

Особенности нарушения толерантности к гипотензивному лечению у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и наследственно отягощенным анамнезом заболевания

Булах И.А., врач-офтальмолог¹; <https://orcid.org/0000-0003-2348-4880>

КУРОЕДОВ А.В., д.м.н., начальник офтальмологического отделения², профессор кафедры офтальмологии³; <https://orcid.org/0000-0001-9606-0566>

СЕЛЕЗНЕВ А.В., к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии⁴; <https://orcid.org/0000-0002-4583-6050>

НАГОРНОВА З.М., к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии и офтальмологии⁴. <https://orcid.org/0000-0002-3821-689X>

¹ООО Медицинский центр «Ивастремед», 153021, Российская Федерация, Иваново, ул. Рабфаковская, 30;

²ФКУ ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Минобороны России, 107014, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Оленья, 8А;

³ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ, 153012, Российская Федерация, Иваново, пр. Шереметевский, 8.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Булах И.А., Куроедов А.В., Селезнев А.В., Нагорнова З.М. Особенности нарушения толерантности к гипотензивному лечению у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и наследственно отягощенным анамнезом заболевания. *Национальный журнал глаукома*. 2023; 22(3):98-108.

Резюме

В обзоре рассмотрены возможные причины снижения эффективности гипотензивного лечения у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), наследственный анамнез которых отягощен по данному заболеванию. Приведены примеры клинической практики эффективности и продолжительности антиглаукомной топической терапии, а также отражены механизмы и проявления тахифилаксии и нарушения толерантности у пациентов с ПОУГ. Клинические особенности и характер прогрессирования ПОУГ у пациентов с наследственной предрасположенностью могут находить отражение в раннем снижении эффективности проводимого гипотензивного лечения. Несмотря на ряд современных публикаций, в которых было доказано более агрессивное течение ПОУГ у пациентов с отягощенным семейным анамнезом, на данный момент число

таких работ весьма ограничено, а сами они не систематизированы. Это, в свою очередь, не позволяет сделать однозначных выводов относительно особенностей назначаемой гипотензивной терапии. Также в публикации рассмотрены современные аспекты фармакогенетики у пациентов с ПОУГ, дальнейшее развитие которой не только позволит минимизировать нежелательные побочные реакции, но и повысить эффективность медикаментозного гипотензивного лечения. Результаты работ, представленных в обзоре, дают возможность систематизировать имеющиеся данные о нарушениях толерантности к гипотензивной терапии и актуализировать необходимость дальнейших клинических исследований в этой области.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, семейная глаукома, наследственная глаукома, возраст.

Для контактов:

Булах Илья Алексеевич, e-mail: bulakh.ilya@yandex.ru

LITERATURE REVIEW

Specific features of impaired tolerance to antihypertensive treatment in patients with primary open-angle glaucoma and a hereditary history of the disease

BULAKH I.A., ophthalmologist¹; <https://orcid.org/0000-0003-2348-4880>

KUROYEDOV A.V., Dr. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmological Department², Professor at the Academic Department of Ophthalmology³; <https://orcid.org/0000-0001-9606-0566>

SELEZNEV A.V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Academic Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology⁴; <https://orcid.org/0000-0002-4583-6050>

NAGORNOVA Z.M., Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Academic Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology⁴; <https://orcid.org/0000-0002-3821-689X>

¹OOO Meditsinskiy tsentr Ivastramed, 30b Rabfakovskaya St., Ivanovo, Russian Federation, 153021;

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

³Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova St., Moscow, Russian Federation, 117997;

⁴Ivanovo State Medical Academy, 8 Sheremetevskiy Av., Ivanovo, Russian Federation, 153012.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Bulakh I.A., Kuroyedov A.V., Seleznev A.V., Nagornova Z.M. Specific features of impaired tolerance to antihypertensive treatment in patients with primary open-angle glaucoma and a hereditary history of the disease. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2023; 22(3):98-108.

Abstract

This review considers possible reasons for the decrease in the effectiveness of antihypertensive treatment in primary open-angle glaucoma (POAG) patients with a family history of the disease, presents clinical practice examples of the effectiveness and duration of antiglaucoma topical therapy and the mechanisms and manifestations of tachyphylaxis and tolerance disorders in such patients. Clinical features and the nature of POAG progression in patients with a hereditary predisposition may be reflected in the early decrease in the effectiveness of antihypertensive treatment. In some recent publications the authors proved a more aggressive course of POAG in patients with a family history of the disease, but despite that, such works at the

moment are very limited in number and unsystematized. This, in turn, prevents drawing unambiguous conclusions regarding the features of the prescribed antihypertensive therapy. The article also discusses modern aspects of pharmacogenetics in patients with POAG, its further development will help minimize unwanted side effects as well as increase the effectiveness of antihypertensive drug treatment. The results of the work presented in this review allow systematization of the available data on impaired tolerance to antihypertensive therapy and maintain the need of further clinical research in this area.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, familial glaucoma, hereditary glaucoma, age.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — заболевание, для которого характерны непрерывный, хронически прогрессирующий патологический процесс и постепенное снижение эффективности всех методов лечения [1]. Необходимость пожизненного лечения пациентов с глаукомой сопряжена с постепенным снижением эффективности действия антигипертензивных препаратов на фоне ряда причин, к которым можно отнести: незнание этиологии заболевания, позднюю выявляемость, наличие сопутствующей патологии, присутствующей у большинства пациентов

пожилого возраста, низкую приверженность лечению и ограниченную доступность современных антиглаукомных препаратов [2]. Но ключевую роль в снижении эффективности играет развитие толерантности — снижения реакции на повторяющееся введение лекарственных средств (ЛС) и привыкание организма, ввиду чего может требоваться все большая и большая доза для достижения присущего веществу эффекта [3].

Целью данного обзора является систематизация имеющихся в настоящее время исследований, посвященных нарушениям толерантности к гипо-

тензивному лечению у пациентов с ПОУГ, в том числе с отягощенным семейным анамнезом по этому заболеванию, а также вклад развития фармакогенетики в перспективы повышения эффективности лечения.

В настоящее время основой лечения пациентов с глаукомой является снижение уровня внутриглазного давления (ВГД), достаточное для достижения терапевтической цели, называемой «целевым» диапазоном уровня ВГД [4]. При этом в рандомизированных контролируемых исследованиях получены убедительные доказательства того, что снижение ВГД до «целевых» значений замедляет повреждение зрительного нерва и/или поля зрения [5–8]. Лечение часто начинают поэтапно, начиная с местной медикаментозной терапии (отдельно, затем комбинируя несколько препаратов), за которой следует лазерная трабекулопластика и, при необходимости, фильтрующая антиглаукомная хирургия [9].

Среди антигипертензивных препаратов наибольшее распространение получила группа β -адреноблокаторов (БАБ). Более 40% пациентов с глаукомой или офтальмогипертензией принимают БАБ, и почти каждый второй новый пациент получает БАБ в качестве терапии первой линии [10]. В нескольких исследованиях уже было продемонстрировано, что при длительном применении тимолола в терапии пациентов с глаукомой уровень ВГД снижается на 27–35% от исходных значений [11–13]. В одном из наиболее ранних и показательных исследований (1982), посвященных использованию монотерапии БАБ при сроке наблюдения более 3 лет, было показано снижение эффективности действия тимолола 0,5%. Так, к окончанию срока наблюдения компенсация уровня ВГД наблюдалась только у 33% пациентов с ПОУГ [14]. Спустя два десятилетия Watson P.G. et al. (2001) провели проспективное рандомизированное открытое сравнительное исследование с целью определить долгосрочную эффективность монотерапии местными БАБ. По результатам 7 лет наблюдений, только 43% пациентов, начинавших лечение тимололом, 34% — картеололом и 29% — бетаксололом, все еще получали лечение только этими препаратами. Авторами было отмечено, что уже спустя 5 лет менее половины пациентов оставались привержены монотерапии с применением БАБ, не уточняя при этом другие детали, касающиеся дизайна этой работы [15]. Эффективность снижения офтальмотонуса у 121 пациента с впервые выявленной суб- и декомпенсированной глаукомой при длительной монотерапии БАБ была проанализирована отечественными учеными. Авторами было отмечено, что в 49% случаев (59 пациентов) не удалось достичь снижения уровня ВГД при использовании монотерапии БАБ в первые 1–3 месяца, что послужило поводом для перевода пациентов на комбинированное, лазерное или хирургическое лечение. В течение

последующих 2 лет декомпенсация уровня ВГД была выявлена еще в 32% случаев (17 пациентов). Среди продолжавших участие в исследовании 45 пациентов, декомпенсация уровня ВГД через 4 года исследования отмечалась еще у 30% лиц. Авторами также был проведен анализ длительности сохранения гипотензивного эффекта при монотерапии БАБ в зависимости от первоначального уровня офтальмотонуса. Средний срок сохранения гипотензивного эффекта у пациентов с первоначальным уровнем ВГД до 28 мм рт.ст. (по Маклакову) составлял 5,5 лет, в то время как у пациентов с первоначальным уровнем ВГД более 28 мм рт.ст. (по Маклакову) — только 2 года [16]. В исследовании Philippin H. et al. (2021) инстилляций тимолола 0,5% были назначены 100 пациентам (191 глаз) с ПОУГ в рамках рандомизированного контролируемого исследования. При этом отягощенный семейный анамнез по глаукоме имел место у 24% обследуемых. Достижение «целевых» значений уровня ВГД при сроке наблюдения 1 год было отмечено авторами только в 31% случаев [17]. Несмотря на то, что препараты группы БАБ до сих пор регулярно применяются в качестве препаратов первой линии у пациентов с ПОУГ, их эффективность становится сомнительной при монотерапии на сроке наблюдения от 6 месяцев до 2 лет.

Несомненно, лучшей эффективностью по сравнению с БАБ обладают аналоги простагландинов (АПГ) [18, 19], что находит подтверждение в современных работах. Так, в исследовании Rao S. et al. (2016) по сравнительной эффективности инстилляций латанопроста 0,005% и тимолола 0,5%, среднее снижение уровня ВГД через 3 месяца в группе латанопроста достигало 9,72 мм рт.ст, тогда как в группе тимолола 0,5% — только 7,27 мм рт.ст. ($p=0,002$) [20]. В рамках исследования Soumya R. et al. (2017) было выявлено, что через 12 недель наблюдения как тимолол, так и латанопрост эффективно снижали уровень ВГД, но снижение было значительно больше ($p<0,0001$) при применении латанопроста 0,005% ($7,97\pm 1,27$ мм рт.ст., 31,3%) по сравнению с тимололом 0,5% ($6,77\pm 1,48$ мм рт.ст., 25,9 %) [21]. По результатам исследования Shaifali I. et al. (2020), АПГ также обладали лучшей эффективностью, чем БАБ. Так, через 3 месяца наблюдения среднее снижение уровня ВГД в группе пациентов, получавших инстилляцию латанопроста, составило 10,13 мм рт.ст., тогда как в группе пациентов, получавших тимолол — всего 5,84 мм рт.ст. ($p<0,01$) [22]. Сохранение эффективности при длительном применении препаратов группы АПГ можно оценить по результатам проспективного многоцентрового исследования, проведенного во Франции, Нидерландах, Норвегии, Польше и Швеции (2017) на 722 пациентах, получавших инстилляцию бесконсервантного латанопроста. Достигнутый к 6-му месяцу уровень ВГД ($16,7\pm 1,64$ мм рт.ст.)

сохранялся и оставался стабильным через 12 месяцев ($16,6 \pm 1,83$ мм рт. ст.) [23]. Kim J-M. et al. (2021) провели ретроспективное многоцентровое когортное исследование, целью которого было определение долгосрочного эффекта препаратов группы АПГ. Авторами было доказано эффективное снижение уровня ВГД при применении тафлупроста 0,0015% ($-1,89 \pm 2,77$ мм рт.ст.), травопроста 0,004% ($-2,11 \pm 2,16$ мм рт.ст.) и латанопроста 0,005% ($-2,02 \pm 2,88$ мм рт.ст.) при сроке наблюдения около 5 лет [24]. Исходя из эффективности снижения уровня ВГД и длительности сохранения гипотензивного эффекта, при выборе монотерапии, группа АПГ является более предпочтительной.

В большинстве случаев монотерапия является недостаточной для достижения «целевых» значений уровня ВГД. Ранее было убедительно доказано, что после 2 лет монотерапии более 75% пациентов (разные стадии болезни) нуждаются в 2 или более антиглаукомных препаратах для компенсации уровня ВГД и стабилизации зрительных функций [25]. Поэтому в клинической практике часто используется комбинированная терапия, и, в частности, фиксированные комбинации (ФК) антигипертензивных препаратов. Так, Cheng J.W. et al. (2012) оценили эффективность комбинированных антиглаукомных препаратов, содержащих тимолол, таких как ксалаком (ФК латанопроста 0,005% и тимолола 0,5%), дуотрав (ФК травопроста 0,004% и тимолола 0,5%) и косопт (ФК дорзоламида 2% и тимолола 0,5%). Исследование проводилось путем мета-анализа 913 публикаций, из которых авторы выделили 41 работу, выполненную на основании рандомизированного исследования. Было установлено, что ксалаком и дуотрав лучше понижают уровень ВГД в течение суток, чем косопт (соответственно, на 3,8 и 2,3 мм рт.ст., $p < 0,011$ и $p < 0,001$) и при этом сопоставимы между собой ($p > 0,05$) [26]. Li F. et al. (2017) опубликовали результаты масштабной работы на основании сетевого мета-анализа 72 рандомизированных контролируемых исследований и исследований с перекрестным дизайном, посвященной эффективности и безопасности различных схем лечения пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией (ОГ) с охватом 19 916 пациентов. Авторы пришли к выводам о том, что монотерапия с применением АПГ, а также ФК, содержащие АПГ дают больший эффект снижения уровня ВГД по сравнению с другими группами монопрепаратов и ФК [27]. Сравнительная работа по оценке эффективности назначения ФК АПГ+БАБ и монотерапии этими группами препаратов была проведена Hoxha G et al. (2013). Через год наблюдения за 120 пациентами с ПОУГ среднее значение уровня ВГД в группе пациентов, применявших АПГ, составило $19,8 \pm 1,3$ мм рт.ст., в группе пациентов, применявших БАБ — $21,3 \pm 1,2$ мм рт.ст., а в группе пациентов, применявших ФК АПГ+БАБ — $18,4 \pm 1,3$ мм рт.ст. [28].

Этой же группой авторов в 2017 году выполнялось сравнение эффективности лечения пациентов с ПОУГ и ОГ травопростом 0,004% и ФК травопрост 0,004% и тимолол 0,5% при сроке наблюдения более 2 лет. Было доказано, что через 2 года лечения в группе пациентов, получавших ФК травопрост 0,004% и тимолол 0,5% уровень ВГД ($18,5 \pm 1,5$ мм рт.ст.) был ниже, чем в группе пациентов, получавших травопрост 0,004% ($20,5 \pm 1,5$ мм рт.ст.) [29]. В 2020 году исследователями из России были опубликованы результаты проведенной работы относительно актуальности выбора монотерапии АПГ либо аналогами простаминов на «старте» лечения лиц с впервые выявленной глаукомой, где было доказано, что необходимость дополнительного назначения антигипертензивного препарата (в частности ингибитора карбангидразы, ИКА) имела прямую зависимость от стадии заболевания. В частности, в группе пациентов с начальной стадией глаукомы дополнение в виде ИКА потребовалось лишь в 2,7% случаев, с развитой стадией — в 33%, с далекозашедшей — уже в 77% [30].

Конечно, различия и степень снижения уровня ВГД в ответ на назначение одного и того же препарата у разных пациентов. В 2020 г. были опубликованы результаты исследования Oddone F. et al. по использованию ФК тафлупроста и тимолола у пациентов с недостаточным гипотензивным ответом на монотерапию БАБ или АПГ. Среднее снижение уровня ВГД $\geq 20\%$ через 6 месяцев наблюдения было получено у 69,2% пациентов, в то время как снижение уровня ВГД $\geq 35\%$ было получено только у 25,8% пациентов [31]. В исследовании Dixit A. et al. (2020) определялась эффективность использования ФК бринзоламида 0,2% и тимолола 0,5% у пациентов с ПОУГ. При исходном уровне ВГД $23,35 \pm 1,55$ мм рт.ст. через 12 недель наблюдения авторами было зафиксировано среднее снижение уровня ВГД на 7,12 (30,49%) мм рт.ст ($p < 0,05$) [32]. Pakravan M. et al. (2021) было проведено исследование эффективности инстилляций ФК дорзоламид 1% и тимолол 0,5% трижды в сутки и этой же ФК, но при инстилляциях дважды в сутки у пациентов с впервые выявленной ПОУГ. При исходном уровне ВГД $23,1 \pm 3,15$ мм рт.ст. на фоне инстилляций ФК дорзоламида 1% и тимолола 0,5% дважды в сутки ВГД снизилось до $16,5 \pm 2,21$ мм рт.ст. в то время как при инстилляциях трижды в сутки ВГД снизилось до $13,9 \pm 2,23$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$) [33].

При назначении медикаментозного лечения пациентам с глаукомой, следует учитывать тот факт, что при длительном лечении реактивность обычно постепенно снижается, вызывая состояние относительной толерантности к эффекту лекарственного средства. Это одна из причин необходимости регулярного контроля ВГД с целью своевременной замены/усиления гипотензивного режима. Острая форма толерантности носит название

тахифилаксии — это специфическая реакция организма, заключающаяся в быстром снижении лечебного эффекта при повторном применении лекарственного средства, либо снижение способности организма отвечать развитием анафилактических реакций на повторное введение веществ, вызывающих развитие этих реакций при первичном введении [34, 35]. По механизму формирования толерантность подразделяется на кажущуюся (мнимую, диспозиционную), которая является следствием изменения токсикокинетики (продолжающееся действие токсиканта в неизменной дозе сопровождается постепенным снижением его концентрации в области локализации соответствующей биомишени) и истинную (функциональную, клеточную), которая является следствием изменения токсикодинамики (функциональная модификация биомишени, адаптации клеток к иным условиям внутренней среды организма и т.д.). Следует также учитывать вариабельность реактивности по отношению к назначениям антигипертензивных препаратов. Пациент может быть как гипореактивен, так и гиперреактивен, при этом реактивность может меняться в течение всего периода лечения. В основе вариабельности реакции на лекарства у больных либо у одного больного в различное время лежат четыре общих механизма: изменение концентрации лекарства в зоне рецептора, вариации в концентрации эндогенного лиганда рецептора, изменение плотности или функции рецепторов, а также изменение компонентов реакции, расположенных дистальнее рецептора.

Наиболее изученными в отношении развития тахифилаксии на сегодняшний день являются препараты группы БАБ, применение которых в ряде случаев может привести к быстрому увеличению плотности β -адренорецепторов на клеточной поверхности [36, 37]. При этом тахифилаксия может быть результатом изменений как на претрансляционной, так и на посттрансляционной стадиях синтеза белка. При потере передачи β -адренергических сигналов клетки компенсаторно активизируют β -адренорецепторы из готовых резервных пулов [38]. Связывание БАБ также повышает стабильность уже задействованных β -адренорецепторов, что замедляет оборот рецепторов и увеличивает их плотность [37]. Вместе с этим ферменты, которые способны модифицировать β -адренорецептор, чтобы пометить его для дегградации, подавляются как часть реакции тахифилаксии [39].

Стоит отметить, что подходы к антигипертензивному лечению пациентов с глаукомой должны учитывать фактор наследственной отягощенности анамнеза, так как в подобных случаях усиливается тяжесть течения заболевания, уровень исходного ВГД и скорость прогрессирования. Примером может служить исследование Wolfs R.C. et al. (1998), в котором принимали участие 48 сибов

(братья, сестры и дети) с установленным диагнозом глаукома и 155 здоровых людей контрольной группы. Уровень ВГД более 21 мм рт.ст. был зафиксирован в 4,1% случаев в группе сибов и только в 0,7% случаев в контрольной группе, при этом необходимость назначения гипотензивного лечения была в 10 раз выше в группе сибов, а дефекты поля зрения в группе сибов были выявлены в 33,7% случаев по сравнению с 10,5% случаев в группе контроля. Риск развития повышенного уровня ВГД в течение жизни составлял 42,5% у родственников пациентов с глаукомой по сравнению с 6,7% у родственников контрольной группы (отношение рисков — 6,3, 95% ДИ 2,1–19,2; $p < 0,001$, логарифмический ранговый критерий). Риск увеличения экскавации диска зрительного нерва (ДЗН) в течение жизни составлял 62,2% у родственников пациентов с глаукомой по сравнению с 16,6% у родственников контрольной группы (отношение рисков — 3,8, 95% ДИ 2,3–6,1; $p \leq 0,001$). Риск развития глаукомы в течение жизни в возрасте 80 лет составлял 22,0% для родственников пациентов с глаукомой по сравнению с 2,4% для родственников контрольной группы (отношение рисков — 9,2, 95% ДИ 1,2–73,9; $p < 0,001$) [40].

В исследовании Albdour M.Q. et al. (2016) принимали участие 144 пациента с положительным семейным анамнезом по глаукоме при сроке наблюдения $3,5 \pm 4,1$ лет и 215 пациентов со спорадической формой ПОУГ при сроке наблюдения $4,1 \pm 3,3$ лет. Авторами был отмечен более ранний возраст установленного диагноза глаукома у пациентов с отягощенным семейным анамнезом ($61,9 \pm 13,5$ лет) по сравнению с пациентами со спорадической глаукомой ($65,2 \pm 12,5$ лет, $p = 0,02$). Увеличение размеров экскавации ДЗН свыше 0,9 было выявлено у 32,2% пациентов с положительным семейным анамнезом по глаукоме, а в группе пациентов со спорадической глаукомой — у 22,4% ($p = 0,05$). При этом умеренные и тяжелые дефекты поля зрения в группе пациентов с отягощенным семейным анамнезом наблюдались в 66,2% случаев, в то время как в группе пациентов со спорадической глаукомой — 54,8% ($p = 0,04$) [41].

Исследование O'Brien J.M. et al. (2018) при сроке наблюдения 5 лет включало 1324 пациента с отягощенным семейным анамнезом по глаукоме и 1041 пациента контрольной группы, не имеющих родственников с глаукомой. Авторами было установлено, что повышение ВГД свыше 30 мм рт.ст. у пациентов с положительным семейным анамнезом по глаукоме выявлялось статистически чаще (19,7%), чем у пациентов с неотягощенным семейным анамнезом по глаукоме (17,5%), при этом увеличение экскавации ДЗН свыше 0,8 также отмечалось чаще в группе пациентов с отягощенным по глаукоме семейным анамнезом (29,3%) по сравнению с пациентами, не имевшими родственников с глаукомой (27,5%) [42].

Исходя из современных представлений о механизмах нарушения толерантности, можно сделать вывод, что индивидуальные генетические особенности играют немаловажную роль в выборе лечения, в том числе и у пациентов с ПОУГ. С учетом этого факта в последнее время получило развитие такое направление, как фармакогенетика — раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ [43]. Благодаря разработке методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) стало возможным генотипирование — выявление полиморфизмов у пациентов, что позволяет в определенной степени прогнозировать ответную реакцию организма на назначение лекарственных препаратов и может повысить эффективность и безопасность проводимого лечения. В настоящее время в аспекте фармакогенетики по отношению к пациентам с глаукомой наиболее изученными являются АПГ и БАБ. В клинической практике офтальмологи регулярно сталкиваются с возникновением нежелательных реакций на антигипертензивное лечение. В рамках исследования проведенного Korte J-M. et al. (2002) было доказано, что офтальмологические БАБ сравнимы по биодоступности с внутривенными. Таким образом, при назначении местных БАБ можно ожидать нежелательных сердечно-легочных проявлений [44]. Нежелательные системные явления при местном применении офтальмологических БАБ встречаются весьма регулярно [45]. Учитывая особенности метаболизма, в частности, ферментативную активность, людей можно разделить на четыре группы: «медленные», «средние», «быстрые» и «ультрабыстрые» «метаболизаторы» [46]. При этом известно, что 80% тимолола метаболизируется изоферментом цитохрома P-450 CYP2D6, локализованным в печени [47]. Следует отметить, что чем ниже активность CYP2D6, тем меньшие дозы необходимо использовать в лечении, чтобы не повышать риск развития нежелательных реакций ввиду избыточного накопления препарата в организме [46]. Например, в результате проведенного исследования Samer S.F. et al. (2013) было доказано, что фенотип CYP2D6 «медленных метаболизаторов» связан с повышенным риском токсичности тимолола [48]. Yang Y. et al. (2009) исследовали зависимость чувствительности к тимололу от полиморфизма rs16947 гена CYP2D6. Было доказано, что пациенты с генотипом CC по аллелю гена CYP2D6 («быстрые» метаболизаторы), имели достоверно более низкую вероятность развития тимолол-индуцированной брадикардии, по сравнению с пациентами, имевшими генотип TT. В то же время пациенты с генотипом TT («медленные метаболизаторы») демонстрировали низкую чувствительность к тимололу, что проявлялось в плохом снижении ВГД [49, 50]. В проспективном исследовании Nieminen T. et al. (2005) принимали

участие 19 пациентов с глаукомой и 18 здоровых волонтеров. Было установлено, что при применении тимолола у гомозигот Ser49 проявлялась брадикардия, низкое систолическое давление и высокое диастолическое давление, в отличие от индивидов с Gly49 [51]. Под руководством того же исследователя в 2007 году было выявлено, что плазменные уровни инстиллируемого в глаза тимолола коррелируют с изменениями частоты сердечных сокращений, при этом частота возникновения брадикардии у «медленных метаболизаторов» возникала достоверно чаще и коррелировала с высокой концентрацией тимолола в плазме крови после инстилляций [52]. В исследовании «случай-контроль» (2016) принимали участие 93 пациента с ПОУГ и 125 пациентов контрольной группы. Было доказано, что фенотип «медленного метаболизатора» замедляет скорость метаболизма тимолола, что может приводить к побочным действиям препарата. Также в рамках этой работы было выявлено отсутствие связи полиморфизма CYP2C19 с предрасположенностью к ПОУГ [53].

Несмотря на то, что БАБ является на данный момент наиболее изученной с точки зрения фармакогенетики лекарственной группой, есть ряд работ, посвященных АПГ. В 2007 году были опубликованы результаты исследования Sakurai M. et al., в котором авторы изучали возможную взаимосвязь полиморфизма гена рецептора F2a (FP) и инстилляций латанопроста у 100 здоровых добровольцев. В течение 7 дней инстилляций латанопроста уровень ВГД у испытуемых в среднем снизился на 18,1% от исходного. В ходе этой работы была установлена корреляция снижения уровня ВГД и полиморфизмов rs3753380 и rs3766355 [54]. Эта же группа авторов в 2014 году выполнила исследование по выявлению корреляции снижения уровня ВГД и полиморфизма гена рецептора F2a у пациентов с глаукомой и ОГ. Авторами была доказана зависимость снижения уровня ВГД и полиморфизма rs1293097, а также более низкая чувствительность к латанопросту у пациентов с полиморфизмом rs3753380 [55]. Gao L-C. et al. (2015) оценили процент снижения уровня ВГД (%ΔВГД) в ответ на инстилляцию латанопроста у 63 пациентов с ПОУГ. У гетерозиготного генотипа (генотип, в котором представлены два разных аллельных гена: доминантный и рецессивный) rs11568658 GT был на 10,4 %ΔВГД ниже, чем у гомозиготного GG дикого типа на 7-й день ($15,7 \pm 2,52$ против $26,1 \pm 2,88$; $p=0,003$), а соответствующие результаты у rs10306114 AG гетерозиготный генотип и АТ-гаплотип (гаплотип — совокупность аллелей на локусах одной хромосомы, обычно наследуемых вместе), построенный по rs3753380 и rs3766355, на 7-е сутки составили 7,2 и 10,3 %ΔВГД ($P<0,05$). Аналогичные результаты наблюдались и на 30-й день ($p=0,008$, $p=0,006$ и $p=0,002$ соответственно). Множественный регрес-

сионный анализ показал, что гетерозиготные генотипы rs10306114, rs11568658 и носительство гаплотипа АТ достоверно коррелировали с более низким %ΔВГД. На 30-е сутки указанные выше вариации объясняли 9,9, 10,7 и 17,7% общей вариабельности %ΔВГД у китайских пациентов с ПОУГ соответственно. В результате этой работы авторы пришли к выводу, что однонуклеотидные полиморфизмы (различие последовательностей ДНК в одинаковых участках хромосом на один нуклеотид (аденин [А], тимин [Т], гуанин [G] или цитозин [C]) rs10306114, rs3753380, rs3766355 и rs11568658 коррелируют с ответом на терапию латанопростом у пациентов с ПОУГ. Эти могут быть важными детерминантами вариабельности ответа на латанопрост [56]. В этом же году Ussa F. et al. выполнили похожее исследование латанопроста у 124 пациентов с ПОУГ. Авторами было доказано, что однонуклеотидные полиморфизмы rs6686438 и rs10786455 гена рецептора простагландина F_{2α} связаны с положительным ответом на инстилляцию латанопроста, а однонуклеотидные полиморфизмы rs3753380, rs6672484 и rs11578155 — с отрицательным ответом. Было установлено, что однонуклеотидные полиморфизмы гена рецептора простагландина F_{2α} и генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы, могут определять реакцию на латанопрост у белой европейской испанской популяции [57]. В рамках крупного исследования Liu H. et al. (2016) было обследовано 129 пациентов с ПОУГ и 121 пациент группы контроля, с полиморфизмами 129T>C (rs3213619), 1236C>T (rs1128503), 2677G>T/A (rs2032582) и 3435C>T (rs1045642) гена ABCB1. Было доказано, что полиморфизм 3435C>T (rs1045642) гена ABCB1 ассоциировался со значительным снижением ВГД и улучшением остроты зрения у пациентов с ПОУГ до и после лечения латанопростом ($p<0,05$). Также авторами было установлено, что полиморфизмы 2677G>T/A (rs2032582) и 3435C>T (rs1045642) могут быть ассоциированы с предрасположенностью к ПОУГ [58].

Исследование пациентов из Китая, выполненное Zhang P. et al. (2016) включало 89 пациентов с ПОУГ и ОГ. В ответ на инстилляцию латанопроста уровень ВГД у больных с аллелем GG rs4241366 был ниже, чем у больных с GC+CC на 7-е сутки ($p=0,007$). Также уровень ВГД у больных с аллелем CC rs3766355 был ниже, чем у больных с CA+AA на 30-е сутки ($p=0,024$). Путем множественного регрессионного анализа авторы доказали, что даже после поправки на исходное значение уровня ВГД rs4241366 в гене переносчика органических анионов семейства 2A1 и rs3766355 в гене рецептора простагландина F_{2α} коррелировали с реакцией на латанопрост на 7-й день (rs4241366, $p=0,014$) и 30-й день (rs3766355, $p=0,035$) соответственно [59]. Cui X-J. et al. (2017) исследовали корреляцию общих однонуклеотидных полиморфизмов в генах

AFAP1, GMDS и PTGFR с реакцией уровня ВГД на латанопрост у 135 пациентов с ПОУГ. Было установлено, что через 1, 2 и 4 недели лечения латанопростом уровень офтальмотонуса у пациентов с ПОУГ достоверно снижался ($p<0,05$). При этом у лиц с ПОУГ и генотипом TT GMDS rs9503012 C>T наблюдался лучший ответ на латанопрост, чем у пациентов с генотипом CC+CT ($p<0,05$). Аналогично было установлено, что пациенты с ПОУГ, несущие генотип AA PTGFR rs3766355 A>C, показали лучший ответ на применение латанопроста, чем пациенты, несущие генотипы CC+AC ($p<0,05$). Логистический регрессионный анализ показал, что возраст, генотипы CC+CT GMDS rs9503012 C>T и генотипы CC+AC PTGFR rs3766355 A>C являются независимыми факторами риска недостаточного гипотензивного ответа на латанопрост у пациентов с ПОУГ [60].

В свете сегодняшнего развития фармакогенетики для практического здравоохранения не представлено достаточного количества работ, которые изучают механизмы действия местных ИКА. Известно, что за метаболизм бринзоламида отвечают изоферменты цитохрома P450: CYP3A4 (в основном), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Следует с осторожностью назначать препараты, ингибирующие изофермент CYP3A4, такие как кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тролеандомицин, вследствие возможного ингибирования метаболизма бринзоламида. Следует соблюдать осторожность при совместном назначении ингибиторов изофермента CYP3A4. В практике достаточно редко встречаются описанные в инструкции нежелательные реакции на ИКА, такие как сердечно-сосудистая недостаточность, стенокардия, аритмия, тахикардия, повышение АД. Это объясняется тем, что благодаря родству ИКА и его метаболита к эритроцитам и тканевой карбоангидразе их концентрация в плазме низкая [61].

Также в настоящее время в профессиональной печати представлено недостаточное количество работ, посвященных фармакогенетике селективных α₂-адреномиметиков. Исходя из инструкции по медицинскому применению, бримонидин может вызвать брадикардию, вазовагальное синкопе, повышение АД (часто), снижение АД (нечасто). Однако он чаще вызывает другие нежелательные побочные реакции, такие как одышку, головокружение, сонливость [62]. Учитывая, что α₂-адреномиметики реализуют свой гипотензивный эффект через α₂-адренорецептор, полиморфизмы в гене, который кодирует α₂-адренорецепторы, могут быть ответственны за индивидуальную чувствительность к бримонидину. В настоящее время данная группа препаратов не изучалась с позиции фармакогенетики, хотя эффективность и безопасность бримонидина среди пациентов широко варьируется [61]. Несмотря на наличие

немногочисленных исследований по фармакогенетике ИКА и α 2-адреномиметиков, в настоящее время нет работ по фармакогенетике этих групп препаратов в аспекте лечения глаукомы.

Анализ работ, посвященных эффективности антигипертензивного лечения пациентов с ПОУГ, показал разницу в степени возможного снижения уровня офтальмотонуса при назначении тех или иных препаратов с наилучшими результатами в группе АПГ, что может способствовать их выбору при монотерапии в качестве препаратов первой линии. При этом именно АПГ и содержащие их ФК показывают высокую эффективность при длительном использовании. Несмотря на факт того, что тяжесть заболевания при отягощенном семейном

анамнезе сопряжена с более выраженными проявлениями болезни, в литературе нет печатных работ относительно сроков эффективного лечения и, возможно, более частых случаев развития толерантности к лечению у таких пациентов по сравнению с пациентами со спорадической формой глаукомы. При этом важно отметить, что дальнейшие исследования в области фармакогенетики могут значительно повысить показатели эффективности антигипертензивного лечения, в том числе у пациентов с отягощенным семейным анамнезом, а также улучшить прогноз течения заболевания в долгосрочной перспективе, что станет поводом для дальнейшего научного поиска ответов на остающиеся открытыми вопросы.

Литература

1. Нестеров А.П. Глаукома. М: Медицина 1995; 256.
2. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю. Продолжительность гипотензивного действия антиглаукомных препаратов. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2016; 4:214-219. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2016-16-4-214-219>
3. Куценко С.А. Основы токсикологии. Санкт-Петербург: 2002; Т. 4: 119.
4. Damji K.F., Behki R., Wang L. Target IOP Workshop. Canadian perspectives in glaucoma management: setting target intraocular pressure range. *Can J Ophthalmol* 2003; 38:189-197. [https://doi.org/10.1016/s0008-4182\(03\)80060-1](https://doi.org/10.1016/s0008-4182(03)80060-1)
5. [CNTG] Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* 1998; 126:498-505. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(98\)00272-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00272-4)
6. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:701-713. <https://doi.org/10.1001/archophth.120.6.701>
7. Leske M.C., Heijl A., Hussein M., et al. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:48-56. <https://doi.org/10.1001/archophth.121.1.48>
8. Nemesure B., Honkanen R., Hennis A., et al. Barbados Eye Studies Group. Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. *Ophthalmology* 2007; 114:1810-1815. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.04.003>
9. Kulkarni S.V., Damji K.F., Buys Y.M. Medical management of primary open-angle glaucoma: Best practices associated with enhanced patient compliance and persistency. *Patient Preference and Adherence* 2008; 2:303-313. <https://doi.org/10.2147/PPA.S4163>
10. Negri L., Ferreras A., Iester M. Timolol 0.1% in glaucomatous patients: efficacy, tolerance, and quality of life. *J Ophthalmol* 2019; 13:1-12. <https://doi.org/10.1155/2019/4146124>
11. Delval L., Baudouin C., Gabissou P. et al. Safety and efficacy of unpreserved timolol 0.1% gel in patients controlled by preserved latanoprost with signs of ocular intolerance. *Journal Français d'Ophthalmologie* 2013; 36:316-323. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2012.04.015>
12. Quaranta L., Katsanos A., Floriani I. et al. Circadian intraocular pressure and blood pressure reduction with timolol 0.5% solution and timogel 0.1% in patients with primary open-angle glaucoma. *J Clin Pharm* 2012; 52(10):1552-1557. <https://doi.org/10.1177/0091270011420254>
13. Akingbehin T.Y., Raj P.S., Ophthalmic topical beta blockers: review of ocular and systemic adverse effects. *Journal of Toxicology. Cutaneous and Ocular Toxicology* 1990; 9(2):131-147. <https://doi.org/10.3109/15569529009036318>

References

1. Nesterov A.P. Glaucoma [Glaucoma]. Moscow, Medicine, 1995. 256 p.
2. Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu. Duration of antihypertensive action of antiglaucoma drugs. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2016; 4:214-219. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2016-16-4-214-219>
3. Kutsenko S.A. Osnovy toksikologii [Basics of toxicology]. St. Petersburg, 2002; 4:119 p.
4. Damji K.F., Behki R., Wang L. Target IOP Workshop. Canadian perspectives in glaucoma management: setting target intraocular pressure range. *Can J Ophthalmol* 2003; 38:189-197. [https://doi.org/10.1016/s0008-4182\(03\)80060-1](https://doi.org/10.1016/s0008-4182(03)80060-1)
5. [CNTG] Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* 1998; 126:498-505. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(98\)00272-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00272-4)
6. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:701-713. <https://doi.org/10.1001/archophth.120.6.701>
7. Leske M.C., Heijl A., Hussein M., et al. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:48-56. <https://doi.org/10.1001/archophth.121.1.48>
8. Nemesure B., Honkanen R., Hennis A., et al. Barbados Eye Studies Group. Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. *Ophthalmology* 2007; 114:1810-1815. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.04.003>
9. Kulkarni S.V., Damji K.F., Buys Y.M. Medical management of primary open-angle glaucoma: Best practices associated with enhanced patient compliance and persistency. *Patient Preference and Adherence* 2008; 2:303-313. <https://doi.org/10.2147/PPA.S4163>
10. Negri L., Ferreras A., Iester M. Timolol 0.1% in glaucomatous patients: efficacy, tolerance, and quality of life. *J Ophthalmol* 2019; 13:1-12. <https://doi.org/10.1155/2019/4146124>
11. Delval L., Baudouin C., Gabissou P. et al. Safety and efficacy of unpreserved timolol 0.1% gel in patients controlled by preserved latanoprost with signs of ocular intolerance. *Journal Français d'Ophthalmologie* 2013; 36:316-323. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2012.04.015>
12. Quaranta L., Katsanos A., Floriani I. et al. Circadian intraocular pressure and blood pressure reduction with timolol 0.5% solution and timogel 0.1% in patients with primary open-angle glaucoma. *J Clin Pharm* 2012; 52(10):1552-1557. <https://doi.org/10.1177/0091270011420254>
13. Akingbehin T.Y., Raj P.S., Ophthalmic topical beta blockers: review of ocular and systemic adverse effects. *Journal of Toxicology. Cutaneous and Ocular Toxicology* 1990; 9(2):131-147. <https://doi.org/10.3109/15569529009036318>

14. Blica S., Saunte E. Timolol maleate in the treatment of glaucoma simplex and glaucoma capsulare. A three-year follow up study. *Acta Ophthalmol. (Copenh)*. 1982; 60(6):967-976.
<https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1982.tb00629.x>
15. Watson P.G., Barnett M.F., Parker V., Haybittle J. A 7 year prospective comparative study of three topical β blockers in the management of primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(8):962-968.
<https://doi.org/10.1136/bjo.85.8.962>
16. Листопадава Н.А., Тугуши О.А., Агалакова Л.С. и др. Анализ эффективности длительной монотерапии бета-блокаторами и дополнительной терапии простагландинами при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома* 2008; 7(4):17-19.
17. Philippin H., Matayan E., Knoll M.K. et al. Selective laser trabeculoplasty versus 0.5% timolol eye drops for the treatment of glaucoma in Tanzania: a randomised controlled trial. *Lancet Glob Health* 2021; 9(11):e1589-e1599.
[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00348-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00348-X)
18. Alm A., Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. *Scandinavian Latanoprost Study Group. Ophthalmology* 1995; 102(12):1743-1752.
[https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(95\)30798-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(95)30798-1)
19. Camras C.B. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: a six-month masked, multicenter trial in the United States. The United States Latanoprost Study Group. *Ophthalmology* 1996; 103(1):138-147.
[https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(96\)30749-5](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(96)30749-5)
20. Rao S., Narayanan P.V. A Randomised Open Label Comparative Clinical Trial on the Efficacy of Latanoprost and Timolol in Primary Open Angle Glaucoma. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(1):FC13-FC15.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/16923.7135>
21. Soumya R., Jayanthi C.R., Sujatha B.L. Efficacy and safety of timolol and latanoprost in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol* 2017; 7(8):844-850.
<https://doi.org/10.5455/njppp.2017.7.0412418042017>
22. Shaifali I., Gupta N., Chandra S., Agarwal K. A comparative study on the efficacy and costeffectiveness of latanoprost and timolol in glaucoma. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol* 2020; 10(05):400-404.
<https://doi.org/10.5455/njppp.2020.10.03056202018032020>
23. Grabska-Liberek I., Economou M., Rouland J-F. Long-term efficacy and safety assessment of patients treated by prostaglandins eyedrops. Final results of the FREE survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(8):3739.
24. Kim J-M., Sung K-R., Kim H-K. et al. Long-Term Effectiveness and Safety of Tafluprost, Travoprost, and Latanoprost in Korean Patients with Primary Open-Angle Glaucoma or Normal-Tension Glaucoma: A Multicenter Retrospective Cohort Study (LOTUS Study). *J Clin Med* 2021; 10(12):2717
<https://doi.org/10.3390/jcm10122717>
25. Lichter P.R., Musch D.C., Gillespie B.W. et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001; 108(11):1943-1953.
[https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(01\)00873-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00873-9)
26. Cheng J.W., Cheng S.W., Gao L.D. et al. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7(9):e45079.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045079>
27. Li F., Huang W., Zhang X. Efficacy and safety of different regimens for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(3):e277-e284.
<https://doi.org/10.1111/aos.13568>
28. Hoxha G., Spahiu K., Kaçaniku G. et al. Comparison of prostaglandin analogue, beta-blockers and prostaglandin analogue/beta-blockers fixed combination in patients with primary open-angle glaucoma. *Spektrum Augenheilkd* 2013; 27:239-244.
<https://doi.org/10.1007/s00717-013-0189-y>
29. Hoxha G., Spahiu K., Kaçaniku G. et al. Efficacy and Safety of Travoprost and Timolol Fixed Combination Compared to Travoprost in Patients with Primary Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. *Open J Ophthalmol* 2017; 7(3):176-183.
<https://doi.org/10.4236/ojoph.2017.73024>
30. Гусаревич А.А., Завадский П.Ч., Куроедов А.В. и др. Актуальность выбора монотерапии аналогами простагландинов/простамидов на старте лечения впервые выявленной глаукомы (результаты многоцентрового исследования). *Национальный журнал глаукома* 2020; 19(3):43-57.
<https://doi.org/10.25700/NJG.2020.03.05>
14. Blica S., Saunte E. Timolol maleate in the treatment of glaucoma simplex and glaucoma capsulare. A three-year follow up study. *Acta Ophthalmol. (Copenh)*. 1982; 60(6):967-976.
<https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1982.tb00629.x>
15. Watson P.G., Barnett M.F., Parker V., Haybittle J. A 7 year prospective comparative study of three topical β blockers in the management of primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(8):962-968.
<https://doi.org/10.1136/bjo.85.8.962>
16. Listopadova N.A., Tugushi O.A., Agalakova L.S. et al. Analysis of the effectiveness of long-term monotherapy with the beta-blockers and adjunctive therapy with prostaglandins in primary open-angle glaucoma. *Glaukoma* 2008; 7(4):17-19
17. Philippin H., Matayan E., Knoll M.K. et al. Selective laser trabeculoplasty versus 0.5% timolol eye drops for the treatment of glaucoma in Tanzania: a randomised controlled trial. *Lancet Glob Health* 2021; 9(11):e1589-e1599.
[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00348-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00348-X)
18. Alm A., Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. *Scandinavian Latanoprost Study Group. Ophthalmology* 1995; 102(12):1743-1752.
[https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(95\)30798-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(95)30798-1)
19. Camras C.B. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: a six-month masked, multicenter trial in the United States. The United States Latanoprost Study Group. *Ophthalmology* 1996; 103(1):138-147.
[https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(96\)30749-5](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(96)30749-5)
20. Rao S., Narayanan P.V. A Randomised Open Label Comparative Clinical Trial on the Efficacy of Latanoprost and Timolol in Primary Open Angle Glaucoma. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(1):FC13-FC15.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/16923.7135>
21. Soumya R., Jayanthi C.R., Sujatha B.L. Efficacy and safety of timolol and latanoprost in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol* 2017; 7(8):844-850.
<https://doi.org/10.5455/njppp.2017.7.0412418042017>
22. Shaifali I., Gupta N., Chandra S., Agarwal K. A comparative study on the efficacy and costeffectiveness of latanoprost and timolol in glaucoma. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol* 2020; 10(05):400-404.
<https://doi.org/10.5455/njppp.2020.10.03056202018032020>
23. Grabska-Liberek I., Economou M., Rouland J-F. Long-term efficacy and safety assessment of patients treated by prostaglandins eyedrops. Final results of the FREE survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(8):3739.
24. Kim J-M., Sung K-R., Kim H-K. et al. Long-Term Effectiveness and Safety of Tafluprost, Travoprost, and Latanoprost in Korean Patients with Primary Open-Angle Glaucoma or Normal-Tension Glaucoma: A Multicenter Retrospective Cohort Study (LOTUS Study). *J Clin Med* 2021; 10(12):2717
<https://doi.org/10.3390/jcm10122717>
25. Lichter P.R., Musch D.C., Gillespie B.W. et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001; 108(11):1943-1953.
[https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(01\)00873-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00873-9)
26. Cheng J.W., Cheng S.W., Gao L.D. et al. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7(9):e45079.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045079>
27. Li F., Huang W., Zhang X. Efficacy and safety of different regimens for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(3):e277-e284.
<https://doi.org/10.1111/aos.13568>
28. Hoxha G., Spahiu K., Kaçaniku G. et al. Comparison of prostaglandin analogue, beta-blockers and prostaglandin analogue/beta-blockers fixed combination in patients with primary open-angle glaucoma. *Spektrum Augenheilkd* 2013; 27:239-244.
<https://doi.org/10.1007/s00717-013-0189-y>
29. Hoxha G., Spahiu K., Kaçaniku G. et al. Efficacy and Safety of Travoprost and Timolol Fixed Combination Compared to Travoprost in Patients with Primary Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. *Open J Ophthalmol* 2017; 7(3):176-183.
<https://doi.org/10.4236/ojoph.2017.73024>
30. Gusarevich A.A., Zavadski P.C., Kuroyedov A.V. et al. The correct choice of monotherapy with prostaglandin analogues/prostamides at the start of treatment for newly diagnosed glaucoma (results of a multicenter study). *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2020; 19(3):43-57.
<https://doi.org/10.25700/NJG.2020.03.05>

31. Oddone F., Tanga L., Kóthy P., Holló G. Correction to: Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension with Preservative-Free Tafluprost/Timolol Fixed-Dose Combination Therapy: the VISIONARY Study Group. *Adv Ther* 2020; 37(8):3643-3644. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01407-w>.
32. Dixit A., Ashish A., Sharma R. A comparative study on efficacy of fixed combination timolol/brinzolamide versus travoprost monotherapy in drug-naïve open-angle glaucoma patients. *Ther Adv Ophthalmol* 2020; 12:2515841420909666. <https://doi.org/10.1177/2515841420909666>.
33. Pakravan M., Beni A.N., Yazdani S. et al. Efficacy and safety of timolol-dorzolamide fixed-combination three times a day versus two times a day in newly diagnosed open-angle glaucoma. *J Drug Assess* 2021; 10(1):91-96. <https://doi.org/10.1080/21556660.2021.1967642>.
34. Адо А.Д., Комиссаров И.В. Тахифилаксия. Большая медицинская энциклопедия, 3-е изд. М: Советская энциклопедия. Т. 24.
35. Крыжановский С.А. Клиническая фармакология. Москва: Мастерство 2001; 402.
36. Neufeld A.H. Influences on the density of beta-adrenergic receptors in the cornea and iris-ciliary body of the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; 17(11):1059-1075.
37. Samama P., Bond R.A., Rockman H.A. et al. Ligand-induced overexpression of a constitutively active beta2-adrenergic receptor: Pharmacological creation of a phenotype in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:137.
38. Milano CA, Dolber PC, Rockman HA, et al. Myocardial expression of a constitutively active alpha 1b-adrenergic receptor in transgenic mice induces cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:10109-10113.
39. Ping P., Gelzer-Bell R., Roth D.A. et al. Reduced beta-adrenergic receptor activation decreases G-protein expression and beta-adrenergic receptor kinase activity in porcine heart. *J Clin Invest* 1995; 95(3):1271-1280.
40. Wolfs R.C., Klaver C.C., Ramrattan R.C., et al. Genetic Risk of Primary Open-angle Glaucoma. Population-Based Familial Aggregation Study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(12):1640-1645. <https://doi.org/10.1001/archophth.116.12.1640>.
41. Alldour M.Q., Vu K.T., Markel N.L., et al. Family History of Glaucoma and Disease Severity. *J R Nav Med Serv* 2016; 23(4):36-40. <https://doi.org/10.12816/0032199>.
42. O'Brien J.M., Salowe R.J., Fertig R. et al. Family History in the Primary Open-Angle African American Glaucoma Genetics Study Cohort. *Am J Ophthalmol* 2018; 192:239-247. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.03.014>.
43. Кукес В.Г., Бочкова Н.П. Клиническая фармакогенетика. М: ГЭОТАР-Медиа 2007: 248.
44. Korte J.-M., Kaila T., Saari K.M. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240(6):430-435. <https://doi.org/10.1007/s00417-002-0462-2>.
45. Егоров Е.А. Нежелательные явления гипотензивной терапии глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2007;8(4):144-147.
46. Кукес В.Г., Сычёв Д.А. Клиническая фармакология (Изд. 5-е). М: ГЭОТАР-Медиа, 2017: 1024.
47. Volotinen M., Turpeinen M., Tolonen A. et al. Timolol metabolism in human liver microsomes is mediated principally by CYP2D6. *Drug Metab Dispos* 2007; 35(7):1135-1141. <https://doi.org/10.1124/dmd.106.012906>.
48. Samer C.F., Lorenzini K.I., Rollason V. et al. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther* 2013; 17(3):165-184. <https://doi.org/10.1007/s40291-013-0028-5>.
49. Сычев Д.А., Рожков А.В., Алексеев И.Б. Фармакогенетика глаукомы: настоящее и будущее. *Фармакогенетика и фармакогеномика* 2016; 1:13-17.
50. Yang Y., Wu K., Yuan H., Yu M. Cytochrome oxidase 2D6 gene polymorphism in primary open-angle glaucoma with various effects to ophthalmic timolol. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25:163-171. <https://doi.org/10.1089/jop.2008.0028>.
51. Nieminen T., Uusitalo H., Maenpää J. et al. Polymorphisms of genes CYP2D6, ADRB1, and GNAS1 in pharmacokinetics and systemic effects of ophthalmic timolol. A pilot study. *Eur J Pharmacol* 2005; 61:811-819. <https://doi.org/10.1007/s00228-005-0052-4>.
51. Oddone F., Tanga L., Kóthy P., Holló G. Correction to: Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension with Preservative-Free Tafluprost/Timolol Fixed-Dose Combination Therapy: the VISIONARY Study Group. *Adv Ther* 2020; 37(8):3643-3644. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01407-w>.
32. Dixit A., Ashish A., Sharma R. A comparative study on efficacy of fixed combination timolol/brinzolamide versus travoprost monotherapy in drug-naïve open-angle glaucoma patients. *Ther Adv Ophthalmol* 2020; 12:2515841420909666. <https://doi.org/10.1177/2515841420909666>.
33. Pakravan M., Beni A.N., Yazdani S. et al. Efficacy and safety of timolol-dorzolamide fixed-combination three times a day versus two times a day in newly diagnosed open-angle glaucoma. *J Drug Assess* 2021; 10(1):91-96. <https://doi.org/10.1080/21556660.2021.1967642>.
34. Ado A.D., Komissarov I.V. Takhifilaksiya [Tachyphylaxis]. Great Medical Encyclopedia, 3rd ed. Moscow, Soviet Encyclopedia, Vol. 24.
35. Kryzhanovskii S.A. Klinicheskaya farmakologiya [Clinical pharmacology]. Moscow, Masterstvo Publ., 2001. 402.
36. Neufeld A.H. Influences on the density of beta-adrenergic receptors in the cornea and iris-ciliary body of the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; 17(11):1059-1075.
37. Samama P., Bond R.A., Rockman H.A. et al. Ligand-induced overexpression of a constitutively active beta2-adrenergic receptor: Pharmacological creation of a phenotype in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:137.
38. Milano CA, Dolber PC, Rockman HA, et al. Myocardial expression of a constitutively active alpha 1b-adrenergic receptor in transgenic mice induces cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:10109-10113.
39. Ping P., Gelzer-Bell R., Roth D.A. et al. Reduced beta-adrenergic receptor activation decreases G-protein expression and beta-adrenergic receptor kinase activity in porcine heart. *J Clin Invest* 1995; 95(3):1271-1280.
40. Wolfs R.C., Klaver C.C., Ramrattan R.C., et al. Genetic Risk of Primary Open-angle Glaucoma. Population-Based Familial Aggregation Study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(12):1640-1645. <https://doi.org/10.1001/archophth.116.12.1640>.
41. Alldour M.Q., Vu K.T., Markel N.L., et al. Family History of Glaucoma and Disease Severity. *J R Nav Med Serv* 2016; 23(4):36-40. <https://doi.org/10.12816/0032199>.
42. O'Brien J.M., Salowe R.J., Fertig R. et al. Family History in the Primary Open-Angle African American Glaucoma Genetics Study Cohort. *Am J Ophthalmol* 2018; 192:239-247. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.03.014>.
43. Kukes V.G., Bochkova N.P. Klinicheskaya farmakogenetika [Clinical pharmacogenetics]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007: 248.
44. Korte J.-M., Kaila T., Saari K.M. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240(6):430-435. <https://doi.org/10.1007/s00417-002-0462-2>.
45. Egorov E.A. Undesirable effects of hypotensive treatment. *RMJ. Clinical Ophthalmology* 2007;8(4):144-147. (In Russ).
46. Kukes V.G., Sychev D.A. Klinicheskaya farmakologiya [Clinical pharmacology], 5th ed. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2017. 1024 p.
47. Volotinen M., Turpeinen M., Tolonen A. et al. Timolol metabolism in human liver microsomes is mediated principally by CYP2D6. *Drug Metab Dispos* 2007; 35(7):1135-1141. <https://doi.org/10.1124/dmd.106.012906>.
48. Samer C.F., Lorenzini K.I., Rollason V. et al. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther* 2013; 17(3):165-184. <https://doi.org/10.1007/s40291-013-0028-5>.
49. Sychev D.A., Rozhkov A.V., Alekseev I.V. Pharmacogenetics for glaucoma: present and future. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics* 2016; 1:13-17.
50. Yang Y., Wu K., Yuan H., Yu M. Cytochrome oxidase 2D6 gene polymorphism in primary open-angle glaucoma with various effects to ophthalmic timolol. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25:163-171. <https://doi.org/10.1089/jop.2008.0028>.
51. Nieminen T., Uusitalo H., Maenpää J. et al. Polymorphisms of genes CYP2D6, ADRB1, and GNAS1 in pharmacokinetics and systemic effects of ophthalmic timolol. A pilot study. *Eur J Pharmacol* 2005; 61:811-819. <https://doi.org/10.1007/s00228-005-0052-4>.

52. 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(2):237-245. <https://doi.org/10.1080/00365510601034736>.
53. Liu X-L., Jia Q-J., Wang L-N. et al. Roles of CYP2C19 Gene Polymorphisms in Susceptibility to POAG and Individual Differences in Drug Treatment Response. *Med Sci Monit*. 2016; 22:310-315. <https://doi.org/10.12659/msm.894868>.
54. Sakurai M., Higashide T., Takahashi M., Sugiyama K. Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F2a receptor gene and response to latanoprost. *Ophthalmology* 2007; 114:1039-1045. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.025>.
55. Sakurai M., Higashide T., Takahashi M., et al. Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F2alpha receptor gene and response to latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2014; 98:469-473. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304267>.
56. Gao L-c., Wang D., Liu F-Q. et al. Influence of PTGS1, PTGFR, and MRP4 genetic variants on intraocular pressure response to latanoprost in Chinese primary open-angle glaucoma patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(1):43-50. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1769-8>.
57. Ussa F., Fernandez I., Brion M. et al. Association between SNPs of Metalloproteinases and Prostaglandin F2a Receptor Genes and Latanoprost Response in Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology* 2015; 122(5):1040-1048.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.12.038>.
58. Liu H., Yang Z-K., Li Y. et al. ABCB1 variants confer susceptibility to primary open-angle glaucoma and predict individual differences to latanoprost treatment. *Biomed Pharmacother* 2016; 80:115-120. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.02.028>.
59. Zhang P., Jiang B., Xie L., Huang W. PTGFR and SLC02A1 Gene Polymorphisms Determine Intraocular Pressure Response to Latanoprost in Han Chinese Patients with Glaucoma. *Curr Eye Res* 2016; 41(12):1561-1565. <https://doi.org/10.3109/02713683.2016.1143013>.
60. Cui X-J., Zhao A-G., Wang X-L. Correlations of AFAP1, GMDS and PTGFR gene polymorphisms with intra-ocular pressure response to latanoprost in patients with primary open-angle glaucoma. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42(1):87-92. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12468>.
61. Мошетова Л.К., Сошина М.М., Туркина К.И. Прикладная фармакогенетика для персонализации ведения пациентов с глаукомой. *Фармакогенетика и фармакогеномика* 2020; 1:26-34. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2020-1-26-34>.
62. Waldock A, Snape J, Graham CM. Effects of glaucoma medications on the cardiorespiratory and intraocular pressure status of newly diagnosed glaucoma patients. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(7):710-713. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(00\)00916-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00916-8).
52. 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(2):237-245. <https://doi.org/10.1080/00365510601034736>.
53. Liu X-L., Jia Q-J., Wang L-N. et al. Roles of CYP2C19 Gene Polymorphisms in Susceptibility to POAG and Individual Differences in Drug Treatment Response. *Med Sci Monit*. 2016; 22:310-315. <https://doi.org/10.12659/msm.894868>.
54. Sakurai M., Higashide T., Takahashi M., Sugiyama K. Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F2a receptor gene and response to latanoprost. *Ophthalmology* 2007; 114:1039-1045. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.025>.
55. Sakurai M., Higashide T., Takahashi M., et al. Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F2alpha receptor gene and response to latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2014; 98:469-473. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304267>.
56. Gao L-c., Wang D., Liu F-Q. et al. Influence of PTGS1, PTGFR, and MRP4 genetic variants on intraocular pressure response to latanoprost in Chinese primary open-angle glaucoma patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(1):43-50. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1769-8>.
57. Ussa F., Fernandez I., Brion M. et al. Association between SNPs of Metalloproteinases and Prostaglandin F2a Receptor Genes and Latanoprost Response in Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology* 2015; 122(5):1040-1048.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.12.038>.
58. Liu H., Yang Z-K., Li Y. et al. ABCB1 variants confer susceptibility to primary open-angle glaucoma and predict individual differences to latanoprost treatment. *Biomed Pharmacother* 2016; 80:115-120. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.02.028>.
59. Zhang P., Jiang B., Xie L., Huang W. PTGFR and SLC02A1 Gene Polymorphisms Determine Intraocular Pressure Response to Latanoprost in Han Chinese Patients with Glaucoma. *Curr Eye Res* 2016; 41(12):1561-1565. <https://doi.org/10.3109/02713683.2016.1143013>.
60. Cui X-J., Zhao A-G., Wang X-L. Correlations of AFAP1, GMDS and PTGFR gene polymorphisms with intra-ocular pressure response to latanoprost in patients with primary open-angle glaucoma. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42(1):87-92. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12468>.
61. Moshetova L.K., Soshina M.M., Turkina K.I. Practical pharmacogenetics for personalized management of glaucoma patients. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics* 2020; 1:26-34. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2020-1-26-34>.
62. Waldock A, Snape J, Graham CM. Effects of glaucoma medications on the cardiorespiratory and intraocular pressure status of newly diagnosed glaucoma patients. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(7):710-713. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(00\)00916-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00916-8).