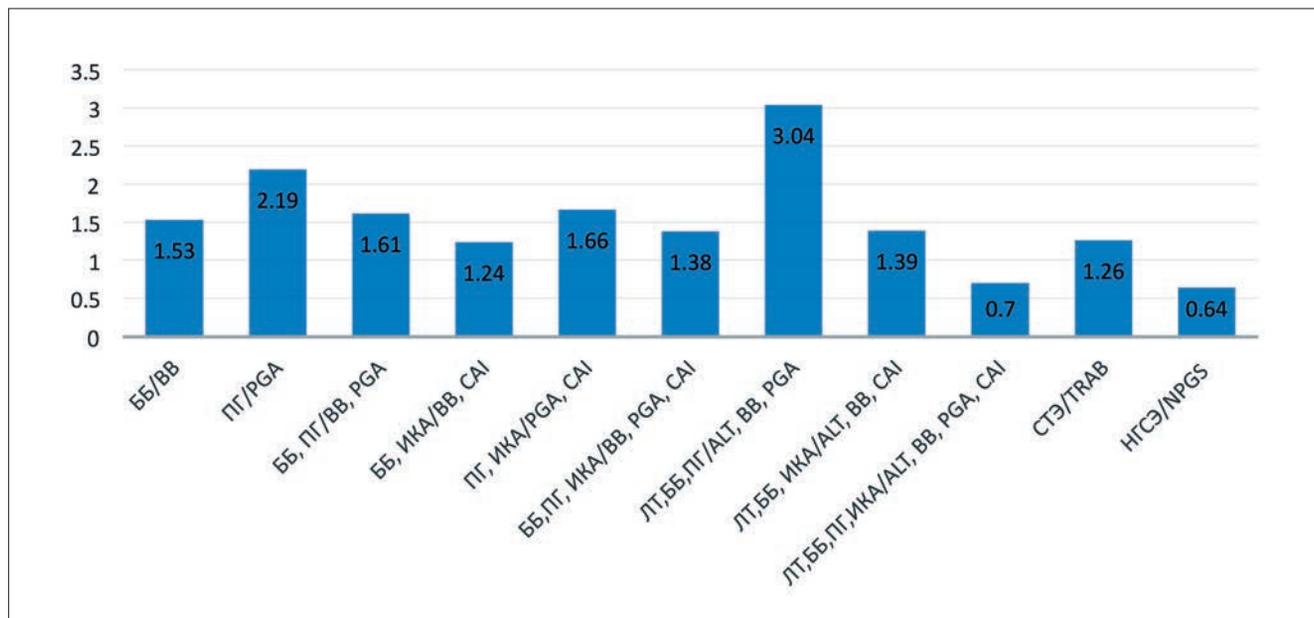


Рис. 2. Сравнение продолжительности действия основных режимов, n=477
 Fig. 2. Comparison of duration for the main regimens, n=477

самый кратковременный, что обусловлено последней попыткой стабилизировать уровень ВГД перед операцией. Режимы, состоящие из двух и более компонентов, демонстрируют приблизительно одинаковое время работы.

Таким образом продолжительность использования одного режима в среднем не превышает 2 (двух) лет, а зачастую ограничена и более короткими сроками [26].

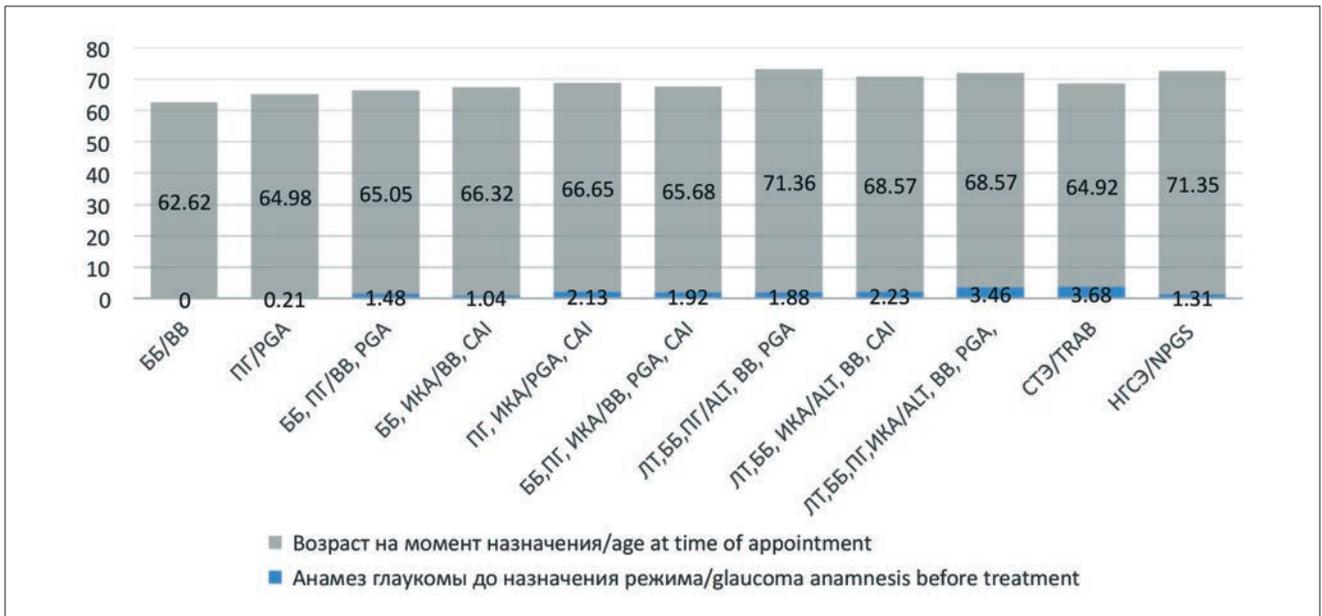


Рис. 3. Сравнение возраста на момент назначения режима и анамнеза ПОУГ для основных режимов, n=477

Fig. 3. Comparison of glaucoma anamnesis before the regimen and age at time of appointment for the main regimens, n=477

В течение первого года от момента установления диагноза ПОУГ врачи назначают монотерапию, причем назначение ББ происходит раньше (0 (0; 0,04) лет), чем ПГ (0,21 (0,21; 0,80) года). Можно предположить, что это связано с первоочередным назначением ББ (по «старой памяти» и/или из-за экономических соображений). В дальнейшем врач и пациент столкнутся, с одной стороны, с их гипотензивной неэффективностью (срок работы режима см. табл. 8) и с другой — с неудобством закапывания (2 раза в сутки) и побочными явлениями. В более поздних исследованиях наблюдается более раннее назначение ПГ, что связано с увеличением информированности и знаний врачей о преимуществе терапии ПГ.

Комбинированную терапию назначают в среднем более чем через год от момента диагностики глаукомы: ББ+ИКА (1,04 (0,21; 2,12) года); ББ+ПГ (1,48 (0,41; 2,89) года); ЛТ+ББ+ПГ (1,88 (0,56; 2,80) года); ББ+ПГ+ИКА (1,92 (0,89; 3,09) года); ПГ+ИКА (2,13 (1,14; 3,37) года); ЛТ+ББ+ИКА (2,23 (0,97; 5,20) года). Следует отметить, что двойную комбинацию ПГ+ИКА (анамнез глаукомы 2,13 (1,14; 3,37) года) назначают позже других, что объясняется длительной гипотензивной эффективностью ПГ в качестве инициального режима, таким образом выбор в качестве инициального режима монотерапии ББ уменьшает сроки работы последующих режимов.

Максимальный режим ЛТ+ББ+ПГ+ИКА назначали через 3,46 (2,16; 6,38) года от момента диагностики заболевания, и это сопоставимо со анамнезом до СТЭ — 3,68 (2,40; 4,73) года, что можно объяснить попыткой избежать операции у соматически

тяжелых пациентов с малой ожидаемой продолжительностью жизни или психологической неготовностью их к операции. Из хирургического лечения раньше выполняют НГСЭ (1,31 (0,22; 1,83) года) в сравнении с СТЭ (3,68 (2,40; 4,73) года), что может быть обусловлено меньшими сомнениями врача в безопасности и прогнозе процедуры (т. е. непроницающий характер операции позволяет добиться меньшего количества послеоперационных осложнений и управлять гипотензивным эффектом за счет применения десцеметогониопунктуры). СТЭ остается самым долго работающим (1,26 (0,63; 1,72) года) и гипотензивно эффективным методом лечения (снижения уровня ВГД — 39,94%). Однако возможные послеоперационные осложнения ограничивают применение этого вида хирургии у пациентов на ранних стадиях болезни при высоких зрительных функциях, а пролонгация и бесконечная смена режимов приводит к ухудшению прогноза неизбежной хирургии [27].

Минимальный возраст пациента на момент назначения лечения составил 62,65 года (монотерапия ББ), при этом монотерапия ПГ назначалась в 64,98 года. Следует отметить, что вторым по возрасту назначения режимом является СТЭ (64,92 (61,25; 69,93) года), что может быть связано с ожидаемо высокой продолжительностью жизни, продвинутыми стадиями болезни и исходно высокими уровнями ВГД. Позже всех назначают НГСЭ (71,35 года) (что, вероятно, связано с непереносимостью лекарственной терапии и ранними стадиями заболевания, умеренно высокими уровнями ВГД, отказом от комбинированной медикаментозной терапии по социальным показаниям, низкой

комплаентностью пациентов) и лекарственную комбинацию АЛТ+ББ+ПГ (71,36 года). Максимальную медикаментозную терапию (ББ+ПГ+ИКА) назначают в 65,68 года, АЛТ+ББ+ПГ+ИКА в 67,18 года, АЛТ+ББ+ИКА — в 68,57 года.

Офтальмологи на старте следуют основным принципам лечения глаукомы: начинают с медикаментозной терапии, а при недостаточном эффекте заменяют другим препаратом или комбинацией, и только потом с течением времени актуальными становятся варианты лазерного или хирургического лечения [28]. В ходе лечения врачи используют большое число схем терапии и их вариаций, достигающих до 8 (восьми) за период 5 (пять) лет, с целью снижения уровня ВГД до целевых значений.

Ограничения исследования

В обсуждении результатов исследования нет сопоставления с данными работ других авторов, т. к. мультицентровое исследование с подобным дизайном, с анализом эффективности составляющих компонентов стартового местного гипотензивного лечения, состоящего из всех групп гипотензивных лекарственных средств, лазерных и хирургических методов лечения ПООГ, проведено впервые. В данной работе для сравнения использованы неоднородные группы соответствующих стадий заболевания. Статистическую достоверность оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, т. к. расчёт производился по уже имеющимся данным. В части исследований приведены данные инициально режима, в части рассматривается продолжение схемы лечения с предшествующей сменой. Число пациентов может быть разным, т. к. данные по конкретному параметру могли не учитываться в каждом исследовании. При анализе уровня ВГД невозможно сопоставить его с целевым давлением.

Заключение

В работе проведены анализ возраста на момент диагностирования глаукомы, оценка зависимости стадии на момент диагностики ПООГ от возраста, анализ наиболее часто применяемых режимов назначений, используемых у пациентов с различными стадиями ПООГ, детальных характеристик уровня офтальмотонуса в зависимости от режима, времени действия режима и сроках его назначения, подтверждены данные о зависимости стадии на момент диагностики и уровня ВГД.

Средний возраст пациентов на момент диагностирования глаукомы (все стадии, без деления на гендерные подгруппы) составил 64,38 (58,99; 69,85) года. Не было установлено статистически значимых различий в показателях возраста среди женщин и мужчин. Стадия глаукомы на момент диагностики не коррелирует с возрастом.

Установлены достоверные различия значений уровня офтальмотонуса на момент диагностирования заболевания у пациентов с разными стадиями глаукомы: пациенты с продвинутыми стадиями ПООГ имели уровень ВГД выше, чем пациенты с начальной стадией заболевания.

За все время наблюдения в анализируемых исследованиях среди 2 900 глаз был использован 201 (учитывая стартовый режим и финальный режим на момент включения в исследование) различных вариантов лечения. Режимы лечения включали все группы антиглаукомных препаратов, лазерные и хирургические методы. Всего было проанализировано 11 наиболее часто встречающихся режимов. На старте лечения отдают предпочтение монотерапии ББ и ПГ, при этом гипотензивная эффективность ПГ выше, а срок работы дольше (24,05%; 2,19 (1,06; 2,92) года) в сравнении с ББ (21,40%; 1,53 (0,73; 2,17) года соответственно). Среди комбинированных медикаментозных режимов наибольшая гипотензивная эффективность (26,69%) наблюдалась для двойной комбинации ББ+ИКА, наименьшая (23,53%) — для ББ+ПГ+ИКА, а продолжительность применения двойных и тройных комбинаций не превышала 1,66 года. Комбинированное лечение назначают в конце второго года терапии и при более высоких цифрах офтальмотонуса. Сочетание лазерных методов лечения с местной гипотензивной терапией обеспечивает дополнительное снижение офтальмотонуса и находится в диапазоне от 8,00 до 8,54 мм рт. ст. от исходных значений, что соответствует 30% снижения от исходного уровня. Хирургическое лечение наиболее эффективно снижает уровень ВГД — 40% от исходных значений, при этом более продолжительно работает СТЭ (1,26 (0,63; 1,72) года), которую назначают в возрасте 64,92 (61,25; 69,93) года, в сравнении с НГСЭ (0,64 (0,53; 1,48) года), проводимой в возрасте 71,35 (60,40; 75,96) года.

В лечении пациентов с глаукомой наблюдается последовательный, соответствующий традиционным рекомендациям подход: начальные стадии ведут с применением монотерапии и двойных комбинаций, при развитой — используют комбинации местных гипотензивных препаратов и лазерное лечение, в дальнейшем при далеко зашедшей стадии переходят к хирургии.

Согласно результатам проведенного анализа, лечение глаукомы всегда начинают с консервативной терапии. При начальной стадии заболевания рационально использовать ПГ, т. к. они обеспечивают лучший гипотензивный эффект и максимальную продолжительность работы. При развитой стадии — комбинированную терапию (двойные комбинации) и лазерное лечение, а при далеко зашедшей — переходить к максимальной гипотензивной терапии (тройные комбинации) и ранней хирургии. Результаты данного исследования могут быть применены для коррекции существующей тактики лечения пациентов.

Литература

- Kapetanakis V.V., Chan M.P., Foster P.J. et al. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100(1):86–93. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307223
- Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th edition. Savona: European Glaucoma Society; 2014. 195 p. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-egsguideline.001
- Gazizova I., Avdeev R., Aleksandrov A. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(12): 6470.
- Нестеров А.П. Глаукома. М.: Мединформ агентство; 2008. 360 с.
- Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and metaanalysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081–2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.11.030
- Chen P.P. Blindness in patients with treated open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2003; 110:726–733. doi:10.1016/s0161-6420(02)01974-7.
- Kwon Y.H., Fingert J.H., Kuehn M.H., Alward W.L. Primary open-angle glaucoma. *New England J Medicine*. 2009; 360(11), 1113–1124. doi:10.1056/nejmra0804630.
- Ernest P.J., Schouten J.S., Beckers H.J. et al. An evidence-based review of prognostic factors for glaucomatous visual field progression. *Ophthalmology*. 2013; 120:512–519. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.005
- Егоров Е.А., Куроедов А.В., Городничий В.В. и др. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения глаукомы (результаты многоцентрового исследования стран СНГ). *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017; 1:25–34.
- Собянин Н.А., Максимов А.Г., Гаврилова Т.В. Методика оценки длительности болезненности на примере заболеваний глаукомой. *Военно-медицинский журнал*. 2007; 328(2):62–63.
- Mills R., Budenz D., Lee P. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141(1):24–30. doi: 10.1016/j.ajo.2005.07.044
- Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). *Российский офтальмологический журнал*. 2015; 3:10–22.
- Liton P.B., Challa P., Stinnett S., Luna C. et al. Cellular senescence in the glaucomatous outflow pathway. *Exper Gerontol*. 2005; 40 (8-9): 745–748. doi:10.1016/j.exger.2005.06.005.
- Yu A.L., Birke K., Moriniere J., Welge-Lussen U. TGF- β 2 induces senescence-associated changes in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(11):5718–5723. doi.org/10.1167/iops.10-5679
- Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2014; 2(12):74–84.
- Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Предполагаемый возраст пациентов и период болезни для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций при первичной глаукоме. *Офтальмология Восточная Европа*. 2014; 3(22):60–71.
- Pamberg P. How clinical trial results are changing our thinking about target pressures. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002; 13(2):85–88. doi:10.1097/00055735-200204000-00005
- 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. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2018; 3:116–123. doi:10.21689/2311-7729-2018-18-3-116-123
- Translation of the Finnish Current Care Guideline for Glaucoma. Finland; 2014:23.
- ICO Guidelines for Glaucoma Eye Care. International Council of Ophthalmology; 2015:22.
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Белая Д.А. и др. Составление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 1. Состояние показателей офтальмотонуса. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(1):14–28. doi:10.25700/NJG. 2018.01.02

References

- Kapetanakis V.V., Chan M.P., Foster P.J. et al. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100(1):86–93. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307223
- Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th edition. Savona: European Glaucoma Society; 2014. 195 p. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-egsguideline.001
- Gazizova I., Avdeev R., Aleksandrov A. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(12): 6470.
- Nesterov A.P. Glaucoma [Glaucoma]. M.: Medical News Agency; 2008. 360 p. (In Russ.).
- Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and metaanalysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081–2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.11.030
- Chen P.P. Blindness in patients with treated open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2003; 110:726–733. doi:10.1016/s0161-6420(02)01974-7.
- Kwon Y.H., Fingert J.H., Kuehn M.H., Alward W.L. Primary open-angle glaucoma. *New England J Medicine*. 2009; 360(11), 1113–1124. doi:10.1056/nejmra0804630.
- Ernest P.J., Schouten J.S., Beckers H.J. et al. An evidence-based review of prognostic factors for glaucomatous visual field progression. *Ophthalmology*. 2013; 120:512–519. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.005
- Egorov E.A., Kuroyedov A.V., Gorodnichiy V.V. et al. Early and long-term outcomes of glaucoma surgery (the results of multicenter study in CIS countries). *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2017; 1:25–34. (In Russ.).
- Sobianin N.A., Maximov A.G., Gavrilova T.V. The methodology of assessing morbidity duration on the example of glaucoma. *J Military-Medical*. 2007; 328(2):62–63. (In Russ.).
- Mills R., Budenz D., Lee P. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141(1):24–30. doi: 10.1016/j.ajo.2005.07.044
- Kuroedov A.V., Aбыsheva L.D., Avdeev R.V. et al. The results of the study and cost effectiveness ratio of costs in the application of local hypotensive therapy in patients with advanced primary open-angle glaucoma (multicenter study). *J Russian Ophthalmological*. 2015; 3:10–22. (In Russ.).
- Liton P.B., Challa P., Stinnett S., Luna C. et al. Cellular senescence in the glaucomatous outflow pathway. *Exper Gerontol*. 2005; 40 (8-9): 745–748. doi:10.1016/j.exger.2005.06.005.
- Yu A.L., Birke K., Moriniere J., Welge-Lussen U. TGF- β 2 induces senescence-associated changes in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(11):5718–5723. doi.org/10.1167/iops.10-5679
- Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Primary open-angle glaucoma: patient's age and disease duration at which blindness may occur. *Medical and biological problems of life*. 2014; 2(12):74–84. (In Russ.).
- Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. The estimated age of the patients and the period of the disease for intensive treatment in primary glaucoma. *Ophthalmology Eastern Europe*. 2014; 3(22):60–71. (In Russ.).
- Pamberg P. How clinical trial results are changing our thinking about target pressures. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002; 13(2):85–88. doi:10.1097/00055735-200204000-00005
- Nagornova Z.M., Seleznev A.V., Zavadsky P.Ch., Kuroyedov A.V. Choice regularities of antihypertensive therapy regimens of primary open-angle glaucoma in conditions of real clinical practice. *RMJ Clinical ophthalmology*. 2018; 3:116–123. (In Russ.). doi:10.21689/2311-7729-2018-18-3-116-123
- Translation of the Finnish Current Care Guideline for Glaucoma. Finland; 2014:23.
- ICO Guidelines for Glaucoma Eye Care. International Council of Ophthalmology; 2015:22.
- Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Belaya D.A. et al. Comparison of primary open-angle glaucoma treatment regimens for patients with disease progression characteristics. Part 1. IOP levels. *National Journal Glaucoma*. 2018; 17(1):14–28. (In Russ.) doi: 10.25700/NJG.2018.01.02.

22. Neelakantan A., Vaishnav H.D., Iyer S.A., Sherwood M.B. Is additional of a third or fourth antiglaucoma medication effective? *J Glaucoma*. 2004; 13(2):130-136. doi:10.1097/00061198-200404000-00008
23. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синустрабекулэктомии. *Национальный журнал глаукома*. 2013; 2:53-60.
24. Cillino S., Di Pace F., Casuccio A., Cillino G. et al. Deep sclerectomy versus trabeculectomy with low-dosage mitomycin C: four-year follow-up. *Ophthalmologica*. 2008; 222(2):81-87. doi:10.1159/000112623
25. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2014; 2:60-69.
26. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У., Арджевнишвили Т.Д. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 2(15):19-35.
27. Еричев В.П., Амбарцумян К.Г., Федоров А.А. Клинико-морфологические доказательства влияния консервантов на поверхность глаза при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2014; 13(4):13-22.
28. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Белая Д.А. и др. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 2. Эффективность инициальных режимов гипотензивного лечения. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(2):65-83.
22. Neelakantan A., Vaishnav H.D., Iyer S.A., Sherwood M.B. Is additional of a third or fourth antiglaucoma medication effective? *J Glaucoma*. 2004; 13(2):130-136. doi:10.1097/00061198-200404000-00008
23. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S. et al. Clinical multicenter study of trabeculectomy efficacy. *National J Glaucoma*. 2013; 2:53-60. (In Russ.).
24. Cillino S., Di Pace F., Casuccio A., Cillino G. et al. Deep sclerectomy versus trabeculectomy with low-dosage mitomycin C: four-year follow-up. *Ophthalmologica*. 2008; 222(2):81-87. doi:10.1159/000112623
25. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Basinsky A.S. et al. Prediction of disease duration and age of patients with different primary open-angle glaucoma changes. *National J Glaucoma*. 2014; 13(2):60-69. (In Russ.).
26. Abysheva L.D., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U., Ardzheshvily T.D. et al. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *National J Glaucoma*. 2016. 2(15): 19-35. (In Russ.).
27. Erichev V.P., Ambartsumyan K.H., Fedorov A.A. Clinical and morphological evidence of the effect of preservatives on the eye surface in primary open-angle glaucoma. *National J Glaucoma*. 2014; 13(4):13-22. (In Russ.).
28. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Belaya D.A. et al. Comparison of primary open-angle glaucoma treatment regimens for patients with disease progression characteristics. Part 2. The efficacy of initial hypotensive treatment regimens. *National J Glaucoma*. 2018; 17(2):65-83. (In Russ.).

Поступила / Received / 03.06.2019



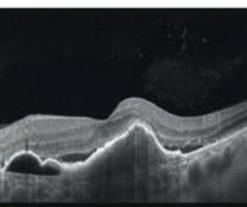
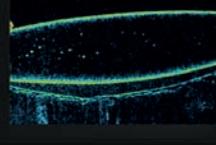
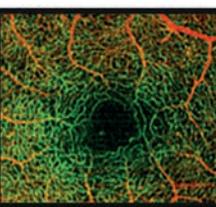
OPTOPOL
technology

СОКТ Copernicus REVO NX

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕТЧАТКИ, ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА, РОГОВИЦЫ И СКЛЕРЫ

ОКТ-АНГИОГРАФИЯ. 3D ВИЗУАЛИЗАЦИЯ СОСУДИСТЫХ СПЛЕТЕНИЙ СЕТЧАТКИ И ХОРИОИДЕИ



- Скорость 110 000 А-сканов/сек
- Проведение всех измерений в автоматическом режиме
- Голосовые подсказки в процессе измерения
- Панорамное сканирование сетчатки 12 мм + 12 мм
- Визуализация хориоидеи

Stormoff®

Тел.: (495) 780-0792; (495) 780-7691
(495) 956-0557

www.stormoff.com
oko@stormoff.com