

Гипотензивные режимы, обеспечивающие целевой уровень офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (результаты многоцентрового аналитического исследования)

Волкова Н.В.^{1,2}, Завадский П.Ч.³, Куроедов А.В.^{4,5}, Авдеев Р.В.⁶, Бакунина Н.А.⁷, Барышникова Д.А.⁸, Басинский А.С.⁹, Блюм Е.А.¹⁰, Воронова Н.Н.¹¹, Габдрахманов Л.М.¹², Газизова И.Р.¹³, Галимова А.Б.¹⁴, Гапонько О.В.⁴, Гарькавенко В.В.¹⁵, Гетманова А.М.¹⁶, Городничий В.В.⁴, Гусаревич А.А.¹⁷, Довгилева О.М.¹⁸, Дорофеев Д.А.¹⁹, Жаворонков С.А.²⁰, Захидов А.Б.²¹, Зверева О.Г.²², Зубашева С.А.²³, Исаков И.Н.²⁴, Каримов У.Р.²⁵, Кондракова И.В.⁴, Корнеева А.В.²⁶, Космынина С.В.²⁷, Ланин С.Н.²⁸, Молчанова Е.В.²⁹, Мяконькая О.С.³⁰, Нагорнова З.М.³¹, Никифорова Е.А.³², Онуфрийчук О.Н.³³, Павлова Л.С.³⁴, Рожко Ю.И.³⁵, Сангилбаева Ж.О.³⁶, Селезнев А.В.³⁷, Сотникова Ю.П.³⁸, Чернякова Т.В.³⁹, Шапошникова И.В.⁴⁰, Шахалова А.П.⁴¹, Шевчук Р.В.⁴²

¹Иркутский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Иркутск; ²ФГБОУ ДПО «Иркутская ГМА последипломного образования» Минздрава России, Иркутск; ³ООО «Офтальмологический центр Карелии», Петрозаводск; ⁴ФКГУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва; ⁵ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ России, Москва; ⁶ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Воронеж; ⁷ТКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва; ⁸ГБУЗ ГП 134 филиал 4, Москва; ⁹ООО «Офтальмологический центр проф. Басинского С.Н.», Орел; ¹⁰Медицинский центр МЕДИКЕР 4К, Шымкент, Казахстан; ¹¹МА им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь; ¹²ГБУЗ СОКОБ им. Т.И. Ерошевского, Самара; ¹³ФГНУ «ИЭМ» РАН, Санкт-Петербург; ¹⁴ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава РФ, Уфа; ¹⁵ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск; ¹⁶ГАУЗ «БОВ № 1», Брянск; ¹⁷НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный ОАО «РЖД»; ¹⁸НУЗ «Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко на ст. Люблино ОАО «РЖД», Москва; ¹⁹ГБУЗ ОКБ № 3, Челябинск; ²⁰ГБУЗ Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова, Москва; ²¹Клиника микрохирургии глаза ЧП «SAIF OPTIMA», Ташкент, Узбекистан; ²²«КГМА» – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань; ²³ФГБУ «9 Лечебно-диагностический центр» МО РФ, Москва; ²⁴ГАУЗ КО «Новокузнецкая ГКБ № 1»; ²⁵Сырдарьинская областная офтальмологическая больница, Узбекистан; ²⁶ООО «Три-3-МСК», Москва; ²⁷ООО «Павлов - Мед», Мурманск; ²⁸КГБУЗ «ККОКБ им. П.Г. Макарова», Красноярск; ²⁹ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, Омск; ³⁰Волгоградский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России ВФ; ³¹ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново; ³²ГАУ РС(Я) «Якутская республиканская офтальмологическая клиническая больница»; ³³ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. ТУРНЕРА» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³⁴AlKadi Medical Group, Dorrat Al Kadi Polyclinic, Москва; ³⁵ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», Гомель, Беларусь; ³⁶АО «КазНИИ глазных болезней», Алматы; ³⁷ГБОУ ВПО ИвГМА МЗ РФ, Иваново; ³⁸Филиал компании «Хадасса Медикал ЛТД» в РФ, Москва; ³⁹Многопрофильный медицинский центр Банка России, Москва; ⁴⁰ОЦ «Хорошее зрение», Кемерово; ⁴¹ЦЛКЗ «Тонус Амарис», Нижний Новгород; ⁴²ТМСУ «Институт скорой помощи», Кишинев.

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

Для цитирования: Волкова Н.В., Завадский П.Ч., Куроедов А.В. и др. Гипотензивные режимы, обеспечивающие целевой уровень офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (результаты многоцентрового аналитического исследования). *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(4):44-59.

Для контактов:

Волкова Наталья Васильевна, e-mail: vnv-mntk@mail.ru

Резюме

ЦЕЛЬ. Определить эффективность лечения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) на основании оценки гипотензивных режимов, используемых для достижения «целевых» значений офтальмотонуса в зависимости от клинической стадии заболевания.

МЕТОДЫ. Проведено аналитическое, мультицентровое исследование по результатам анкетирования 51 офтальмолога. Каждый специалист решал 18 задач, определяя «целевой» уровень внутриглазного давления (ВГД), гипотензивный режим и дальнейшую тактику в зависимости от заранее заданных параметров.

РЕЗУЛЬТАТЫ. «Целевыми» значениями оказались 22 мм рт.ст. для I; 20 мм рт.ст. — для II; 18 мм рт.ст. — для III стадии ПОУГ. «Удобными», требующими тактики наблюдения, оказались 19,2±0,26 мм рт.ст. для I; 19,02±0,23 мм рт.ст. — для II и 17,35±0,21 мм рт.ст. — для III стадии. «Неудобными», требующими смены или усиления терапии, явились 23,98±0,38 мм рт.ст. для I; 23,63±0,29 мм рт.ст. — для II и 22,86±0,28 мм рт.ст. — для III стадии. «Крайне неудобными», требующими хирургического лечения, оказались

27,2±0,45 мм рт.ст. для I; 26,14±0,34 мм рт.ст. — для II и 25,97±0,42 мм рт.ст. — для III стадии. Решение о смене терапии принималось при превышении ВГД на 9% в I, 20% — во II и 22% — в III стадии; о переходе к хирургии — при превышении ВГД на 23% в I, на 30% во II и на 39% в III стадии глаукомы. Средние сроки перехода от медикаментозной терапии к хирургии составили 4 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Достижение «целевого» офтальмотонуса обеспечивается использованием «напряженных» гипотензивных режимов, включающих до 3-4 наименований. Возможно, это является дополнительным аргументом для дальнейшего совершенствования алгоритмов лечения ПОУГ, обосновывающих целесообразность более раннего и активного применения хирургических методов коррекции ВГД, при условии высокого уровня доказательной базы их эффективности и безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная открытоугольная глаукома, гипотензивные режимы, целевой уровень внутриглазного давления, местная медикаментозная терапия, лазерная трабекулопластика, трабекулэктомия.

ENGLISH

Hypotensive regimens providing target intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma (results of a multicenter analytical study)

VOLKOVA N.V.^{1,2}, ZAVADSKY P.CH.³, KUROYEDOV A.V.^{4,5}, AVDEEV R.V.⁶, BAKUNINA N.A.⁷, BARYSHNIKOVA D.A.⁸, BASINSKIY A.S.⁹, BLYUM E.A.¹⁰, VORONOVA N.N.¹¹, GABDRAKHMANOV L.M.¹², GAZIZOVA I.R.¹³, GALIMOVA A.B.¹⁴, GAPONKO O.V.⁴, GAR'KAVENKO V.V.¹⁵, GETMANOVA A.M.¹⁶, GORODNICHII V.V.⁴, GUSAREVICH A.A.¹⁷, DOVGILEVA O.M.¹⁸, DOROFEEV D.A.¹⁹, ZHAVORONKOV S.A.²⁰, ZAKHIDOV A.B.²¹, ZVEREVA O.G.²², ZUBASHEVA S.A.²³, ISAKOV I.N.²⁴, KARIMOV U.R.²⁵, KONDRAKOVA I.V.⁴, KORNEEVA A.V.²⁶, KOSMYNINA S.V.²⁷, LANIN C.N.²⁸, MOLCHANOVA E.V.²⁹, MYAKONKAYA O.S.³⁰, NAGORNOVA Z.M.³¹, NIKIFOROVA E.A.³², ONUFRIICHUK O.N.³³, PAVLOVA L.S.³⁴, ROZHKO Y.I.³⁵, SANGILBAYEVA ZH.O.³⁶, SELEZNEV A.V.³⁷, SOTNIKOVA Y.P.³⁸, CHERNYAKOVA T.V.³⁹, SHAPOSHNIKOVA I.I.⁴⁰, SHAKHALOVA A.P.⁴¹, SEVCIUC R.V.⁴²

¹Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Irkutsk; ²ISMAPgE – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH of Russian Federation, Irkutsk; ³Ophthalmological Center of Karelia, Petrozavodsk; ⁴Mandryka Central Clinical Hospital, Moscow; ⁵FSBEI HE "RNIMU of N.I. Pirogov", Moscow; ⁶Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; ⁷Pirogov city clinical hospital N 1, Moscow; ⁸GBUZ GP 134 branch 4, Moscow; ⁹Ophthalmology center of prof. Basinsky S.N., Orel; ¹⁰MEDIKER 4K, Shymkent; ¹¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol; ¹²SRCOH T.I. Eroshevsky, Samara; ¹³Federal State Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine", St. Petersburg; ¹⁴Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Ufa; ¹⁵KrasGMU named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk; ¹⁶REH, Bryansk; ¹⁷"RR" OJSK, Railway clinical hospital on the station Novosibirsk-Glavnyi; ¹⁸"RR" OJSK, Railway clinical hospital on the station Lublino, Moscow; ¹⁹Public Clinical Hospital of Chelyabinsk N 3; ²⁰Municipal Clinical Hospital No.15 named O.M. Filatov, Moscow; ²¹PE "SAIF-OPTIMA" Eye Microsurgery Clinic, Tashkent; ²²KSMA - Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan; ²³9 Treatment and Diagnostic Center, Moscow; ²⁴SBHI "Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1"; ²⁵Sirdarya regional ophthalmic hospital, Uzbekistan; ²⁶LLC "Tri-Z-MSK", Moscow; ²⁷"Pavlov-Med", Murmansk; ²⁸RSBHCI the Professor P.G. Makarov KROCH, Krasnoyarsk; ²⁹FSBEI HE "Omsk State Medical University"; ³⁰S.N.Fedorov NMRC "MNTK "Eye Microsurgery", Volgograd branch; ³¹Ivanovo State Medical Academy; ³²GAU RS(Y) YAROKB, Yakutsk; ³³Institution the Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, St. Petersburg; ³⁴AlKadi Medical Group, Dorrat Al Kadi Polyclinic, Tabuk; ³⁵SI "RSC RM and HE", Homiel; ³⁶JSC "Kazakh Eye Research Institute", Almaty; ³⁷Ivanovo State Medical Academy; ³⁸Hadassa Medical LTD, Moscow; ³⁹Multy-field Medical Center of Bank of Russia, Moscow; ⁴⁰OC "Good Vision", Kemerovo; ⁴¹Medical Clinical Center "Tonus Amaris", Nizhny Novgorod; ⁴²EMI, Chisinau, Republic of Moldova.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Volkova N.V., Zavadsky P.Ch., Kuroyedov A.V. et al. Hypotensive regimens providing target intraocular pressure in patients with primary open angle glaucoma (results of a multicenter analytical study). *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(4):44-59.

Abstract

PURPOSE: To determine the effectiveness of primary open-angle glaucoma (POAG) treatment based on the assessment of hypotensive regimens used to achieve "target" intraocular pressure (IOP) depending on the clinical stage of the disease.

METHODS: Analytical multicenter study was conducted based on the results of a survey of 51 ophthalmologists. Each specialist solved 18 tasks, determining the "target" level of IOP, hypotensive regimen and further tactics depending on preset parameters.

RESULTS: "Target" values for stage I of POAG was 22 mm Hg; 20 mm Hg — for stage II of POAG; 18 mm Hg — for stage III of POAG. "Convenient" target values equaled 19.2 ± 0.26 mm Hg for stage I; 19.02 ± 0.23 mm Hg — for stage II and 17.35 ± 0.21 mm Hg for stage III. "Inconvenient" values, i.e. requiring changing or enhancing therapy, were 23.98 ± 0.38 mm Hg for stage I; 23.63 ± 0.29 mm Hg — for II; 22.86 ± 0.28 — for stage III. "Extremely inconvenient" values and the indication for

surgery were 27.2 ± 0.45 mm Hg for stage I; 26.14 ± 0.34 mm Hg for stage II and 25.97 ± 0.42 mm Hg — for stage III. The therapy changed if IOP was increased by 9% in stage I, 20% in II and 22% in stage III; the transition to surgery was made if the increase reached 23% in patients with stage I, 30% in II and 39% in stage III of POAG. The average transition period from drug therapy to surgery was 4 years.

CONCLUSION: The achievement of "target" IOP was ensured by the use of severe hypotensive regimens that included up to 3-4 drugs. Perhaps this is an additional argument for further improvement of POAG treatment algorithms, justifying an earlier and more active use of surgical methods of IOP correction. However, a high level of evidence base practice of their efficacy and safety must be provided.

KEYWORDS: primary open-angle glaucoma, hypotensive regimens, target level of intraocular pressure, topical drug therapy, laser trabeculoplasty, trabeculectomy.

Несмотря на позитивное наращивание лечебно-диагностического потенциала, в структуре офтальмопатологии глаукома продолжает занимать лидирующие позиции среди причин необратимой слепоты и слабовидения [1, 2]. Инновационная диагностика, появление новых классов гипотензивных препаратов и способов их доставки, совершенствование лазерных методик, постепенное внедрение MIGS (minimally invasive glaucoma surgery) и даже попытки выполнения фистулизирующих вмешательств в начальных стадиях заболевания все еще не позволяют вывести лечение этой социально значимой патологии на качественно новый, программируемый уровень [2-4]. В свою очередь, это ставит под сомнение безупречность применяемых алгоритмов лечения и критериев их выбора уже на «старте» [3-6]. Соглашаясь с тем, что проблемы лечения глаукомы являются мультифакториальными, внимание офтальмологов обращено прежде всего к уровню внутриглазного давления (ВГД). Офтальмотонус, как независимый фактор риска, продолжает оставаться объектом пристального внимания как практикующих специалистов, так и исследователей, прежде всего с позиции динамического показателя, уровень которого можно объективно оценить и на который можно реально влиять как на диагностическом, так и на лечебном этапах [1, 7-8]. Кроме того, в настоящее время факт снижения уровня ВГД общепризнан единственным доказанным способом профилактики глаукомы у пациентов с офтальмогипертензией (ОГ) и замедления прогрессирования глаукоматозной оптической нейропатии (ГОН) у больных глаукомой [9-12]. Поэтому в рутинной практике, контролируя течение глаукомы, специалист ориентируется прежде всего на показатель офтальмотонуса и в каждом клиническом случае решает три ключевых вопроса — сохранить имеющийся гипотензивный режим и про-

должить наблюдение, менять, дополнять его, или перейти к оперативному лечению, тем более что результаты многоцентровых клинических исследований указывают на устойчивую корреляцию между достигнутым давлением «цели» и прогрессией глаукомы [1, 5, 13-15].

В конечном итоге офтальмолог должен найти тот уровень ВГД и применить тот гипотензивный режим для пациента с начальной, развитой или далеко зашедшей стадиями глаукомы, который позволит нормализовать перфузию зрительного нерва и сетчатки, сохранить остроту зрения и предотвратить появление новых дефектов в полях зрения, приостановить прогрессирование и даже улучшить прогноз вне зависимости от стадии патологического процесса. И в своем решении офтальмолог руководствуется, как минимум, понятием «целевого» уровня ВГД как важнейшего фактора успеха лечения [1, 13, 14].

Вместе с тем, если даже непосредственная цель — компенсация уровня ВГД у большинства пациентов, казалось бы, достигается, то конечная цель — стабилизация глаукомного процесса — обеспечивается значительно реже. Значит, уместно предположить, что либо уровень «целевого» ВГД на практике оказывается завышенным, либо не учтены прочие факторы риска, либо некорректно подобран гипотензивный режим. С другой стороны, в процессе выбора оптимальной тактики лечения зачастую не принимаются во внимание такие понятия, как «стартовый режим» в зависимости от стадии заболевания, «доказанная эффективность» разных классов препаратов, «аддитивная терапия» и показания к ней, «нарушение толерантности» к действию гипотензивного препарата и «приверженность» пациента к лечению, а также не соблюдаются сроки и недостаточно инструментов, позволяющих убедиться в эффективности проводимого лечения. Следовательно, очередная

проверка применяемых на практике гипотензивных алгоритмов является весьма актуальной. Для уточнения совпадений реальных значений офтальмотонуса с рекомендуемыми «целевыми», предпочтений в выборе гипотензивных режимов при лечении пациентов с ПОУГ было инициировано исследование «Светофор — алгоритмы и клинические рекомендации».

Цель: определить эффективность лечения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) на основании оценки гипотензивных режимов, используемых для достижения «целевых» значений офтальмотонуса в зависимости от клинической стадии заболевания.

Материалы и методы

Исследование было аналитическим, мультицентровым, выборочным, поперечным. В исследовании приняли участие врачи-офтальмологи (51 человек) из 31 населенного пункта 6 стран. Подавляющее большинство (82,3%) специалистов было из России. Средний врачебный стаж исследователей составил $13,43 \pm 0,93$ года (8,0; 13,0). Среди участников 17 оказывали специализированную помощь в амбулаторных условиях, 16 — в условиях стационара, 18 — в амбулаторных и стационарных условиях; 31 работали в государственных, 15 — в частных, 5 — одновременно в государственных и частных учреждениях здравоохранения. Офтальмологов терапевтического профиля было 15, дополнительно владеющих лазерными методиками лечения глаукомы — 9, хирургическими — 15, лазерными и хирургическими одновременно — 12.

Метод сбора данных носил формат анкетирования, заключающегося в выборе гипотензивных режимов и дальнейшей тактики ведения пациентов в зависимости от уровня ВГД и стадии патологического процесса в предлагаемых клинических ситуациях.

В ходе исследования оценивались клиническое мышление, базирующееся на теоретической подготовке и практическом опыте врачей применительно к уже готовым, заранее заданным 18 клиническим случаям: для трех тактик лечения у пациентов с начальной стадией глаукомы на момент диагностики и на момент финального обследования, для трех тактик лечения у пациентов с начальной стадией глаукомы на момент диагностики и развитой стадией на момент финального обследования и т.д. Каждый пример был сформулирован таким образом, что имел три варианта ответа (три тактики): пациент может продолжать лечение на заданном режиме, требуется усиление режима, требуется переход к лазерному или хирургическому виду лечения. В итоге база данных формировалась эмпирическим путем — по результатам решения одних и тех же клинических задач каждым исследователем.

В целом это предполагало выяснение «целевого» уровня ВГД и режимов, позволяющих достичь этого уровня. Общее количество случаев с начальной, развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы составило 459, 306 и 153, а суммарное количество — 918.

Основными анализируемыми параметрами были пол, возраст, центральная толщина роговицы (ЦТР, мкм), стадия глаукомы (по данным дискоскопии и периметрических индексов) на момент диагностирования и на момент последнего обследования, уровень ВГД (тонометрия по Маклакову, 10,0) на момент диагностирования и на момент последнего обследования, гипотензивные режимы, обеспечивающие «целевое» ВГД и определяющие дальнейшую тактику.

Уровни ВГД в пределах каждой стадии расценивали как «удобные», «неудобные» и «крайне неудобные». Под термином «режим» понимали варианты медикаментозного (аналоги простагландинов (ПГ), бета-блокаторы (ББ), ингибиторы карбоангидразы (ИКА), адреномиметики (АМ), холиномиметики (ХМ), лазерного (лазерная трабекулопластика (ЛТП)) и хирургического (трабекулоэктомия (ТЭ)) лечения и их комбинации, применяемые в конкретных клинических ситуациях. Термином «тактика» определяли «дальнейшее наблюдение», «смену терапии» или «переход к хирургии» в пределах каждой стадии в зависимости от достигнутого уровня ВГД. В завершающей части с использованием компьютерной программы тестировали возможности «искусственного интеллекта» с учетом анализа тех же параметров в тех же задачах. Нас интересовало, может ли математическая модель верифицировать тактику лечения по принципу «светофора», где сигналом послужат вошедшие в исследование клинические данные: возраст пациента, анамнез, уровень ВГД и т.д., а решением — выбор тактики.

Данные анкетирования собраны в единую базу в электронном виде на персонализированном облачном сервисе GOOGLE DOCS и лицензированном сервисе MICROSOFT WINDOWS.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). Вероятность допустимой ошибки при проверке статистических гипотез принималась при $p < 0,05$.

Результаты

Эпидемиологические характеристики

Демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1-3. Средний возраст пациентов на момент диагностирования ПОУГ и на момент включения в исследование (с учетом гендерного различия) достоверно не различался и составил 67,0 (61; 72,2) лет. Установленная продолжительность заболевания на момент включения в исследование составила 4,0 (2; 6,2) года (табл. 1).

Таблица 1. Возраст, пол, анамнез заболевания на момент диагностирования ПОУГ и на момент включения в исследование (n=918)

Table 1. Age, sex, history of the disease at the time of diagnosis of POAG and at the time of inclusion in the study (n=918)

Пол пациента Patient's sex	Возраст на момент включения в исследование, лет Age at the time of inclusion in the study, years	Возраст на момент диагностирования ПОУГ, лет Age at the time of diagnosis of POAG, years	Анамнез ПОУГ, лет Anamnesis of POAG, years
Мужчины, n Men, n	66,29±0,42 66 (60; 72) n=475	61,55±0,38 62 (56; 68) n=475	4,74±0,16 4 (2; 6,5) n=475
Женщины, n Women, n	66,99±0,41 67,1 (62; 73) n=443	62,28±0,38 62 (57; 68) n=443	4,7±0,16 4 (2; 6) n=443
Достоверность различий Accuracy of differences	p=0,132 U=1,507	p=0,146 U=1,154	p=0,803 U=0,249
Все пациенты All patients	66,63±0,29 67 (61; 72,2) n=918	61,9±0,27 62 (56; 68) n=918	4,72±0,12 4 (2; 6,2) n=918

Таблица 2. Возраст, стадия ПОУГ и анамнез заболевания на момент включения в исследование (n=918)

Table 2. Age, stage of POAG and history of the disease at the time of inclusion in the study (n=918)

Стадия ПОУГ на момент включения пациентов в исследование Stage of POAG at the time of inclusion of patients in the study	Возраст пациентов на момент включения в исследование, лет Age at the time of patients inclusion in the study, years	Анамнез ПОУГ на момент включения в исследование, лет Anamnesis of POAG at the time of patients inclusion in the study, years
ПОУГ I POAG I	60,86±0,63 61 (56; 66) n=153	3,18±0,21 2,5 (1,5; 4,2) n=153
ПОУГ II POAG II	65,51±0,44 66 (61; 70) n=306	4,19±0,15 4 (2; 5,2) n=306
ПОУГ III POAG III	69,29±0,42 70 (64; 75,5) n=459	5,59±0,18 4,9 (3; 8) n=459
Достоверность различий Accuracy of differences	p _{1,2} <0,001 U _{1,2} =-6,237 p _{1,3} <0,001 U _{1,3} =-9,988 p _{2,3} <0,001 U _{2,3} =-6,169	p _{1,2} <0,001 U _{1,2} =-4,511 p _{1,3} <0,001 U _{1,3} =-7,360 p _{2,3} <0,001 U _{2,3} =-4,364
Все пациенты All patients	66,63±0,29 67 (61; 72,2) n=918	4,72±0,12 4 (2; 6,2) n=918

Таблица 3. ЦТР и стадия ПОУГ на момент включения в исследование

Table 3. The central corneal thickness and the stage of POAG at the time of inclusion in the study

Параметр Parameter	ПОУГ I POAG I	ПОУГ II POAG II	ПОУГ III POAG III	Достоверность различий Accuracy of differences	Все пациенты All patients
ЦТР, мм Central corneal thickness, mm	541,16±2,02 542 (526; 555) n=153	540,99±1,63 543 (527; 560) n=306	541,22±1,41 543 (524; 560) n=459	$p_{1,2}=0,832$ $U_{1,2}=-2,212$ $p_{1,3}=0,773$ $U_{1,3}=-2,289$ $p_{2,3}=0,928$ $U_{2,3}=-0,091$	541,14±0,95 543 (525; 560) n=918

Таблица 4. Уровень ВГД и стадия глаукомы на момент диагностирования

Table 4. IOP level and glaucoma stage at the time of diagnosis

Параметр Parameter	ПОУГ I POAG I	ПОУГ II POAG II	ПОУГ III POAG III	Достоверность различий Accuracy of differences	Все пациенты All patients
ВГД, мм рт.ст. IOP, mmHg	29,02±0,16 29 (27; 31) n=459	30,13±0,22 30 (28; 32) n=306	32,34±0,45 32 (28; 36) n=153	$p_{1,2}<0,001$ $U_{1,2}=-4,615$ $p_{1,3}<0,001$ $U_{1,3}=-7,527$ $p_{2,3}<0,001$ $U_{2,3}=-4,481$	29,94±0,14 29 (28; 32) n=918
ВГД скорректированное (с учетом ЦТР), мм рт.ст. Best corrected IOP (taking into account central corneal thickness, mmHg)	29,18±0,17 28,8 (27,1; 31) n=459	30,44±0,23 30,15 (27,9; 32,2) n=306	32,61±0,47 32 (28,7; 36) n=153	$p_{1,2}<0,001$ $U_{1,2}=-4,883$ $p_{1,3}<0,001$ $U_{1,3}=-7,046$ $p_{2,3}<0,001$ $U_{2,3}=-3,887$	30,17±0,14 29,5 (27,5; 32) n=918

Однако возраст пациентов и анамнез в зависимости от стадии патологического процесса достоверно различались: более продвинутой стадии сопровождал более старший возраст, что вполне очевидно (табл. 2). Пациенты с развитой стадией были на 5 лет старше пациентов с начальной и на 4 года младше пациентов с далеко зашедшей стадиями заболевания. У пациентов с ПОУГ I стадии анамнез заболевания составил 2,5 года, с ПОУГ II стадии — на 1,5 года, с ПОУГ III стадии — на 3,5 года больше, что не противоречило результатам ранее проведенных исследований [16-18]. Важно отметить, что в подобных клинических ситуациях у разных офтальмологов эти сроки совпадали, что имеет значение в аспекте эпидемиологии глаукомного процесса.

При этом пациентов с продвинутыми стадиями заболевания было максимальное количество, что, несомненно, свидетельствует о неутешительных эпидемиологических показателях и нерешенной проблеме ранней диагностики и эффективного лечения ПОУГ [1, 3].

Исследование центральной толщины роговицы продемонстрировало постоянство этого параметра и недостоверность его изменений в большую или меньшую сторону в зависимости от стадии патологического процесса (табл. 3) [18-20].

Кроме того, выбор пациентов со среднестатистическими значениями ультразвуковой пахиметрии позволил исключить необходимость дополнительной верификации и пересчет показателей тонометрии, так как клинические примеры с «крайними» значениями ЦТР в исследовании не включались.

«Целевой» уровень ВГД у пациентов с разными стадиями ПОУГ

Учитывая, что ПОУГ неразрывно связана с выходом ВГД за пределы «толерантного», а тактика лечения и смена режима напрямую зависят от достигнутого (или недостигнутого) давления «цели», на следующем этапе проанализированы уровни ВГД при разных стадиях глаукомы на момент диагностирования, в случае дальнейшего наблюдения, смены терапии или необходимости хирургического лечения (табл. 4-7).

Таблица 5. Уровни ВГД и стадия ПОУГ в случае дальнейшего наблюдения
 Table 5. IOP levels and stage of POAG in case of further observation

Параметр Parameter	ПОУГ I POAG I	ПОУГ II POAG II	ПОУГ III POAG III	Достоверность различий Accuracy of differences	Все пациенты All patients
ВГД, мм рт.ст. IOP, mmHg	19,2±0,26 20 (18; 20) n=51	19,02±0,23 19 (18; 20) n=102	17,35±0,21 17 (16; 18) n=153	$p_{1,2}=0,197$ $U_{1,2}=1,289$ $p_{1,3}<0,001$ $U_{1,3}=3,653$ $p_{2,3}=0,001$ $U_{2,3}=3,212$	18,22±0,15 18 (17; 20) n=306
ВГД целевое, мм рт.ст. Target IOP, mmHg	21,82±0,25 22 (20; 23) n=51	20,43±0,19 20 (20; 21) n=102	18,56±0,18 18 (18; 20) n=153	$p_{1,2}<0,001$ $U_{1,2}=6,683$ $p_{1,3}<0,001$ $U_{1,3}=13,456$ $p_{2,3}<0,001$ $U_{2,3}=11,811$	19,73±0,14 20 (18; 21) n=306
ВГД скорректированное, мм рт.ст. Best corrected IOP, mmHg	19,26±0,27 19,9 (17,9; 20,5) n=51	19,02±0,25 19,05 (17,3; 20,8) n=102	17,6±0,22 17,8 (16,3; 19,2) n=153	$p_{1,2}=0,365$ $U_{1,2}=0,905$ $p_{1,3}<0,001$ $U_{1,3}=3,418$ $p_{2,3}=0,001$ $U_{2,3}=3,228$	18,35±0,15 18,35 (16,8; 20,1) n=306
ВГД целевое скорректированное, мм рт.ст. Target corrected IOP, mmHg	21,89±0,25 22,2 (20,3; 23,3) n=51	20,43±0,19 20,3 (19,3; 21,5) n=102	18,8±0,19 18,4 (17,4; 20,3) n=153	$p_{1,2}<0,001$ $U_{1,2}=6,220$ $p_{1,3}<0,001$ $U_{1,3}=12,991$ $p_{2,3}<0,001$ $U_{2,3}=11,274$	19,86±0,14 19,9 (18,2; 21,6) n=306

Таблица 6. Уровни ВГД и стадия ПОУГ в случае тактики «смена терапии»
 Table 6. IOP levels and the stage of POAG in the case of "change of therapy" tactics

Параметр Parameter	ПОУГ I POAG I	ПОУГ II POAG II	ПОУГ III POAG III	Достоверность различий Accuracy of differences	Все пациенты All patients
ВГД, мм рт.ст. IOP, mmHg	23,98±0,38 24 (23; 25) n=51	23,63±0,29 24 (22; 25) n=102	22,86±0,28 22 (21; 25) n=153	$p_{1,2}=0,146$ $U_{1,2}=1,455$ $p_{1,3}=0,003$ $U_{1,3}=3,012$ $p_{2,3}=0,007$ $U_{2,3}=2,677$	23,3±0,18 23 (21; 25) n=306
ВГД целевое, мм рт.ст. Target IOP, mmHg	21,43±0,31 22 (20; 23) n=51	20,19±0,19 20 (19; 21) n=102	18,54±0,17 18 (18; 20) n=153	$p_{1,2}<0,001$ $U_{1,2}=3,488$ $p_{1,3}=0,006$ $U_{1,3}=7,183$ $p_{2,3}<0,001$ $U_{2,3}=6,600$	19,57±0,13 19 (18; 21) n=306
ВГД скорректированное, мм рт.ст. Best corrected IOP, mmHg	24,04±0,42 24 (22,6; 25,8) n=51	23,73±0,31 23,4 (22,2; 24,9) n=102	22,99±0,31 22,4 (20,8; 24,5) n=153	$p_{1,2}=0,316$ $U_{1,2}=1,003$ $p_{1,3}=0,006$ $U_{1,3}=2,760$ $p_{2,3}=0,006$ $U_{2,3}=2,750$	23,42±0,2 23,05 (21,4; 25,2) n=306
ВГД целевое скорректированное, мм рт.ст. Target corrected IOP, mmHg	21,49±0,32 21,3 (20; 23,3) n=51	20,29±0,2 20,3 (19; 21,5) n=102	18,67±0,18 18,3 (17,3; 19,9) n=153	$p_{1,2}=0,001$ $U_{1,2}=3,250$ $p_{1,3}<0,001$ $U_{1,3}=6,866$ $p_{2,3}<0,001$ $U_{2,3}=5,879$	19,68±0,14 19,6 (17,9; 21,3) n=306

Таблица 7. Уровни ВГД и стадия ПОУГ в случае перехода к хирургии
 Table 7. IOP levels and stage of POAG in case of transition to surgery

Параметр Parameter	ПОУГ I POAG I	ПОУГ II POAG II	ПОУГ III POAG III	Достоверность различий Accuracy of differences	Все пациенты All patients
ВГД, мм рт.ст. IOP, mmHg	27,2±0,45 27 (25; 30) n=51	26,14±0,34 26 (24; 28) n=102	25,97±0,42 25 (23; 29) n=153	$p_{1,2}=0,033$ $U_{1,2}=2,138$ $p_{1,3}=0,009$ $U_{1,3}=2,608$ $p_{2,3}=0,249$ $U_{2,3}=1,153$	26,23±0,25 26 (24; 29) n=306
ВГД целевое, мм рт.ст. Target IOP, mmHg	21,31±0,31 22 (20; 22) n=51	19,84±0,22 20 (18; 21) n=102	17,84±0,17 18 (17; 19) n=153	$p_{1,2}<0,001$ $U_{1,2}=3,851$ $p_{1,3}<0,001$ $U_{1,3}=8,263$ $p_{2,3}<0,001$ $U_{2,3}=6,826$	19,08±0,15 19 (18; 21) n=306
ВГД скорректированное, мм рт.ст. Best corrected IOP, mmHg	27,74±0,48 27,4 (25; 30,3) n=51	26,73±0,34 26,2 (24,5; 28,5) n=102	26,26±0,43 25,3 (23,5; 28,8) n=153	$p_{1,2}=0,091$ $U_{1,2}=1,688$ $p_{1,3}=0,005$ $U_{1,3}=2,806$ $p_{2,3}=0,056$ $U_{2,3}=1,912$	26,66±0,26 26,05 (24; 28,9) n=306
ВГД целевое скорректированное, мм рт.ст. Target corrected IOP, mmHg	21,86±0,35 21,5 (20,3; 23,3) n=51	20,44±0,21 20,3 (19,3; 21,5) n=102	18,12±0,19 17,9 (16,8; 19,3) n=153	$p_{1,2}=0,001$ $U_{1,2}=3,270$ $p_{1,3}<0,001$ $U_{1,3}=8,115$ $p_{2,3}<0,001$ $U_{2,3}=7,641$	19,52±0,16 19,4 (17,8; 21,3) n=306

Как видно из табл. 4, средние значения ВГД на момент диагностирования были повышенными во всех случаях и различались в зависимости от стадии ПОУГ. Для I стадии исходное ВГД составило $29,02 \pm 0,16$ (27; 31) мм рт.ст.; для II стадии $30,13 \pm 0,22$ (28; 32) мм рт.ст.; для III стадии $32,34 \pm 0,45$ (28; 36) мм рт.ст. (т.е. более продвинутая стадия сопровождалась более высоким исходным уровнем ВГД). Следовательно, абсолютно все случаи требовали подбора гипотензивного режима для снижения уровня ВГД и выбора тактики соответственно.

Оценивая уровни ВГД, влияющие на выбор одной из предлагаемых тактик (дальнейшее наблюдение, смена терапии, или необходимость хирургии), нами сопоставлены эти значения с рекомендованными Российским национальным руководством по глаукоме «целевыми» уровнями для каждой стадии глаукомы [1, 4]. «Удобными» значениями офтальмотонуса в случае выбора тактики «дальнейшее наблюдение» оказались $19,2 \pm 0,26$ (18; 20) мм рт.ст. для I; $19,02 \pm 0,23$ (18; 20) мм рт.ст. для II и $17,35 \pm 0,21$ (16; 18) мм рт.ст. для III стадии глаукомы (табл. 5).

При этом максимально допустимые «целевые» значения ВГД, не требующие смены терапии (для тактики «дальнейшее наблюдение»), составили соот-

ветственно 22, 20 и 18 мм рт.ст., а «удобные» оказались ниже этих значений в среднем на 1,43 мм рт.ст. Необходимо отметить, что на момент включения в исследование все случаи имели различные гипотензивные режимы, детализация которых будет представлена ниже.

«Неудобными» значениями ВГД, когда принимали решение о тактике «смены терапии», явились значения $23,98 \pm 0,38$ (23; 25) мм рт.ст. для I, $23,63 \pm 0,29$ (22; 25) мм рт.ст. для II и $22,86 \pm 0,28$ (21; 25) мм рт.ст. для III стадии глаукомы (табл. 6).

Верхними границами «целевого» ВГД, когда значения опять становились «удобными», явились уровни 22, 20 и 18 мм рт.ст., а ВГД необходимо было снизить в среднем на 2 мм рт.ст. в I, на 3,6 мм рт.ст. во II и на 4,3 мм рт.ст. в III стадии глаукомы соответственно.

«Крайне неудобными» уровнями ВГД для каждой из стадий, требующими «перехода к хирургии», оказались $27,2 \pm 0,45$ (25; 30) мм рт.ст. для I, $26,14 \pm 0,34$ (24; 28) мм рт.ст. для II и $25,97 \pm 0,42$ (23; 29) мм рт.ст. для III стадии глаукомы (табл. 7). Достичь «целевых» значений предполагалось оперативным путем, снизив ВГД на 5 мм рт.ст. в I, на 6,14 мм рт.ст. при II и на 8 мм рт.ст. при III стадии глаукомы.

Таблица 8. Гипотензивные режимы у пациентов с разными стадиями ПОУГ в случае наблюдения
 Table 8. Hypotensive regimens in patients with different stages of POAG in the case of observation

Компонент режима Mode component	ПОУГ I POAG I n=51	ПОУГ II POAG II n=102	ПОУГ III POAG III n=153	Достоверность разницы Accuracy of differences
ББ Beta blockers	14/37 27,45%	72/30 70,59%	100/53 65,36%	$p_{1,2}<0,001$ $\chi^2_{1,2}=25,70$ $p_{1,3}<0,001$ $\chi^2_{1,3}=22,30$ $p_{2,3}=0,383$ $\chi^2_{2,3}=0,76$
ПГ Prostaglandins	39/12 76,47%	78/24 76,47%	93/60 60,78%	$p_{1,2}=1,00$ $\chi^2_{1,2}=0,00$ $p_{1,3}=0,042$ $\chi^2_{1,3}=4,12$ $p_{2,3}=0,009$ $\chi^2_{2,3}=6,82$
ИКА Carbohydrase inhibitors	4/47 7,84%	30/72 29,41%	70/83 45,75%	$p_{1,2}$ =мало данных $p_{1,3}$ =мало данных $p_{1,2}$ =little data $p_{1,3}$ =little data $p_{2,3}=0,009$ $\chi^2_{2,3}=6,85$
АМ Andromimetics	0/51 0%	3/99 2,94%	12/141 7,84%	$p_{1,2}$ =мало данных $p_{1,3}$ =мало данных $p_{2,3}$ =мало данных $p_{1,2}$ =little data $p_{1,3}$ =little data $p_{2,3}$ =little data
ХМ Cholinomimetics	0/51 0%	0/102 0%	0/153 0%	$p_{1,2}$ =мало данных $p_{1,3}$ =мало данных $p_{2,3}$ =мало данных $p_{1,2}$ =little data $p_{1,3}$ =little data $p_{2,3}$ =little data
ЛТП Laser trabeculoplasty	2/49 3,92%	26/76 25,49%	26/127 16,99%	$p_{1,2}$ =мало данных $p_{1,3}$ =мало данных $p_{1,2}$ =little data $p_{1,3}$ =little data $p_{2,3}=0,099$ $\chi^2_{2,3}=2,72$
ТЭ Trabeculectomy	0/51 0%	9/93 8,82%	68/85 44,44%	$p_{1,2}$ =мало данных $p_{1,3}$ =мало данных $p_{2,3}$ =мало данных $p_{1,2}$ =little data $p_{1,3}$ =little data $p_{2,3}$ =little data

Гипотензивные режимы и их компоненты

Наиболее важные результаты из полученного массива данных о гипотензивных режимах, их корректности и согласованности с целевыми (удобными) значениями офтальмотонуса при разных стадиях ПОУГ представлены в табл. 8-10.

Табл. 8 демонстрирует частоту использования того или иного компонента режима у пациентов с разными стадиями ПОУГ при условии, что ВГД является «удобным» и не требуется смены тактики. Как видно, компенсация ВГД у пациентов с I стадией (не выше 22 мм рт.ст.) достигается в подавляющем

Таблица 9. Гипотензивные режимы у пациентов с разными стадиями ПОУГ в случае смены терапии
 Table 9. Hypotensive regimens in patients with different stages of POAG in case of a change in therapy

Компонент режима Mode component	ПОУГ I POAG I n=51	ПОУГ II POAG II n=102	ПОУГ III POAG III n=153	Достоверность разницы Accuracy of differences
ББ Beta blockers	29/22 56,86%	69/33 67,65%	90/63 58,82%	$p_{1,2}=0,190$ $\chi^2_{1,2}=1,72$ $p_{1,3}=0,806$ $\chi^2_{1,3}=0,06$ $p_{2,3}=0,154$ $\chi^2_{2,3}=2,03$
ПГ Prostaglandins	31/20 60,78%	65/37 63,73%	86/67 56,21%	$p_{1,2}=0,723$ $\chi^2_{1,2}=0,13$ $p_{1,3}=0,567$ $\chi^2_{1,3}=0,33$ $p_{2,3}=0,232$ $\chi^2_{2,3}=1,43$
ИКА Carbohydrase inhibitors	5/46 9,8%	36/66 35,29%	54/99 35,29%	$p_{1,2}$ =мало данных $p_{1,3}$ =мало данных $p_{1,2}$ =little data $p_{1,3}$ =little data $p_{2,3}=1,00$ $\chi^2_{2,3}=0,00$
АМ Andromimetics	2/49 3,92%	3/99 2,94%	11/142 7,19%	$p_{1,2}$ =мало данных $p_{1,3}$ =мало данных $p_{2,3}$ =мало данных $p_{1,2}$ =little data $p_{1,3}$ =little data $p_{2,3}$ =little data
ХМ Cholinomimetics	0/51 0%	1/101 0,98%	2/151 1,31%	$p_{1,2}$ =мало данных $p_{1,3}$ =мало данных $p_{2,3}$ =мало данных $p_{1,2}$ =little data $p_{1,3}$ =little data $p_{2,3}$ =little data
ЛТП Laser trabecuoplasty	3/48 5,88%	15/87 14,71%	35/118 22,88%	$p_{1,2}$ =мало данных $p_{1,3}$ =мало данных $p_{1,2}$ =little data $p_{1,3}$ =little data $p_{1,2}=p_{2,3}=0,108$ $\chi^2_{2,3}=2,59$
ТЭ Trabeculectomy	0/51 0%	7/95 6,86%	52/101 33,99%	$p_{1,2}$ =мало данных $p_{1,3}$ =мало данных $p_{2,3}$ =мало данных $p_{1,2}$ =little data $p_{1,3}$ =little data $p_{2,3}$ =little data

большинстве монотерапией аналогами ПГ в 76%, дополнительно с ББ еще в 27% случаев. У пациентов со II стадией для достижения «удобного» уровня ВГД (не более 20 мм рт.ст.) задействованы одновременно оба препарата первой линии — ПГ и ББ (76% и 71% соответственно), в 29% случаев допол-

нительно используется группа ИКА, каждому четвертому (25,5%) выполнена лазерная трабекулопластика (ЛТП), каждому 12-му (8,82%) — трабекулэктомия (ТЭ). В III стадии заболевания компенсации ВГД и тактики «наблюдение» добивались выполнением первичной хирургии (ТЭ) в 44,44%, а гипо-

Таблица 10. Гипотензивные режимы у пациентов с разными стадиями ПОУГ в случае необходимости хирургии

Table 10. Hypotensive regimens in patients with different stages of POAG in case of surgery

Компонент режима Mode component	ПОУГ I POAG I n=51	ПОУГ II POAG II n=102	ПОУГ III POAG III n=153	Достоверность разницы Accuracy of differences
ББ Beta blockers	47/4 92,16%	83/19 81,37%	132/21 86,27%	$p_{1,2}$ =мало данных $p_{1,3}$ =мало данных $p_{1,2}$ =little data $p_{1,3}$ =little data $p_{2,3}$ =0,292 $\chi^2_{2,3}$ =1,11
ПГ Prostaglandins	44/7 86,27%	82/20 80,39%	127/26 83,01%	$p_{1,2}$ =мало данных $p_{1,3}$ =мало данных $p_{1,2}$ =little data $p_{1,3}$ =little data $p_{2,3}$ =0,595 $\chi^2_{2,3}$ =0,28
ИКА Carbohydrase inhibitors	32/19 62,75%	80/22 78,43%	125/28 81,7%	$p_{1,2}$ = 0,039 $\chi^2_{1,2}$ =4,26 $p_{1,3}$ = 0,005 $\chi^2_{1,3}$ =7,75 $p_{2,3}$ =0,520 $\chi^2_{2,3}$ =0,41
АМ Andromimetics	8/43 15,69%	14/88 13,73%	37/116 24,18%	$p_{1,2}$ =мало данных $p_{1,3}$ =мало данных $p_{1,2}$ =little data $p_{1,3}$ =little data $p_{2,3}$ =0,041 $\chi^2_{2,3}$ =4,18
ХМ Cholinomimetics	0/51 0%	3/99 2,94%	5/148 3,27%	$p_{1,2}$ =мало данных $p_{1,3}$ =мало данных $p_{2,3}$ =мало данных $p_{1,2}$ =little data $p_{1,3}$ =little data $p_{2,3}$ =little data
ЛТП Laser trabeculoplasty	13/38 25,49%	33/69 32,35%	54/99 35,29%	$p_{1,2}$ = 0,383 $\chi^2_{1,2}$ =0,76 $p_{1,3}$ =0,197 $\chi^2_{1,3}$ =1,67 $p_{2,3}$ =0,628 $\chi^2_{2,3}$ =0,24
ТЭ Trabeculectomy	1/50 1,96%	10/92 9,8%	33/120 21,57%	$p_{1,2}$ =мало данных $p_{1,3}$ =мало данных $p_{1,2}$ =little data $p_{1,3}$ =little data $p_{2,3}$ =0,014 $\chi^2_{2,3}$ =6,04

тензивные режимы включали 3 препарата (ББ, ПГ и ИКА) с одинаковой частотой предоставления (65; 61 и 46% соответственно). ХМ и АМ первично при выборе режимов практически не использовались.

Гипотензивные режимы в случае «смены терапии» демонстрирует табл. 9. Для пациентов с I стадией ПОУГ медикаментозная гипотензивная

нагрузка возрастает (ББ, ПГ и ИКА составляют 56,86; 60,78 и 9,8% соответственно), имеет характер «максимальной», но не всегда является эффективной. Выполнение ЛТП требуется в 5,88% случаев, однако ТЭ в I стадии в качестве гипотензивного режима не рассматривается (вероятно, даже в случае её необходимости). Во II стадии

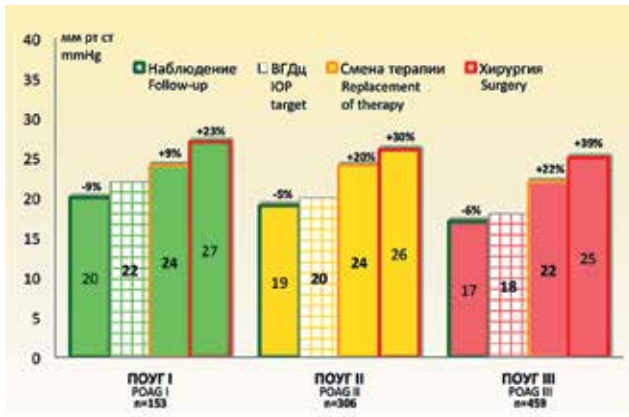


Рис. 1. ВГД достигнутое и ВГД целевое на момент финального обследования в зависимости от стадии и планируемой тактики лечения (n=918). Цвет столбцов — стадии глаукомы: зеленый (I), желтый (II), красный (III); цвета границ столбцов — планируемая тактика

Fig. 1. Achieved IOP and target IOP at the time of the final examination, depending on the stage and planned treatment tactics (n=918). The color of the columns — the stages of glaucoma: green (I), yellow (II), red (III); the colors of the column borders are planned tactics

в случае «смены терапии» также наблюдается недостаточный гипотензивный эффект максимальной комбинации медикаментозных агентов. Каждому 7-му пациенту выполняется ЛТП, каждому 15 — ТЭ. В III стадии используются все группы препаратов (с разной частотой предоставления), ЛТП в 22,88%, а ТЭ в 33,99%.

В случае «перехода к хирургии» во всех стадиях в подавляющем большинстве очевидна неэффективность местной медикаментозной терапии, резко снижена эффективность предшествующей ЛТП (переход к хирургии потребовался в 25,49% в I, в 32,35% — во II, и в 35,29% в III стадии глаукомы после ЛТП), а также ранее выполненной фистулизирующей операции (реоперация понадобилась в 1,96% в I, в 9,8% во II и в 21,57% в III стадии глаукомы) (табл. 10).

Т.е. случаи медикаментозно резистентной глаукомы наблюдаются во всех стадиях заболевания, а причины низкой эффективности первичной ТЭ в случае любой из тактик требуют дополнительного анализа, выходящего за рамки данного исследования.

Далее выяснено, что решение о смене терапии принималось при превышении ВГД на 9% в I, 20% во II и на 22% в III стадии глаукомы. Решение о переходе к хирургии принималось при превышении целевого ВГД на 23% в I, на 30% во II и на 39% в III стадии (рис. 1).

Наряду с этим необходимо отметить, что у части офтальмологов в I стадии под наблюдением находились пациенты с уровнем ВГД на 9%; во II стадии — на 5%; а в III стадии — на 6% ниже рекомендуемых «целевых» значений.

Таким образом, в исследовании получен большой массив данных о тактиках лечения в зависимости от исходных характеристик, приоритетными из которых явились стадии глаукомного процесса, гипотензивный режим и планируемый гипотензивный эффект в зависимости от «целевого» уровня ВГД. Выбранные офтальмологами тактики совпали с таковыми при проверке модели «искусственного интеллекта» в 82% тестовой выборки.

Обсуждение

Традиционный и зарекомендовавший себя в широкой клинической практике алгоритм лечения ПОУГ представлен в большинстве национальных глаукомных руководств [1, 13, 14]. Суть же стратегии лечения ПОУГ диктует необходимость пожизненного комбинирования и варьирования гипотензивными режимами и их компонентами для достижения «давления цели» прежде всего с целью стабилизации глаукомного процесса. При этом выбор тактики лечения основан на результатах мультицентровых исследований, когда в подавляющем большинстве случаев на старте используется местная медикаментозная монотерапия, а фиксированные комбинации (или комбинации монопрепаратов из разных групп) являются логичным продолжением в случае успеха препарата первой линии и лишь далее рекомендуются лазерные или хирургические методики [4, 5, 11, 22-24]. С другой стороны, результатами ряда исследований выяснено, что эффективность одного медикаментозного гипотензивного режима составляет в среднем не более 2 лет, при адекватном режиме стабилизация ГОН находится во временном интервале от 2,2 до 3,2 года, а средний переход из стадии в стадию в большинстве случаев происходит в интервале от 1,8 до 4,5 лет [24-26]. При этом доля пациентов, которым требуется дополнительная терапия в течение первого года лечения, составляет от 22,5% до 30,2% [27-31].

В текущем исследовании проблема диапазона «целевых» значений офтальмотонуса рассматривалась с позиции гипотензивных режимов, позволяющих достичь и удержать его в пределах одной стадии глаукоматозного процесса в условиях реальной клинической практики. Результаты исследования показали, что основными критериями выбора гипотензивных режимов явились исходный уровень ВГД и разница между имеющимся и рекомендованным «целевым» уровнем офтальмотонуса, а также стадия заболевания. Как указано выше, допустимой верхней границей «целевого» уровня ВГД для I стадии глаукомы было 22 мм рт.ст., для II — 20 мм рт.ст., для III — 18 мм рт.ст. в случаях выбора любой из трех обсуждаемых тактик. При этом гипотензивные режимы в достижении «целевого» уровня ВГД для каждой стадии глаукомы оказались принципиально различными. В I стадии

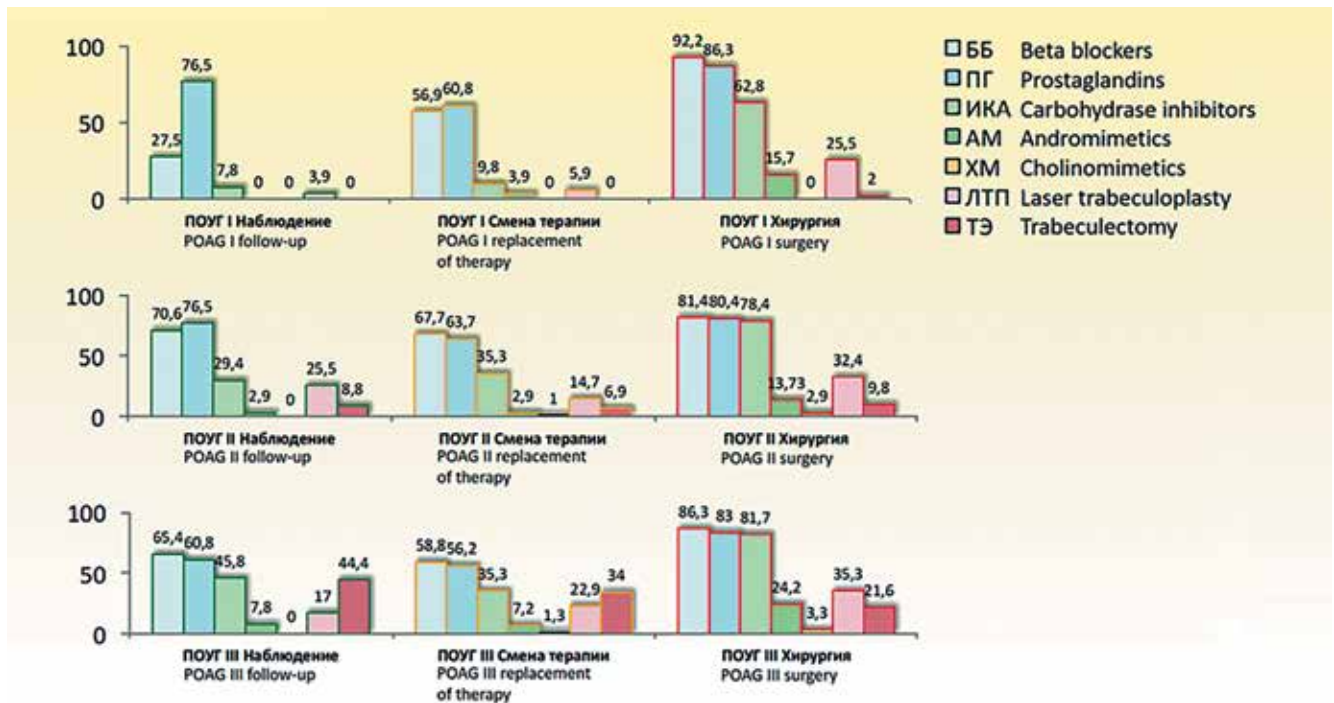


Рис. 2. Динамика режимов на момент финального обследования в зависимости от стадии ПОУГ и планируемой тактики (n=918, %)

Fig. 2. The dynamics of the modes at the time of the final examination, depending on the stage of POAG and the planned tactics (n=918, %)

ПОУГ режим «наблюдение» достигался монотерапией ПГ; препарат второй линии назначали в каждом третьем случае, ЛТП исходно выполнена только в 5,88%, ТЭ не рассматривалась вообще. Обращает на себя внимание, что в начальной стадии заболевания на старте лечения комбинированное использование ББ и ИКА считалось менее предпочтительным, холиномиметики практически не применялись, а монотерапия аналогами простагландинов подтвердила свою эффективность и безопасность [1-3, 32-38]. Режим «наблюдения» во II стадии ПОУГ требовал уже комбинации препаратов, содержащих компоненты ПГ, ББ и/или ИКА. Частота использования ПГ и ББ была практически одинаковой, использовалась в подавляющем большинстве аддитивно, а в каждом третьем случае дополнялась ИКА, что свидетельствует о резистентном характере глаукоматозного процесса уже в развитой стадии заболевания. Кроме того, в большем количестве случаев для достижения давления цели выполнялась ЛТП и ТЭ. Режим «наблюдения» в III стадии глаукомы достигался первичным выполнением хирургического вмешательства почти в половине случаев (44,4%) с/без дополнительного использования ММТ. Следует отметить, что снижения «лекарственной нагрузки» в III стадии удалось добиться исключительно путем выполнения хирургического лечения, что также подтверждает медикаментозно резистентный характер глаукомного процесса в далеко зашедшей стадии заболевания. Кроме того,

во всех стадиях «удобные» значения ВГД для режима «наблюдение» оказались в среднем на 1,43 мм рт.ст. ниже «целевых», что, вероятно, свидетельствует о персонифицированном подходе с индивидуальным расчетом не только «целевого», но и толерантного уровня офтальмотонуса [1, 8, 25]. Для достижения «целевого» давления в случае «смены терапии» гипотензивные режимы оказались более агрессивными. Несмотря на то что в I стадии ВГД дополнительно требовалось снизить всего на 2 мм рт.ст., использовали комбинированные медикаментозные режимы. По частоте использования ПГ и ББ оказались практически на одном уровне (56,9 и 60,8%); доля ИКА составили 9,8%, ЛТП применялась в 5,9%. Во II стадии смена режима требовала дополнительного снижения ВГД в среднем на 3,6 мм рт.ст. Для этого применялся максимальный медикаментозный режим, где наряду с использованием ПГ (63,7%) и ББ (67,7%) заметно возрастает использование ИКА (35,5%), ЛТП выполняется в 14,7%, ТЭ в 6,9%. В III стадии глаукомы в случае смены терапии требовалось снижение ВГД на 4,3 мм рт.ст., при этом гипотензивные режимы включили ПГ (56,2%), ББ (58,8%) и ИКА (35,3%), наряду с выполнением лазерной (22,9%) или хирургической операции (34%). Кроме того, результаты исследования показали, что попытки снижения ВГД медикаментозными режимами более чем на 30% от исходного уровня врачами не рассматривались, и это являлось показанием к переходу на хирургические

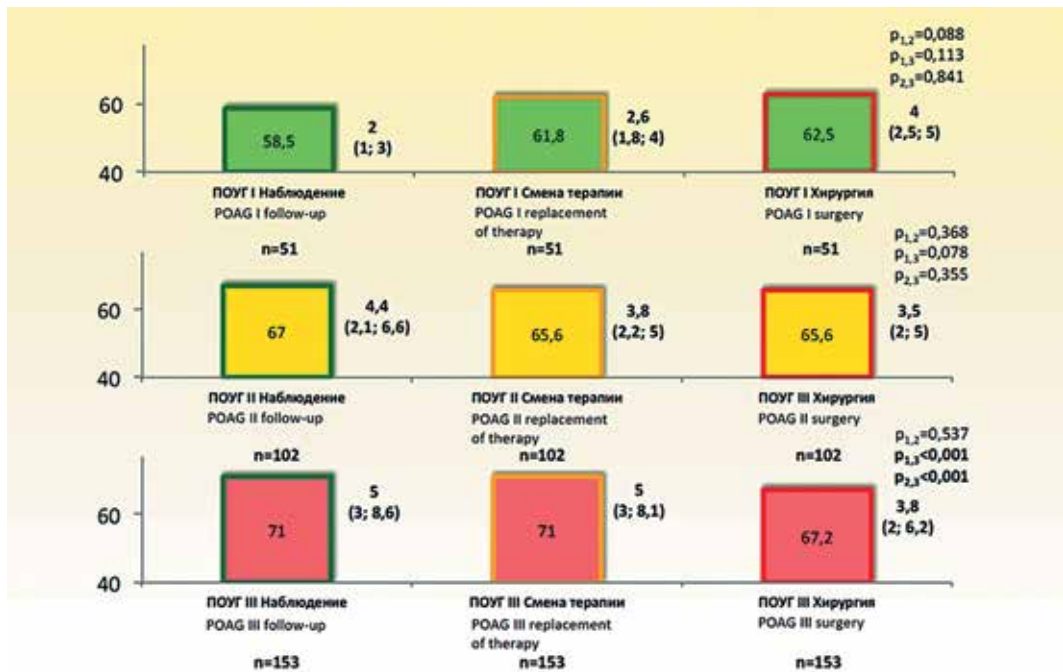


Рис. 3. Возраст и анамнез на момент финального обследования в зависимости от стадии и планируемой тактики (n=918, годы). Цвет столбцов – стадии глаукомы: зеленый (I), желтый (II), красный (III); цвета границ столбцов — планируемая тактика

Fig. 3. Age and history at the time of the final examination, depending on the stage and planned tactics (n=918, years). The color of the columns — the stages of glaucoma: green (I), yellow (II), red (III); the colors of the column borders are planned tactics

режимы коррекции ВГД (рис. 2). Выбор данной тактики характеризуется «напряженными» медикаментозными схемами лечения и, вероятно, их исчерпывающими возможностями. В случае тактики «перехода на хирургию» в I стадии ББ используются в 92,2% случаев, ПГ в 86,3%, ИКА в 62,8%, АМ в 15,7%. ЛТП в анамнезе оказалась неэффективной в 25,5% случаев, а ТЭ — в 2%. Во II стадии в случае «перехода на хирургию» ББ использовали в 81,4%, ПГ — в 80,4%, ИКА — в 78,4%, АМ — в 13,7%, ЛТП в анамнезе была в 32,7%, а ТЭ — в 9,8% случаев. В III стадии «переход на хирургию» также происходил на фоне максимального медикаментозного режима: ББ — 86,3%, ПГ — 83%, ИКА — 81,7%, АМ — 24,2%, ЛТП в анамнезе была у 35,3%, а хирургия — в 21,6%.

Таким образом, результаты всесторонней оценки уровней ВГД в зависимости от их характеристики, использованной в исследовании («удобные», «неудобные» и «крайне неудобные» значения), показали, что уровни целевого давления в зависимости от стадии соблюдаются, а «неудобные» и «крайне неудобные» значения ВГД являются сигналом к смене терапии или переходу к хирургии (отсюда и название исследования). В свою очередь, это, безусловно, является свидетельством стремления к достижению «целевых» уровней ВГД, рекомендованных Российским глаукомным обществом [1]. Полученные данные подтверждают эффективность ММТ при начальной стадии заболевания. Следовательно, на старте

лечения при начальной стадии офтальмологи вполне оправданно отдают предпочтение медикаментозным гипотензивным режимам. Однако необходимо признать, что «удобные» значения офтальмотонуса не совпадают с «удобными» гипотензивными режимами, используемыми в продвинутых стадиях заболевания. Анализ гипотензивных режимов показал, что частота лазерных и хирургических вмешательств на старте лечения очень низкая во II стадии, в I они практически не применяются. Попытки достичь давления цели во II и тем более в III стадии заболевания в случаях тактик «наблюдения» и «смены терапии» сопровождаются «напряженными гипотензивными режимами (три, а зачастую и четыре наименования лекарственных средств). При этом решающими точками перехода к хирургическим методам является лишь декомпенсированный уровень ВГД, а не максимальная медикаментозная нагрузка, даже в далеко зашедшей стадии заболевания.

Несмотря на то что все пациенты в исследовании продолжали оставаться в рамках одной стадии заболевания, стоит отметить, что безопасность «напряженных» режимов и их влияние на качество жизни не оценивались, а их использование, вероятно, обусловлено «недоверием» офтальмологов к хирургическим методам коррекции ВГД в более ранние сроки (рис. 3). При этом анамнез до выполнения хирургического лечения во всех стадиях глаукомы составил лишь 3-4 года.

Ограничение исследования

Обсуждение результатов исследования имеет ограничение. Во-первых, нет сопоставления с подобными работами других авторов ввиду отсутствия мультицентровых исследований с аналогичным дизайном. Во-вторых, наряду с обсуждением способов достижения «целевого» ВГД, характеризующихся критерием «эффективность», в исследовании не обсуждается критерий «безопасность» использования «напряженных» медикаментозных гипотензивных режимов и их влияние на качество жизни пациентов. Кроме того, оценка критерия «эффективность» не подтверждена структурно-функциональными показателями и ограничена сроками исследования.

Литература

1. Глаукома. Национальное руководство. Под ред. Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013; 824 с.
2. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю. Продолжительность гипотензивного действия антиглаукомных препаратов. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016; 4:214-219.
3. Leske M.C. Open-angle glaucoma — an epidemiologic overview. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007; 14:166-172.
4. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Ловпаче Дж.Н. Целесообразность применения дифференцированных («ступенчатых») подходов к лечению больных с разными стадиями глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(4):25-54. doi:10.25700/NJG.2018.04.03
5. Leske M.C., Heijl A., Hussein M. et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121(1):48-56.
6. 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.
7. Волкова Н.В., Юрьева Т.Н., Швец Л.В., Михалевич И.М. Корреляции и поправочные коэффициенты при различных видах тонометрии. Сообщение 1. *Национальный журнал глаукома*. 2015; 14(3):11-18.
8. Балалин С.В., Фокин В.П. Факторы риска и толерантное внутриглазное давление при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2013; 153(4):32-35.
9. 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. doi: 10.1001/archophth.120.6.701
10. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(10):1268-1279.
11. Leske M.C., Heijl A., Hyman L. et al. Early manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmol*. 1999; 106(11): 2144-2153.
12. 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(6):701-713.
13. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th Edition. EGS-European Glaucoma Society. London: Publicomm.; 2014. 191 p.
14. Asia-Pacific Glaucoma Guidelines. Amsterdam: Kugler Publication; 2016. 145 p.
15. Bengtsson B., Leske M.C., Hyman L., Heijl A. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology*. 2007; 114(2):205-209. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.07.060
16. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2014; 2:60-69.
17. 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; 2:74-84.

Заключение

Таким образом, достижение «целевого» уровня офтальмотонуса в современной клинической практике характеризуется использованием «напряженных» гипотензивных режимов, включающих до 3-4 лекарственных средств и имеющих временный лечебный эффект. Возможно, это является дополнительным аргументом для дальнейшего совершенствования алгоритмов лечения первичной открытоугольной глаукомы с учетом не только «давления цели», но и других объективных факторов, обосновывающих целесообразность более раннего и активного применения хирургических методов коррекции ВГД, при условии высокого уровня доказательной базы их эффективности и безопасности.

References

1. Glaucoma. National Guide. Ed. by E.A. Egorova. Moscow: GEOTAR-Media; 2013; 824 p. (In Russ.).
2. Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu. The duration of the hypotensive action of antiglaucoma drugs. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2016; 4: 214-219. (In Russ.).
3. Leske M.C. Open-angle glaucoma — an epidemiologic overview. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007; 14:166-172.
4. Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Lovpache G.N., Expediency of the use of differentiated (“graded”) approaches to the treatment of patients with different stages of glaucoma. *Natsional'nyy zhurnal glaukoma*. 2018; 17(4):25-54. (In Russ.). doi:10.25700/NJG.2018.04.03
5. Leske M.C., Heijl A., Hussein M. et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121(1):48-56.
6. 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.
7. Volkova N.V., Yurieva T.N., Shvets L.V., Mikhalevich I.M. Correlations and correction factors for different types of tonometry. Report 1. *Natsional'nyy zhurnal glaukoma*. 2015; 14 (3):11-18. (In Russ.).
8. Balalin S.V., Fokin V.P. Risk factors and tolerant intraocular pressure in primary open angle glaucoma. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013; 153(4):32-35. (In Russ.).
9. 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. doi: 10.1001/archophth.120.6.701
10. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(10):1268-1279.
11. Leske M.C., Heijl A., Hyman L. et al. Early manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmol*. 1999; 106(11): 2144-2153.
12. 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(6):701-713.
13. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th Edition. EGS-European Glaucoma Society. London: Publicomm.; 2014. 191 p.
14. Asia-Pacific Glaucoma Guidelines. Amsterdam: Kugler Publication; 2016. 145 p.
15. Bengtsson B., Leske M.C., Hyman L., Heijl A. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology*. 2007; 114(2):205-209. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.07.060
16. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunin N.A. et al. Prediction of the duration of the disease and the age of patients with different stages of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyy zhurnal glaukoma*. 2014; 2:60-69. (In Russ.).
17. Kuroyedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Primary open-angle glaucoma: at what age of the patient and at what duration of the disease can blindness occur. *Mediko-biologicheskiye problemy zhiznedeyatel'nosti*. 2014; 2:74-84. (In Russ.).

18. Авдеев Р.В., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Подозрение и начальная стадия глаукомы: дифференциально-диагностические критерии. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10(4):5-15. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-5-15
19. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Структурно-функциональные диагностические критерии в оценке вероятности наличия подозрения на глаукому и начальной стадии глаукомы. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2017; 1:103-117.
20. Волкова Н.В., Юрьева Т.Н., Гришук А.С., Михалевиц И.М. Корреляция и поправочные коэффициенты при различных видах тонометрии. Биомеханика и биогеометрия фиброзной оболочки глаза. Сообщение 2. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15 (1):37-45.
21. Miglior S., Zeyen T., Pfeiffer N. et al. European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2005; 112(3):366-375. doi: 10.1097/01.ieb.0000169319.80053.c2
22. Musch D.C., Gillespie B.W., Lichter P.R. et al. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology*. 2009; 116(2):200-207. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.08.051
23. AGIS Investigators: The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol*. 2000; 130(4):429-440.
24. Alm A., Grunden J.W., Kwok K.K. Five-year, multicenter safety study of fixed-combination latanoprost/timolol (Xalacom) for open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2011; 20(4):215-222. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181e08121
25. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1). *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2011; 3:97-100.
26. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 6(3):4-7.
27. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Сопоставление режимов лечения больных с первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 1. Состояние показателей офтальмотонуса. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(1):14-28.
28. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю. Продолжительность гипотензивного действия антиглаукомных препаратов. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016; 17(4):214-219.
29. Covert D., Robin A.L. Adjunctive glaucoma therapy use associated with travoprost, bimatoprost, and latanoprost. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(5):971-976. doi:10.1185/030079906X104777
30. Noecker R.J., Dirks M.S., Choplin N.T. et al. Comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol*. 2004; 137(1):210-211. doi:10.1016/j.ajo.2003.08.030
31. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С. Как понизить уровень внутриглазного давления на 30% у пациентов с глаукомой (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал*. 2009; 330(6):40-46. (In Russ.).
32. Рожко Ю.И., Скворонская Е.В., Логош М.В. и др. Эффективность и переносимость комбинированного препарата дуотрав в лечении открытоугольной глаукомы. *Рецепт*. 2009; 2:104-107.
33. Куроедов А.В., Нагорнова З.М., Селезнев А.В. и др. Влияние различных инстилляционных гипотензивных режимов на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *Национальный журнал глаукома*. 2017; 16(3):71-80.
34. 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.
35. García-López A., Paczka J.A., Jiménez-Román J., Hartleben C. Efficacy and tolerability of fixed-combination bimatoprost/timolol versus fixed-combination dorzolamide/brimonidine/timolol in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a multicenter, prospective, crossover study. *Ophthalmology*. 2014; 19:161-172. doi:10.1186/1471-2415-14-161
36. Parmaksiz S., Yüksel N., Karabas V.L. A comparison of travoprost, latanoprost, and the fixed combination of dorzolamide and timolol in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2006; 6(1):73-80. doi: 10.5301/EJO.2008.5155
37. Covert D., Robin A.L. Adjunctive glaucoma therapy use associated with travoprost, bimatoprost, and latanoprost. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(5):971-976.
38. Schwenn O., Heckmann B., Guzy C., Miller P.J. Long-term effect of latanoprost/timolol fixed combination in patients with glaucoma or ocular hypertension: a prospective, observational, noninterventional study. *Ophthalmology*. 2010; 10:21-29. doi:10.1186/1471-2415-10-21
18. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U. et al. Suspicion and the initial stage of glaucoma: differential diagnostic criteria. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2017; 10 (4):5-15. (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-5-15
19. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunin N.A. et al. Structural and functional diagnostic criteria in assessing the likelihood of suspected glaucoma and the initial stage of glaucoma. *Mediko-biologicheskiye problemy zhiznedeyatel'nosti*. 2017; 1:103-117. (In Russ.).
20. Volkova N.V., Iureva T.N., Grischuk A.S., Mikhalevich I.M. Correlations and correction factors for different types of tonometry. Biomechanics and biogeometry of the fibrous membrane of the eye. Report 2. *Natsional'nyy zhurnal glaukoma*. 2016; 15(1):37-45. (In Russ.).
21. Miglior S., Zeyen T., Pfeiffer N. et al. European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2005; 112(3):366-375. doi: 10.1097/01.ieb.0000169319.80053.c2
22. Musch D.C., Gillespie B.W., Lichter P.R. et al. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology*. 2009; 116(2):200-207. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.08.051
23. AGIS Investigators: The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol*. 2000; 130(4):429-440.
24. Alm A., Grunden J.W., Kwok K.K. Five-year, multicenter safety study of fixed-combination latanoprost/timolol (Xalacom) for open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2011; 20(4):215-222. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181e08121
25. Yegorov E.A., Kuroedov A.V. Separate clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in the CIS countries and Georgia. The results of a multicenter open retrospective study (part 1). *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2011; 3:97-100. (In Russ.).
26. Neroev V.V., Kiseleva O.A., Immortal A.M. The main results of a multicenter study of the epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2013; 6(3):4-7. (In Russ.).
27. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunin N.A. et al. Comparison of treatment regimens of patients with primary open-angle glaucoma with the characteristics of disease progression. Part 1. Status of IOP indicators. *Natsional'nyy zhurnal glaukoma*. 2018; 17(1):14-28. (In Russ.).
28. Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu. The duration of the hypotensive action of antiglaucoma drugs. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2016; 17(4):214-219. (In Russ.).
29. Covert D., Robin A.L. Adjunctive glaucoma therapy use associated with travoprost, bimatoprost, and latanoprost. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(5):971-976. doi:10.1185/030079906X104777
30. Noecker R.J., Dirks M.S., Choplin N.T. et al. Comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol*. 2004; 137(1):210-211. doi:10.1016/j.ajo.2003.08.030
31. Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Aleksandrov A.S. How to lower the level of intraocular pressure by 30% in patients with glaucoma (literature review). *Voyenno-meditssinskiy zhurnal*. 2009; 330(6):40-46. (In Russ.).
32. Rozhko Yu.I., Skavronskaya E.V., Logosh M.V. et al. Efficacy and tolerability of the combined drug duotrav in the treatment of open-angle glaucoma. *Retsept*. 2009; 2:104-107. (In Russ.).
33. Kuroedov AV, Nagornova Z.M., Seleznev A.V. et al. The effect of various instillation hypotensive regimens on the development and progression of dry eye syndrome. *Natsional'nyy zhurnal glaukoma*. 2017; 16(3):71-80. (In Russ.).
34. 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.
35. García-López A., Paczka J.A., Jiménez-Román J., Hartleben C. Efficacy and tolerability of fixed-combination bimatoprost/timolol versus fixed-combination dorzolamide/brimonidine/timolol in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a multicenter, prospective, crossover study. *Ophthalmology*. 2014; 19:161-172. doi:10.1186/1471-2415-14-161
36. Parmaksiz S., Yüksel N., Karabas V.L. A comparison of travoprost, latanoprost, and the fixed combination of dorzolamide and timolol in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2006; 6(1):73-80. doi: 10.5301/EJO.2008.5155
37. Covert D., Robin A.L. Adjunctive glaucoma therapy use associated with travoprost, bimatoprost, and latanoprost. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(5):971-976.
38. Schwenn O., Heckmann B., Guzy C., Miller P.J. Long-term effect of latanoprost/timolol fixed combination in patients with glaucoma or ocular hypertension: a prospective, observational, noninterventional study. *Ophthalmology*. 2010; 10:21-29. doi:10.1186/1471-2415-10-21