

# НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА

National Journal of Glaucoma

№ 4 / Том 17 / 2018



## В НОМЕРЕ:

**Поляризационная фотолюминесценция роговицы глаза  
ex vivo при внутренней нагрузке**

**Дифференцированные стартовые подходы к лечению больных  
с разными стадиями глаукомы**

**Обратный меридиональный циклодиализ *ab interno***

**Закрытоугольная глаукома с плоской радужкой**

**Влияние тафлупроста на суточные колебания офтальмotonуса**



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

Medical Research and Practice Journal

# ОФТАН® КАТАХРОМ

## СЧАСТЬЕ ВИДЕТЬ ЛЮБИМЫХ

Препарат №1  
при катаракте  
по рекомендации  
специалистов<sup>3</sup>

3 в 1  
ВИТАМИН  
АНТИОКСИДАНТ  
ИСТОЧНИК  
ЭНЕРГИИ



- ❖ Применяется при КАТАРАКТЕ \*\*
- ❖ Способствует улучшению  
энергетического обмена  
в хрусталике глаза<sup>1</sup>
- ❖ Более 10 лет на рынке РФ<sup>2</sup>,  
продаётся в 10 странах мира
- ❖ Производится в Европе<sup>1</sup>

РУ П N015553/01 от 28.05.2009

Реклама. PP-CATAC-RU-0021

\*Ясное зрение для жизни

\*\*Катаракта — заболевание глаза, характеризующееся помутнением хрусталика, из числа приобретенных наиболее распространена старческая катаракта (Большая медицинская энциклопедия, <http://бмэ.орг>)

1) Инструкция по медицинскому применению препарата ОФТАН® КАТАХРОМ

2) По данным исследований информационно-аналитической компании IMS Health (IQVIA), проведенных с 2004 по 2018 год

3) 1-е место по количеству рекомендаций (назначений) офтальмологами в категории «Препараты, применяемые при катаракте» по данным исследований компании ООО «Инкос Комкон» PrIndex 2017 в крупнейших городах России

ООО «САНТЭН», Россия, 105064, Москва, Нижний Сусальный пер., д. 5, стр. 19, офис 402, +7(495)9808079. [www.santen.com](http://www.santen.com)

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

**«Национальный журнал глаукома»****Номер 4, том 17, 2018 год**

Научно-практическое издание.

ISSN 2078-4104; ISSN online 2311-6862

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Регистрационный номер ПИ ФС77-55297 от 04 сентября 2013 г.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН

**Главный редактор**

Профессор Еричев В.П.

**Заместитель главного редактора**

Д.м.н. Петров С.Ю.

**Члены редколлегии**

Профессор Алексеев В.Н. (С.-Петербург)

Профессор Алексеев И.Б. (Москва)

Профессор Алиев А.Г.-Д. (Махачкала)

Профессор Курышева Н.И. (Москва)

Профессор Лебедев О.И. (Омск)

Д.м.н. Лоскутов И.А. (Москва)

Профессор Страхов В.В. (Ярославль)

**Ответственный секретарь**

Макарова А.С.

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

Академик РАН, профессор Автисов С.Э. (Москва)

Профессор Астахов Ю.С. (С.-Петербург)

Профессор Ботабекова Т.К. (Алматы)

Профессор Волков В.В. (С.-Петербург)

Профессор Егоров Е.А. (Москва)

Профессор Касимов Э.М. оглы (Баку)

Академик РАН,

профессор Мошетова Л.К. (Москва)

Профессор Пасечникова Н.В. (Одесса)

Профессор Д. Тигесен (Дания)

Профессор Дж. Фламмер (Швейцария)

Профессор Г. Холло (Венгрия)

Приват-доцент Т. Шаарави (Швейцария)

**Литературный редактор** Величко О.М.**Перевод** Сафонова Д.М.

С предложениями о размещении рекламы звонить по телефону: 8 499-766-49-73; 8 917-541-70-73.

Редакция несет ответственности за содержание рекламных материалов и не имеет возможности возвращать рукописи.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций из журнала «Национальный журнал глаукома» возможна только с письменного разрешения редакции.

Дата выхода журнала: декабрь 2018.

© «Национальный журнал глаукома», 2018

Тираж 1000 экз.

Журнал изготовлен в ООО «Издательство «Апрель».

**Адрес редакции:**

119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11

ФГБНУ «НИИ глазных болезней»

Тел.: 8 (499) 248-74-43

E-mail: postmaster@glaucomajournal.ru

http://www.glaucomajournal.ru

**Адрес издательства:**

107023 Москва, площадь Журавлева, д. 10, офис 202.

Тел.: 8 (495) 640-32-24

E-mail: aprilpublish@mail.ru

Отпечатано в типографии «CAPITAL PRESS». 111024, Москва, Ш. Энтузиастов, д.11А, корп.1

**Оригинальные статьи**

Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А.

Структурно-функциональные и гемодинамические особенности пациентов при простой первичной и псевдоэксфолиативной открытогольной глаукоме и офтальмогипертензии в модели прогнозирования развития глаукомы. Часть 3 ..... 3

Петров С.Ю., Бубнова И.А., Новиков И.А., Пахомова Н.А., Волжанин А.В., Свиридов А.П., Шубный А.Г., Минаев Н.В.

Поляризационная фотoluminesценция роговицы глаза ex vivo при внутренней механической нагрузке ..... 16

Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Ловпаче Дж.Н., Петров С.Ю., Тиброва З.У., Нагорнова З.М., Криницына Е.А., Сергеева В.М.

Целесообразность применения дифференцированных («ступенчатых») стартовых подходов к лечению больных с разными стадиями глаукомы ..... 25

Егоров Е.А., Баева Н.Г., Романова Т.Б., Мовсисян А.Б.

Возможные пути решения вопросов доставки лекарственных препаратов к заднему отделу глаза ..... 56

Кумар В., Фролов М.А., Душина Г.Н., Шрадка А.С., Беззаботнов А.И.

Обратный меридиональный циклодиализ ab interno в хирургическом лечении глаукомы различной этиологии: отдаленные результаты ..... 63

Алексеев И.Б., Самойленко А.И., Белкин В.Е., Абрамова О.И., Айларова А.К., Сошина М.М.

Опыт применения Проксофелина у больных открытогольной глаукомой I-II стадии с системной артериальной гипертензией ..... 75

**Обзор литературы**

Маркова А.А., Горбунова Н.Ю., Поздеева Н.А.

Закрытоугольная глаукома с плоской радужкой ..... 80

Петров С.Ю., Волжанин А.В., Кравчик М.В., Мазурова Ю.В., Сапарова Л.М.

Влияние тафлупроста на суточные колебания офтальмотонуса при первичной открытогольной глаукоме ..... 91

**Фото на обложке:**

1. Гониоскопическое изображение угла передней камеры глаза, ранний послеоперационный период, циклодиализная щель в открытом состоянии.

2. Ультразвуковая биомикроскопия переднего отрезка глаза. Сохранная циклодиализная щель.

**«National Journal of Glaucoma»****«Natsional'nyi zhurnal glaukoma»****No. 4, Vol. 17, 2018**

Medical Research and Practice Journal.

ISSN 2078-4104; ISSN online 2311-6862

Registered in the Federal Service for monitoring communications, information technology and mass communications (Roskomnadzor). Registration number «ПИ ФС77-55297» on 04 of September, 2013. Founder: Russian Academy of Medical Sciences Research Institute of Eye Diseases RAMS.

**Editor-in-chief**

Erichov V.P. – professor

**Assisting Editor**

Petrov S.Yu. – Sc.D.

**Editorial board:**

Alekseev V.N. – professor (St.-Petersburg)

Alekseev I.B. – professor (Moscow)

Aliyev A.G.-D. – professor (Makhachkala)

Kurysheva N.I. – professor (Moscow)

Lebedev O.I. – professor (Omsk)

Loskutov I.A. – Sc.D. (Moscow)

Strakhov V.V. – professor (Yaroslavl)

**Executive Secretary**

Makarova A.S

**Editorial council:**

Avetisov S.E. – Member of the Russian Academy of Sciences, professor (Moscow)

Astakhov Y.S. – professor (St.-Petersburg)

Botabekova T.K. – professor (Almaty)

Volkov V.V. – professor (St.-Petersburg)

Egorov E.A. – professor (Moscow)

Kasimov E.M. oglu – professor (Baku)

Moshetova L.K. – Member of the Russian Academy of Sciences, professor (Moscow)

Pasechnikova N.V. – professor (Odessa)

Tarek Shaarawy – privat docent (Switzerland)

John Thygesen – professor (Danmark)

Josef Flammer – professor (Switzerland)

Gábor Holló – professor (Hungary)

**Literature Editor** Velichko O.M.**Translator** Safonova D.M.

Tel. for advertising proposals:

8 499-766-49-73; 8 917-541-70-73.

Editorial staff is not responsible for content of advertising materials and has not possibilities to return and review manuscripts.

Reprint and any reproduction of materials and illustrations from the journal

«Natsional'nyi zhurnal glaukoma» is possible only on permission of the editorial staff.

The publication date for the journal is december 2018.

Circulation 1000 copies.

Published by the LLC «Publishing house «April».

© «Natsional'nyi zhurnal glaukoma», 2018

**Editorial Office address:**Scientific Research Institute of Eye Diseases  
119021, Rossolimo str., 11, Moscow, Russia  
Tel.: +7 (499) 248-74-43

E-mail: postmaster@glaucomajournal.ru

http://eng.glaucomajournal.ru/

**Publishing House address:**107023 Moscow, Zhuravleva square,  
build. 10, office 202.

Tel.: +7 (495) 640-32-24

E-mail: aprilpublish@mail.ru

Printed by «CAPITAL PRESS».

**Original articles***Ekgardt V.F., Dorofeev D.A.*

The structural-functional and hemodynamic features in patients with simple and pseudoexfoliative open-angle glaucoma and ophthalmic hypertension in a model of glaucoma development prognosis. Part 3 ..... 3

*Petrov S.Yu., Bubnova I.A., Novikov I.A., Pakhomova N.A., Volzhanin A.V., Sviridov A.P., Shubny A.G., Minaev N.V.*

Corneal polarized photoluminescence ex vivo under internal mechanical strain ..... 16

*Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Lovpache J.N., Petrov S.Yu., Tibieva Z.U., Nagornova Z.M., Krinityna E.A., Sergeeva V.M.*

The feasibility of adopting «stepwise» initial approaches in treatment of patients with different stages of glaucoma ..... 25

*Egorov E.A., Baeva N.G., Romanova T.B., Movsisyan A.B.*

Possible ways to solve the issues of drug delivery to the posterior segment of the eye ..... 56

*Kumar V., Frolov M.A., Dushina G.N., Shradqa A.C., Bezzabotnov A.I.*Reverse meridional cyclodialysis ab interno in surgical management of different types of glaucoma:  
long-term results ..... 63*Alekseev I.B., Samoylenko A.I., Belkin V.E., Abramova O.I., Aylarova A.K., Soshina M.M.*

Proxofeline in patients with mild and moderate open-angle glaucoma combined with arterial hypertension ..... 75

**Reviews***Markova A.A., Gorbunova N.Y., Pozdeyeva N.A.*

Angle-closure glaucoma with plateau iris ..... 80

*Petrov S.Yu., Volzhanin A.V., Kravchik M.V., Mazurova Yu.V., Saparova L.M.*

Effect of tafluprost on the diurnal intraocular pressure fluctuations in patients with primary open-angle glaucoma ..... 91

**Cover photos:**

1. Gonioscopic view of anterior chamber angle, early postoperative period, open cyclodialysis cleft.
2. Ultrasound biomicroscopy of the anterior segment of the eye.  
Patent cyclodialysis cleft may be clearly visualized.

# Структурно-функциональные и гемодинамические особенности пациентов при простой первичной и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукоме и офтальмогипертензии в модели прогнозирования развития глаукомы. Часть 3

Экгардт В.Ф., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней<sup>1</sup>;

Дорофеев Д.А., врач-офтальмолог офтальмологического отделения поликлиники<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>ФГБУ ОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 454092, Российская Федерация, Челябинск, ул. Воровского, 64;

<sup>2</sup>ТБУЗ «Областная клиническая больница № 3», 454021, Российская Федерация, Челябинск, пр. Победы, 287.

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

**Для цитирования:** Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А. Структурно-функциональные и гемодинамические особенности пациентов при простой первичной и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукоме и офтальмогипертензии в модели прогнозирования развития глаукомы. Часть 3. Национальный журнал глаукома. 2018; 17(4):3-14.

## Резюме

**ЦЕЛЬ.** Разработать модель вероятности развития глаукомы на основании особенностей регионарной гемодинамики, клинических и структурно-функциональных характеристик глазного яблока при простой первичной и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукоме (ПОУГ, ПЭГ) и офтальмогипертензии (ОГ).

**МЕТОДЫ.** Работа выполнена в период с 2011 г. по июль 2017 г., проанализированы данные аналитического, наблюдательного исследования случай-контроль. Под наблюдением находилось 1 370 пациентов, в соответствии с критериями включения и невключения предметом исследования стали 290 пациентов (540 глаз) с ПОУГ, ПЭГ, ОГ и здоровые люди. Среди обследованных пациентов было 243 (83%) женщины и 47 (17%) мужчин. ПОУГ была установлена на 140 (25,9%) глазах — 1-я группа пациентов (возраст 69,7 (64,1; 76,1); 69,7±9,0 лет). ПЭГ определена на 104 (19,2%) глазах — 2-я группа пациентов (возраст 70,2 (67,1; 76,6); 71,2±6,6 года). ОГ установлена на 116 (21,5%) глазах — 3-я группа пациентов (возраст 64,3 (60,1; 68,6); 64,3±8,4 года). В четвертую группу (норма) вошли здоровые люди (в возрасте 63,6 (58,7; 68,6); 63,7±8,3 года), 125 (23,1%) глаз. В отдельную группу «ПЭГ» выделены контрлатеральные глаза с односто-

ронней ПЭГ — 55 (10,3%) глаз (средний возраст пациентов составил 69,6 (65,4; 75,0); 70,2±7,3 года).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** На основании полученных структурно-функциональных данных и показателей регионарной гемодинамики была сформирована регрессионная модель, позволяющая предсказать развитие глаукомы.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Получены убедительные данные отличия характеристик регионарной гемодинамики в зависимости от диагноза в следующих сосудах: ГА, ЦАС, хориоидее с темпоральной стороны. При этом скорость кровотока в ЦАС и хориоидее при ОГ и «ПЭГ» — состояниях, угрожающих развитием глаукомы, может выступать как предиктором перехода из состояния «здоров» в состояние «глаукома», так и рассматриваться как компенсаторный механизм, предотвращающий развитие глаукомы. Включение в модель прогнозирования глаукомы показателей регионарной гемодинамики позволяет с высокой точностью (чувствительность и специфичность до 83,8%) выставить диагноз «глаукома». Созданный калькулятор вероятности глаукомы позволяет выставить диагноз «глаукома» с точностью до 79,9%.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** глаукома, псевдоэксфолиативная глаукома, уровень внутрглазного давления, УЗДГ, структурно-функциональные изменения.

## Для контактов:

Дорофеев Дмитрий Александрович, e-mail: dimmm.83@gmail.com

## ENGLISH

# The structural-functional and hemodynamic features in patients with simple and pseudoexfoliative open-angle glaucoma and ophthalmic hypertension in a model of glaucoma development prognosis. Part 3

EKGARDT V.F., Med.Sc.D., Professor of Eye Diseases Department<sup>1</sup>;

DOROFEEV D.A., M.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The South Ural State Medical University of The Ministry of Health of the Russian Federation,  
64 Vorovsky str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092;

<sup>2</sup>Chelyabinsk Public Clinical Hospital of No. 3, 287 Pobedy av., Chelyabinsk, Russian Federation, 454021.

*Conflicts of Interest and Source of Funding:* none declared.

**For citations:** Ekgardt V.F., Dorofeev D.A. The structural-functional and hemodynamic features in patients with simple and pseudoexfoliative open-angle glaucoma and ophthalmic hypertension in a model of glaucoma development prognosis. Part 3. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(4):3-14.

## Abstract

**OBJECTIVE:** To develop the probability model of glaucoma development based on the characteristics of regional hemodynamics, clinical, structural and functional characteristics of the eye globe with simple primary and pseudoexfoliative open-angle glaucoma (PEG, POAG) and ocular hypertension (OH).

**METHODS:** The work was carried out in the period from 2011 to July 2017, the data of analytical, observational case-control studies was analyzed. According to inclusion and non-inclusion criteria, out of 1370 patients under our observation we picked 290 patients (540 eyes) with POAG, PEG and OH, as well as healthy people for control. Among the examined patients there were 243 (83%) women and 47 (17%) men. 140 (25.9%) eyes of patients diagnosed with POAG and aged  $69.7 \pm 9.0$  years (64.1-76.1) comprised the first group of patients. PEG was detected in 104 (19.2%) eyes (age – 70.2 (67.1; 76.6);  $71.2 \pm 6.6$  years) were included into the 2nd group of patients. Ocular hypertension was established in 116 eyes (21.5%) (age – 64.3 (60.1; 68.6);  $64.3 \pm 8.4$  year) – the third group of patients. The fourth group (control) included healthy people, 125 (23.1%) eyes (age – 63.6 (58.7; 68.6);  $63.7 \pm 8.3$  years). In a separate group of unilateral PEG, contralateral eyes were diagnosed with

one-sided PEG — a total of 55 eyes (10.3%) (age – 69.6 (65.4; 75.0);  $70.2 \pm 7.3$  years).

**RESULTS:** Based on the obtained structural and functional data, and data from regional hemodynamics, a regression model was constructed that predicted the development of glaucoma.

**CONCLUSION:** Convincing data of the difference in the characteristics of regional hemodynamics were obtained depending on the diagnosis, in the following vessels: OA, CRA, choroid from the temporal side. At the same time, the blood flow velocity in the CRA and the choroid in conditions that threaten the development of glaucoma OG and unilateral PEG can act as a predictor of the transition from a healthy state to a glaucoma state and be regarded as a compensatory mechanism that prevents the development of glaucoma. Inclusion of regional hemodynamics in the glaucoma prediction model allows diagnosing glaucoma with high accuracy (sensitivity and specificity up to 83.8%). The created probability calculator glaucoma allows you to diagnose glaucoma with an accuracy of 79.9%.

**KEYWORDS:** glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, intraocular pressure level, USDG, structural and functional changes.

## Актуальность

Повышение уровня внутриглазного давления (ВГД) рассматривается как один из основных факторов риска развития глаукомы [1-42], вторым важным фактором риска развития глаукомы является псевдоэксфолиативный синдром (ПЭС), а псевдоэксфолиативная глаукома (ПЭГ) в отечественной литературе рассматривается как разновидность открытогоугольной глаукомы (ПОУГ), которая развивается

на фоне ПЭС [43, 44]. Распространение псевдоэксфолиативного синдрома в некоторых регионах РФ достигает 80% [45], что вызывает научный интерес исследователей к изучению широко распространенной ПЭГ. Бесспорным является факт наличия целого ряда генетических, морфологических и клинических особенностей, характеризующих данное заболевание [45-51]. В свою очередь ПЭС —

генерализованное состояние [52-54], и отложения псевдоэксфолиативного материала (ПЭМ) выявляются в экстраокулярных органах и тканях, таких как: кожа, сердце, легкие, сосудистая стенка [52, 55, 56]. Однако ПЭМ обнаруживается прежде всего в тканях, содержащих эластические волокна. Так, значительные повреждения выявляются в стенке вортикоузовых вен, глазной артерии и аорты [56, 57]. Таким образом, предполагая различия патологического процесса при ПЭГ и ПОУГ, нами были выявлены основные структурно-функциональные и гемодинамические особенности при ПЭГ, описанные в первой и второй частях публикации [1, 4]. Исходя из этих особенностей, была сформирована цель исследования — разработать модель вероятности развития глаукомы на основании особенностей регионарной гемодинамики, клинических и структурно-функциональных характеристик глазного яблока при простой первичной и псевдоэксфолиативной открытоглазой глаукоме и офтальмогипертензии (ОГ).

## Материалы и методы

Работа выполнена в период с 2011 по июль 2017 гг. на базе ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3» города Челябинска; проанализированы данные аналитического, наблюдательного исследования случай-контроль. Под наблюдением находилось 1 370 пациентов, в соответствии с критериями включения и невключения предметом исследования стали 290 пациентов (540 глаз) с ПОУГ, ПЭГ, ОГ и здоровые люди. Итоговый протокол исследования содержал данные наблюдений на старте заболевания: среднее значение уровня внутрглазного давления (ВГД), полученного после шестикратного измерения в течение 3-х дней утром и вечером; среднее (MD) и стандартное (PSD) отклонения светочувствительности при пороговой периметрии. На момент включения в исследование всем пациентам проведена визометрия, тонометрия, эластотонометрия (пятикратно в течение 3-х месяцев, для расчетов использовалось среднее значение), компьютерная периметрия, оптическая когерентная томография макулярной зоны и диска зрительного нерва (ДЗН), пахиметрия (Spectralis OCT, «Heidelberg Engineering», Германия), кератопрефрактометрия, дуплексное сканирование (УЗДГ) экстраокулярных сосудов, с измерением ВГД и артериального давления (АД) непосредственно перед УЗДГ, с использованием аппарата общего назначения Toshiba Aplio XG с линейным датчиком 5-12 МГц с применением стандартной программы для малых органов. Во время исследования пациент находился в горизонтальном положении (лежа на спине) с закрытыми глазами. Исследование выполнялось путем сканирования в В-режиме, режиме цветного допплеровского картирования (ЦДК) и импульсно-волновой допплерографии (ИВД) через веки.

Среди обследованных пациентов было 243 (83%) женщины и 47 (17%) мужчин. Правые глаза были представлены в 273 (50,5%) случаях, левые — в 267 (49,5%). Средний возраст всех пациентов на момент включения в исследование составил 67,75 (62,8; 74,5); 67,84±8,7 года; у мужчин — 67,7 (63,3; 73,2); 67,1±8,8 года; у женщин — 67,8 (62,8; 74,6); 67,9±8,8 года ( $t=0,573$ ,  $p=0,56$ ).

ПОУГ была установлена на 140 (25,9%) глазах — 1-я группа пациентов (возраст 69,7 (64,1; 76,1); 69,7±9,0 лет).

ПЭГ определена на 104 (19,2%) глазах — 2-я группа пациентов (возраст 70,2 (67,1; 76,6); 71,2±6,6 года).

ОГ установлена на 116 (21,5%) глазах — 3-я группа пациентов (возраст 64,3 (60,1; 68,6); 64,3±8,4 года).

В 4-ю группу (норма) вошли здоровые люди (в возрасте 63,6 (58,7; 68,6); 63,7±8,3 года) — 125 (23,1%) глаз.

В отдельную группу «ПЭГ» выделены контрлатеральные глаза с односторонней ПЭГ — 55 (10,3%) глаз (средний возраст пациентов составил 69,6 (65,4; 75,0); 70,2±7,3 года).

Статистические отличия структурно-функциональных характеристик по группам были опубликованы в 1-й части публикации [4].

Стоит отметить что уровень ВГД на момент выявления заболевания отличался по группам [4]. Кроме того, важно отметить, что максимальный, минимальный и средний уровни ВГД, как показано в нашем предыдущем исследовании, значительно отличаются между собой [8, 14], для анализа использовался средний уровень ВГД.

**Критерии включения и невключения.** Критерии включения: регион проживания — город Челябинск; пациенты с ПОУГ, ПЭГ, ОГ<sup>1</sup> и здоровые пациенты, в группу «ПЭГ» вошли контрлатеральные глаза пациентов с односторонней ПЭГ (с углом передней камеры средней ширины), возраст на момент включения в исследования — от 45 до 89 лет (средний, пожилой и старческий возраст по классификации Всемирной Организации Здравоохранения от 2012 г., [www.who.int/ru](http://www.who.int/ru)); клиническая рефракция в диапазоне ±6,0 дптр и астигматизм ±3,0 дптр; длина переднезадней оси (ПЗО) не более 28 мм; показатель центральной толщины роговицы (ЦТР) — любой; режим местной антиглаукомной гипотензивной терапии: на момент включения в исследование — любой.

**Критерии невключения:** любая другая форма первичной глаукомы, кроме указанной выше; выраженные помутнения оптических сред, препятствующие

<sup>1</sup> В группу офтальмогипертензии отнесены пациенты с повышенным ВГД, имеющие факторы риска развития глаукомы (глаукома у родственников, тонкая роговица, изменение переднего отрезка глаза, изменения в области головки зрительного нерва, предполагаемая длительная продолжительность жизни) и при этом нормальные поля зрения.

**Таблица 1. Модель биномиальной логистической регрессии вероятности развития глаукомы**  
**Table 1. Binomial logistic regression model of glaucoma development probability**

	Коэффициент <i>Index</i>	Стандартная ошибка <i>Standard error</i>	Z значение <i>meaning</i>	p	
Норма / Norm	-18,6	731,0	-0,02	0,9	-
<b>Мужской пол / Male gender</b>	<b>1,2</b>	<b>0,5</b>	<b>2,3</b>	<b>0,01</b>	*
Длительность наблюдения / Observation time	0,1	0,05	3,1	0,001	**
<b>ВГД в начале наблюдения / Baseline IOP</b>	<b>0,4</b>	<b>0,08</b>	<b>5,6</b>	<b>0,00000001</b>	***
ЦТР в начале наблюдения / Baseline CCR	0,02	0,01	1,9	0,06	-
<b>MD на старте исследования / Baseline MD</b>	<b>-0,3</b>	<b>0,1</b>	<b>-3,06</b>	<b>0,002</b>	**
PSD на старте исследования / Baseline PSD	0,2	0,1	1,6	0,1	-
mean_CHBC.OCT / mean RNFL.OCT	-0,1	0,04	-2,3	0,01	*
I_CHBC.OCT / I RNFL.OCT	0,03	0,01	1,6	0,09	-
N_CHBC.OCT / N_RNFL.OCT	0,03	0,02	1,5	0,1	-
T_CHBC.OCT / T_RNFL.OCT	0,04	0,01	2,4	0,01	*
Vmax.ЦАС / Vmax.CRA	0,08	0,05	1,5	0,1	-
Ri.ЦВС / Ri.CRV	<b>-4,8</b>	<b>1,7</b>	<b>-2,7</b>	<b>0,006</b>	**
Vmax_лЗКЦА / Vmax PSA	<b>-0,1</b>	<b>0,06</b>	<b>-2,2</b>	<b>0,02</b>	*
Vmin_лЗКЦА / Vmin PSA	<b>0,5</b>	<b>0,1</b>	<b>2,7</b>	<b>0,006</b>	**
Pi_мЗКЦА / Pi_PSA	0,4	0,4	0,9	0,3	-
ЦТР на старте исследования / Baseline CCR	-0,03	0,01	-2,2	0,02	*
Артифакия / Pseudofakia	18,6	731,0	0,02	0,9	-
ВМД / AMD	0,7	0,4	1,5	0,1	-
Катаракта / Cataract	17,8	731,0	0,0	0,9	-
Офтальмологическая патология <i>Ophthalmologic pathology</i>	16,1	731,0	0,02	0,9	-
<b>Артериальная гипертензия Aterial hypertension</b>	<b>-2,6</b>	<b>0,9</b>	<b>-2,9</b>	<b>0,003</b>	**
<b>Гипотония / Hypotonia</b>	<b>-2,7</b>	<b>1,06</b>	<b>-2,6</b>	<b>0,008</b>	**
<b>Соматическая патология / Somatic pathology</b>	<b>-1,6</b>	<b>0,9</b>	<b>-1,8</b>	<b>0,06</b>	-
Диастолическое АД / Diastolic BP	-0,09	0,02	-3,09	0,001	**
<b>ВГД 5 г / AMD 5 g</b>	<b>35,4</b>	<b>16,6</b>	<b>2,1</b>	<b>0,03</b>	*
<b>ВГД 15 г / AMD 15 g</b>	<b>-35,4</b>	<b>16,6</b>	<b>-2,1</b>	<b>0,03</b>	*
<b>Эластоподъем / Elasto</b>	<b>35,4</b>	<b>16,6</b>	<b>2,1</b>	<b>0,03</b>	*
R	<b>-0,16</b>	<b>0,08</b>	<b>-1,9</b>	<b>0,04</b>	*
ПД	0,05	0,02	2,08	0,03	*
ПЭС / RPE	0,4	0,3	1,04	0,2	-

**Примечание:** 0'\*\*\*'0,001\*\*\*'0,01\*\*'0,05' – 'р-уровень значимости.

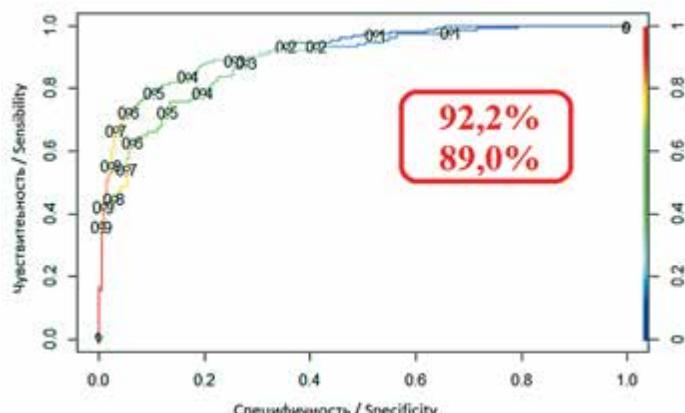
Норма – здоровые женщины, без сопутствующей офтальмологической и соматической патологии, без ПЭС.

Жирным шрифтом выделены наиболее значимые предикторы.

**Note:** 0'\*\*\*'0,001\*\*\*'0,01\*\*'0,05' – 'p-significance level.

Norm – healthy women without any ophthalmic or somatic pathology, no RPE.

More significant predictors are marked in bold.



**Рис. 1.** ROC-кривые моделей биномиальной логистической регрессии вероятности развития глаукомы (верхняя кривая — полная модель, нижняя кривая — модель с наименее значимыми предикторами)

**Fig. 1.** ROC curves of the binomial logistic regression models of the glaucoma development probability (the upper curve is the complete model, the lower curve is the model with the most significant predictors)

выполнению периметрических исследований с помощью стандартной автоматической периметрии (САП); заболевания сетчатки (возрастная макулярная дегенерация — кроме первой и второй стадий по классификации AREDS, состояния после окклюзий сосудов сетчатки, диабетическая ретинопатия и др., как это принято согласно методике проведения клинических исследований (<https://clinicaltrials.gov>); оперативное офтальмологическое лечение в анамнезе, травмы и заболевания органа зрения, затрудняющие проведение тонометрии по Маклакову, а также общие заболевания, требующие гормональной терапии.

**Верификация диагнозов и методы.** Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования. Диагноз глаукомы была установлен на основании данных офтальмоскопии, тонометрии по Маклакову грузом 10 г, САП, выполненной на периметре для определения поля зрения Centerfield II, «Oculus Optikgerate GmbH» (Germany) с использованием программы пороговой периметрии Threshold 30-2. При анализе результатов САП определяли среднюю светочувствительность сетчатки (MD) и стандартное отклонение светочувствительности сетчатки (PSD).

**Методы статистического анализа.** Обработка полученных данных проводилась R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://WWW.R-project.org/>. Приводимые параметры, имеющие нормальное распределение (нормальность распределения проверялась с помощью теста Шапиро - Уилка, гомогенность

дисперсии — с помощью теста Бартлетта), представлены в формате  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — среднее значение,  $\sigma$  — стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение отличное от нормального, представлены в формате  $Me$  ( $Q25\% ; Q75\%$ ), где  $Me$  — медиана,  $Q25\%$  и  $Q75\%$  — квартили. При нормальном распределении параметров для сравнения 2 независимых групп или повторных внутригрупповых изменений использовался  $t$ -критерий Стьюдента. При отличном от нормального распределения параметров при сравнении нескольких выборок использовался критерий Уилкоксона. С целью анализа взаимосвязи между признаками использовали биномиальную логистическую регрессию для выявления наиболее патогномоничных предикторов, для отбора наиболее значимой модели применялся дисперсионный анализ, а критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным  $<0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Средний срок наблюдения с момента постановки диагноза по всем группам составил  $3,55 (1,0; 5,7); 4,33 \pm 4,3$  года, распределение продолжительности наблюдения по группам представлена в 1-й части публикации [4], ожидаемо продолжительность наблюдения за здоровыми пациентами и за пациентами с офтальмогипертензией была меньше.

Уровень офтальмотонуса с момента выявления заболевания и на момент включения в исследование достоверно снизился в группах, получающих лечение [4], однако светочувствительность сетчатки изменилась во всех группах, независимо от проводимого лечения. При этом, несмотря на большее снижение ВГД на фоне гипотензивного лечения при ПЭГ, как было показано в предыдущем нашем исследовании [8, 14], прогрессирование глаукомного процесса более выражено при ПЭГ [4].

Стоит отметить, что так как толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) взаимосвязана с размером ДЗН [36, 38], то размеры ДЗН были сопоставимы во всех группах, а толщина (СНВС) статистически значимо (с учетом возраста пациентов) была больше только в группе «ПЭГ» по сравнению с ПОУТ и ПЭГ, и этот показатель не отличался от групп ОГ и «норма», что вполне согласуется с полученными функциональными различиями (MD) по группам [4].

Регионарная гемодинамика находилась в зависимости от диагноза в следующих сосудах: глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), центральной вене сетчатки (ЦВС), в хориоидее с темпоральной стороны. Повышение скоростных характеристик в указанных сосудах при пограничных состояниях («ПЭГ» и ОГ), вероятно, является следствием компенсаторных защитных

**Таблица 2. Модель биномиальной логистической регрессии вероятности развития глаукомы  
(модель с наиболее значимыми предикторами)**

**Table 2. Binomial logistic regression model of glaucoma development probability  
(model with the most significant predictors)**

	Коэффициент <i>Index</i>	Стандартная ошибка <i>Standard error</i>	Z значение <i>Meaning</i>	p	
Норма / Norm	2,6	4,2	0,6	0,5	-
<b>Мужской пол / Male gender</b>	<b>1,0</b>	<b>0,4</b>	<b>2,4</b>	<b>0,01</b>	*
Длительность наблюдения <i>Observation period</i>	0,1	0,04	4,1	0,000003	***
ВГД в начале наблюдения <i>AMD baseline</i>	0,4	0,07	5,5	0,00000008	***
MD на старте исследования <i>MD baseline</i>	-0,5	0,08	-6,0	0,00000009	***
S_CHBC.OCT / S_RFNL.OCT	-0,01	0,009	-1,4	0,1	-
Ri.ЦВС / Ri.CFR	<b>-4,2</b>	<b>1,5</b>	<b>-2,7</b>	<b>0,006</b>	**
Vmin_лЗКЦА / Vmin PSA	0,2	0,1	1,9	0,04	*
ЦТР в начале наблюдения <i>CCR Baseline</i>	-0,007	0,005	-1,3	0,1	-
Артериальная гипертензия <i>Arterial hypertension</i>	-2,2	0,8	-2,6	0,007	**
Гипотония / Hypotonia	-2,4	0,9	-2,5	0,009	**
Соматическая патология <i>Somatic pathology</i>	-2,2	0,8	-2,5	0,01	*
Диастолическое АД <i>Diastolic BP</i>	-0,07	0,02	-3,0	0,002	**
ПД	0,04	0,02	2,0	0,03	*
ВГД_5 г / AMD 5 g	-0,1	0,08	-1,6	0,1	-
<b>ПЭС / RPE</b>	<b>0,6</b>	<b>0,3</b>	<b>1,6</b>	<b>0,09</b>	-

**Примечание:** 0'\*\*\*'0,001'\*\*'0,01'\*'0,05' – ‘p-уровень значимости.

Норма – здоровые женщины, без сопутствующей офтальмологической и соматической патологии, без ПЭС.

Жирным шрифтом выделены наиболее значимые предикторы.

**Note:** 0'\*\*\*'0,001'\*\*'0,01'\*'0,05' – ‘p-significance level.

Norm – healthy women without any ophthalmic or somatic pathology, no RPE.

More significant predictors are marked in bold.

механизмов в ответ на повышение ВГД. Снижение же скоростных показателей свидетельствует о срыве адаптационных механизмов и может выступать предиктором перехода из состояния «здоров», в состояние «глаукома», что особенно актуально для пациентов с ОГ и «ПЭГ» [1].

На основании полученных структурно-функциональных данных и показателей регионарной гемодинамики была сформирована регрессионная модель, позволяющая предсказать развитие глаукомы (табл. 1). Данная модель содержит 30 предикторов, большинство из которых являются значимыми для предсказания глаукомы, однако использование подобной модели на практике, вероятно, не будет удобным. Для создания упрощенной модели были отобраны 15 наиболее значимых

предикторов (табл. 2), что привело к некоторому снижению точности модели и уменьшению площади под ROC-кривой с 92,2 до 89,0% (рис. 1).

Наиболее значимыми предикторами в оптимальной модели стали пол, Ri ЦВС, наличие патологии системной гемодинамики и уровень ВГД в момент включения в исследование, для полной модели хотелось бы отметить, что в оптимальную модель попали гемодинамические характеристики регионарной гемодинамики, которые статистически не отличались по группам, а также и сам диагноз не был статистически значимым предиктором как в оптимальной модели, так и в усеченной модели. Однако при формировании усеченной модели были исключены данные уровня ВГД в момент включения в исследование.

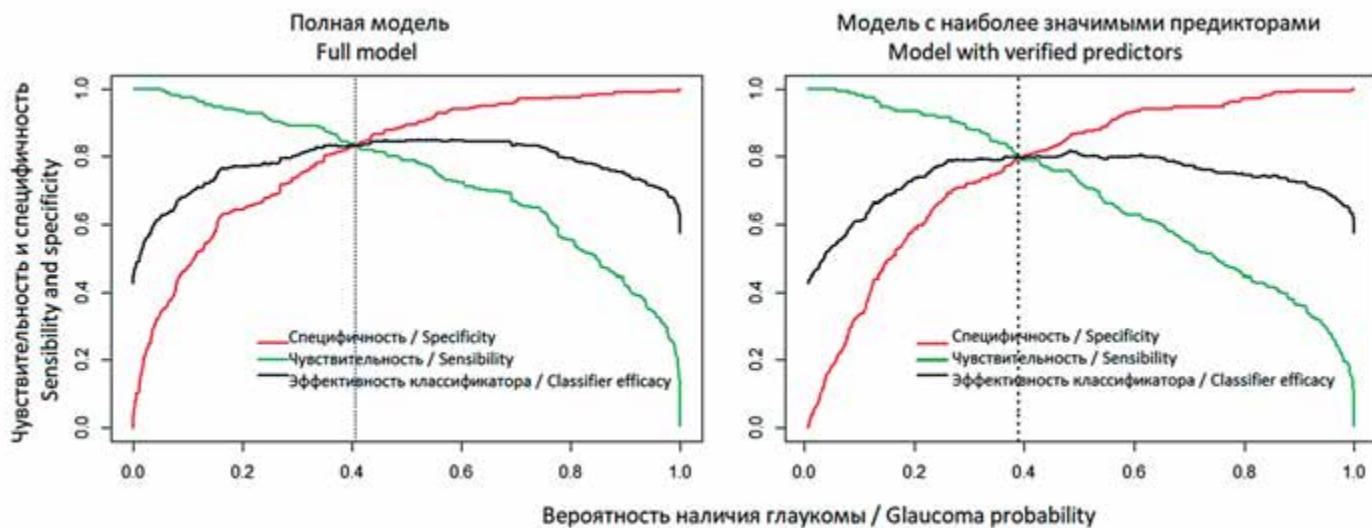


Рис. 2. Определение оптимального порога классификации для обеих моделей

Fig. 2. Determination of the optimal classification threshold for both models

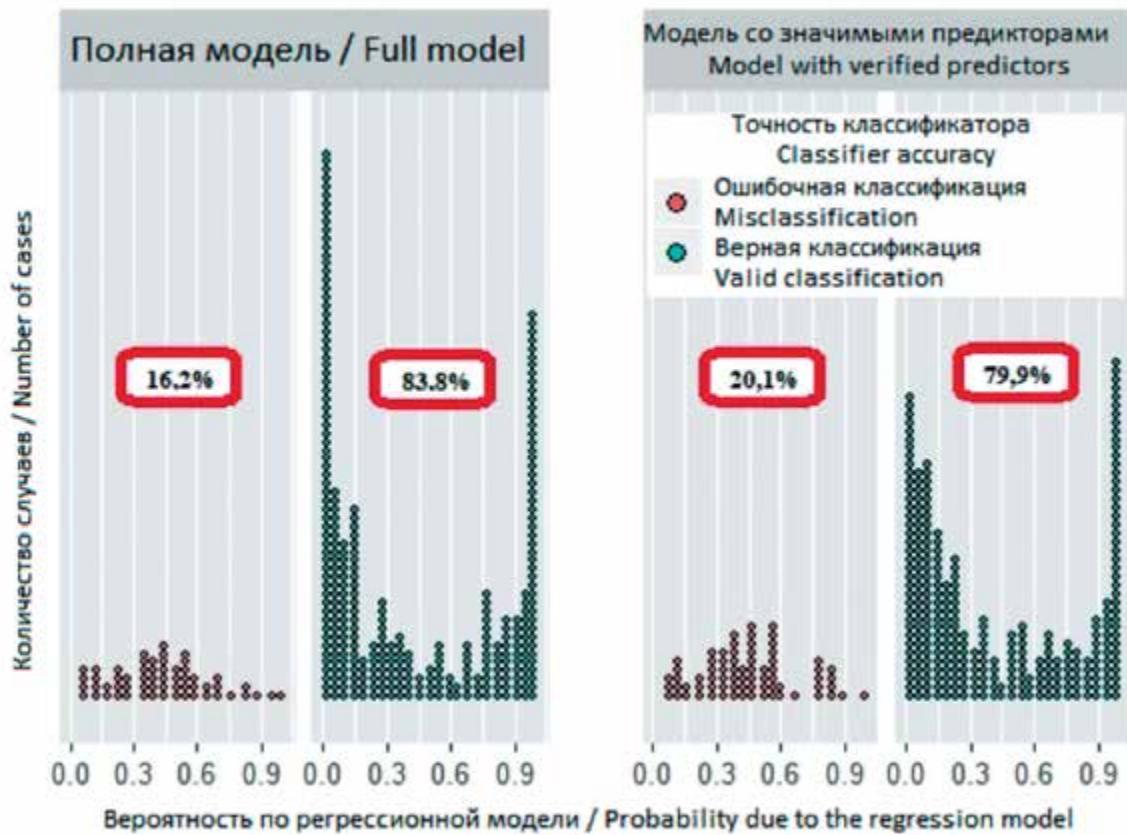


Рис. 3. Точность классификаторов

Fig. 3. Classifier accuracy

Оптимальный порог чувствительности и специфичности на уровне 83,8 и 79,9% для полной и усеченной модели был отобран по точке пересечения кривых чувствительности, специфичности и общей эффективности классификатора (рис. 2).

На рис. 3 изображено число правильно и неправильно классифицированных пациентов, в обеих моделях наибольшее число ошибочно классифицированных пациентов находится вокруг отобранного предела вероятности глаукомы, что является вполне

**Рис. 4.** Калькулятор вероятности ПОУГ  
**Fig. 4.** POAG probability calculator

**Рис. 5.** Результаты расчетов калькулятора  
**Fig. 5.** Calculations results

логичным, так как именно пограничные состояния и вызывают наибольшие затруднения при диагностике глаукомы в клинической практике.

На основании второй модели был создан калькулятор вероятности глаукомы <https://sites.google.com/view/glaucosmacalc> (рис. 4, 5), позволяющий рассчитать вероятность наличия или отсутствия глаукомы.

### Ограничения

Прием пациентами гипотензивных препаратов, как местных, так и системных, стал важным ограничением исследования, так как невозможно исключить их влияние на регионарную гемодинамику. Большинство пациентов получали несколько гипотензивных препаратов, поэтому не представляется возможным оценить индивидуальные эффекты

каждого препарата по отдельности на регионарную гемоперфузию и тем более утверждать, что гипотензивная консервативная или оперативная терапия не приводит к изменению гемоперфузии глазного яблока, по 2 причинам: во-первых, корреляция гемодинамических показателей и PSD [58] указывает на взаимосвязь уровня гемоперфузии с тяжестью заболевания, во-вторых, многочисленные исследования показали, что различные группы гипотензивных препаратов (простагландины [59, 60], бета-блокаторы [61], ингибиторы карбонангидразы [62, 63]) либо улучшали, либо не оказывали существенного влияния на регионарную гемодинамику [64, 65]. Однако при подборе оптимальной модели применение того или иного гипотензивного препарата не оказывало значимого влияния на модель.

Вторым важным ограничением исследования является территориальная и соответственно временная разобщенность ОСТ, КП и УЗДГ сосудов орбиты, однако разница в проведении исследований

## Литература

1. Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А. Гемодинамические особенности у пациентов с простой первичной и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией. Часть 2. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(2):48-63. doi: 10.25700/NJG.2018.02.06.
  2. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Белая Д.А. и др. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 1. Состояние показателей офтальмotonуса. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(1):14-28. doi: 10.25700/NJG.2018.01.02.
  3. Городничий В.В., Дорофеев Д.А., Завадский П.Ч., Зверева О.Г. и др. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования глаукомы по результатам многоцентрового исследования российского глаукомного общества. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2012; 8(2):57-69.
  4. Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А. Структурно-функциональные характеристики у пациентов с простой первичной и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией. Часть 1. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(1):55-69. doi: 10.25700/NJG.2018.01.06.
  5. Дорофеев Д.А. Эффективность лютеинсодержащих нутрицевтиков у пациентов с сочетанием первичной открытоугольной глаукомы и «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации (промежуточные результаты). *РМЖ Клиническая Офтальмология*. 2017; 18(3):165-170.
  6. Авдеев Р.В., Александров А.С., Арапиев М.У., Бакунина Н.А. и др. Подозрение и начальная стадия глаукомы: дифференциально-диагностические критерии. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10(4):5-15.
  7. Лопаче Д.Н., Дорофеев Д.А. Фармакоэкономическая целесообразность применения бесконсерванной терапии при лечении первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с синдромом «сухого глаза» (промежуточные результаты). *РМЖ Клиническая Офтальмология*. 2017; 18(3):195-200.
  8. Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А. Гипотензивный эффект аналогов простагландинов в лечении простой и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукомы. *Отражение*. 2017; 1(1):40-46.
  9. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *РМЖ Клиническая Офтальмология*. 2017; 2:74-82. doi: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-74-82.
  10. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У., Арджевнишивили Т.Д. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15(2):19-34.
- не превышала 1 месяца и, вероятно, при компенсированном ВГД исключено искажение результатов по этой причине.

## Заключение

Получены убедительные данные отличия характеристик регионарной гемодинамики в зависимости от диагноза в следующих сосудах: ГА, ЦАС, хориоидее с темпоральной стороны. При этом скорость кровотока в ЦАС и хориоидее при ОГ и «ПЭГ» — состояниях, угрожающих развитием глаукомы, может выступать как предиктором перехода из состояния «здоров» в состояние «глаукома», так и рассматриваться как компенсаторный механизм, предотвращающий развитие глаукомы.

Включение в модель прогнозирования глаукомы показателей регионарной гемодинамики позволяет с высокой точностью (чувствительность и специфичность до 83,8%) выставить диагноз «глаукома».

Созданный калькулятор вероятности глаукомы позволяет диагностировать ее с точностью до 79,9%.

## References

1. Ekgardt V.F., Dorofeev D.A. Hemodynamic features in patients with simple primary glaucoma, pseudoexfoliation open-angle glaucoma and ophthalmic hypertension (part 2). *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(2):48-63. (In Russ.). doi: 10.25700/NJG.2018.02.06.
2. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A., Basinskii A.S. et al. Comparison of treatment regimens for patients with primary open-angle glaucoma with signs of disease progression. Part 1. IOP levels *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(1):14-28. (In Russ.). doi: 10.25700/NJG.2018.01.02.
3. Gorodnichii V.V., Doroфеев D.A., Zavadskii P.Ch., Zvereva O.G. et al. Risk factors, pathogenic factors in progression of glaucoma by results of multicenter study of Russian Glaucoma society. *Medical and biological problems of life*. 2012; 2(8):57-69. (In Russ.).
4. Ekgardt V.F., Dorofeev D.A. Structural and functional characteristics of patients with simple primary and pseudoexfoliation open-angle glaucoma and ocular hypertension. Part 1. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(1):55-69. (In Russ.). doi: 10.25700/NJG.2018.01.06.
5. Dorofeev D.A. Clinical efficacy of lutein-containing nutraceuticals in the treatment of patients with a combination of primary open-angle glaucoma and a «dry» form of age-related macular degeneration (intermediate results). *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2017; 18(3):165-170. (In Russ.). doi: 10.21689/2311-7729-2017-17-3-165-170.
6. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U., Bakunina N.A. et al. Suspected glaucoma and early stage glaucoma: differential diagnostic criteria. *Russian Ophthalmological Journal*. 2017; 10(4):5-15. (In Russ.).
7. Lovpache Dzh.N., Dorofeev D.A. Pharmacoeconomic expediency of the use of preservative-free therapy in the treatment of primary open-angle glaucoma in patients with the dry eye syndrome (intermediate results). *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2017; 18(3):195-200. (In Russ.). doi: 10.21689/2311-7729-2017-17-4-195-200.
8. Ekgardt V.F., Dorofeev D.A. Prostaglandin analogs efficiency in the treatment of simple and pseudoexfoliative open angle glaucoma. *Reflection*. 2017; 1(1):40-46. (In Russ.).
9. Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U. et al. Influence of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2017; 2:74-82. (In Russ.). doi: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-74-82.
10. Abysheva L.D., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U., Ardzhevniashvili T.D. et al. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2016; 15(2):19-34. (In Russ.).

11. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Тактика ведения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой на практике: варианты медикаментозного, лазерного и хирургического лечения. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности.* 2016; 15(1):170-185.
12. Авдеев Р.В., Александрова А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Структурно-функциональные диагностические критерии в оценке вероятности наличия подозрения на глаукому и начальной стадии глаукомы. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности.* 2017; 17(1):105-117.
13. Лоскутов И.А., Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А., Петров С.Ю., Волжанин А.В. Клиническая эффективность лютеинсодержащих препаратов при лечении пациентов с сочетанной патологией: первичной открытоугольной глаукомой и сухой формой возрастной макулярной дегенерации. *Медицина.* 2017; 2:14-28.
14. Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А. Возможности стартовой терапии простой и псевдоэксполиативной открытоугольной глаукомы аналогами простагландинов при продвинутых стадиях заболевания. *Национальный журнал глаукомы.* 2017; 16(1):28-37.
15. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. др. Медико-экономическое многоцентровое исследование эффективности и стоимости местной гипотензивной терапии для пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в странах СНГ. *Офтальмология Восточной Европы.* 2015; 3(26):35-51.
16. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмotonуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. *Новости глаукомы.* 2016; 1:72-81.
17. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). *Российский офтальмологический журнал.* 2015; 8(3):10-22.
18. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). *Новости глаукомы.* 2016; 1:123-132.
19. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмotonуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. *Новости глаукомы.* 2016; 1:61-71.
20. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Показатели офтальмotonуса на фоне различных схем местной гипотензивной терапии у больных с первичной открытоугольной глаукомой (многоцентровое исследование). *Проблемы здоровья и экологии.* 2015; 44(2):23-32.
21. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Эффективность и затраты на местную гипотензивную терапию у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в странах СНГ. *Проблемы здоровья и экологии.* 2015; 43(1):28-38.
22. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Клинико-математическая модель первичной открытоугольной глаукомы: манифестируирование и исходы. *Новости глаукомы.* 2015; 1:55-63.
23. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Уровни внутриглазного давления при различном местном гипотензивном лечении при первичной открытоугольной глаукоме (многоцентровое исследование). *Офтальмология Восточная Европа.* 2016; 28(1):27-42.
24. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмotonуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. *Офтальмологические ведомости.* 2015; 8(1):52-69.
25. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Моделирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Точка зрения Восток - Запад.* 2014; 1:94-95.
26. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Степень взаимного влияния и характеристики морфофункциональных взаимоотношений между первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией. *Офтальмологические ведомости.* 2014; 7(1):19-27.
11. Kuroedov A.V., Abysheva L.D., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Management of primary open-angle glaucoma in practice: variants of medical, laser and surgical treatment. *Medical and biological problems of life.* 2016; 15(1):170-185. (In Russ.).
12. Avdeev R.V., Aleksandrova A.S., Bakunina N.A., Basinskii A.S. et al. Structural and functional diagnostic criteria in assessing the probability of suspected glaucoma and the early-stage glaucoma. *Medical and biological problems of life.* 2017; 17(1):105-117. (In Russ.).
13. Loskutov I.A., Ekgardt V.F., Dorochev D.A., Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. Clinical efficacy of lutein-containing drugs in the treatment of patients with combined pathology of primary open-angle glaucoma and non-exudative age-related macular degeneration. *Medicine.* 2017; 2:14-28. (In Russ.).
14. Ekgardt V.F., Dorochev D.A. Effects of prostaglandin analogues initial treatment on simple open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma in advanced stages. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2017; 16(1):28-37. (In Russ.).
15. Kuroedov A.V., Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Medico-economic multicenter study of local hypotensive therapy efficacy and cost for patients with primary open-angle glaucoma in CIS. *Ophthalmology. Eastern Europe.* 2015; 3(26):35-51. (In Russ.).
16. Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Glaucoma news.* 2016; 1:72-81. (In Russ.).
17. Kuroedov A.V., Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Cost-effectiveness ratio of local hypotensive treatment of patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma (a multicenter study). *Russian Ophthalmological Journal.* 2015; 8(3):10-22. (In Russ.).
18. Kuroedov A.V., Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Cost-effectiveness medical IOP-lowering treatment study in patients with moderate and advanced primary-open glaucoma (multicenter study). *Glaucoma news.* 2016; 1:123-132. (In Russ.).
19. Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Safety characteristics of the established optimal values of the intraocular pressure upper limit in patients with advanced primary open-angle glaucoma in terms of evidence-based medicine. *Glaucoma news.* 2016; 1:61-71. (In Russ.).
20. Kuroedov A.V., Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. The parameters of intraocular pressure related to different schemes of local hypertensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma (multicenter study). *Problems of health and ecology.* 2015; 44(2):23-32 (In Russ.).
21. Kuroedov A.V., Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. The efficiency and cost of local hypotensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma in CIS. *Problems of health and ecology.* 2015; 43(1):28-38. (In Russ.).
22. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Model of open angle glaucoma: manifestation and outcomes. *Glaucoma news.* 2015; 1:55-63. (In Russ.).
23. Kuroedov A.V., Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Intraocular pressure level in various local antihypertensive therapy in primary open-angle glaucoma (multicenter study). *Ophthalmology Eastern Europe.* 2016; 28(1):27-42. (In Russ.).
24. Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S. et al. Multicenter study of intraocular pressure level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Ophthalmologic vedomosti.* 2015; 8(1):52-69. (In Russ.).
25. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Duration of the disease and the patients' age modeling at different primary open-angle glaucoma stages. *Viewpoint East-West.* 2014; 1:94-95. (In Russ.).
26. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. A cross-impact degree and morpho-functional correlation characteristics between primary open-angle glaucoma and age-related macular degeneration. *Ophthalmologic vedomosti.* 2014; 7(1):19-27. (In Russ.).

27. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности.* 2014; 9(2):74-84.
28. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Предполагаемый возраст пациентов и период болезни для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций при первичной глаукоме. *Офтальмология Восточная Европа.* 2014; 3(22):60-71.
29. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукомы.* 2014; 13(2): 60-69.
30. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Оценка клиническо-инструментальных данных исследования органа зрения у больных первичной открытоугольной глаукомой и макулоидистрофии. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2014; 9(2):24-28.
31. Онуфрийчук О.Н., Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Морффункциональные изменения макулярной области сетчатки при «сухой» форме возрастной макулоидистрофии (обзор). *РМЖ Клиническая Офтальмология.* 2013; 14(3):123-130.
32. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Клинико-эпидемиологическое исследование факторов риска развития и прогрессирования глаукомы. *Российский офтальмологический журнал.* 2013; 6(3):9-16.
33. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулэктомии. *Национальный журнал глаукомы.* 2013; 2:53-60.
34. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Многоцентровое исследование по определению структурно-функционального статуса зрительного анализатора при одновременном наличии в глазу глаукомы и возрастной макулоидистрофии с выявлением их корреляционных связей и степени взаимного влияния. *Офтальмология Восточная Европа.* 2013; 4:15-26.
35. Дорофеев Д.А. Факторы риска прогрессирования глаукомы. *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области.* 2014; 1-2:29-35.
36. Дорофеев Д.А., Экгардт В.Ф., Шаймов Т.Б., Деев Р.В. Повесть о размерах диска зрительного нерва. *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области.* 2014; 1-2:36-40.
37. Дорофеев Д.А. Роль врача-офтальмолога в реализации профилактического направления национального проекта «Здоровье». *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке.»* 2007; 9(7):2007.
38. Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А., Шаймов Т.Б., Деев Р.В. О размерах диска зрительного нерва. *Казанский медицинский журнал.* 2013; 94(6):850-853.
39. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С. и др. Модель манифестируания и исходов первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая медицина.* 2014; 92(12):64-72.
40. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. *РМЖ Клиническая Офтальмология.* 2015; 16(3):111-123.
41. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Результаты многоцентрового исследования по изучению стоимости и «стоимости-эффективности» лечения пациентов с глаукомой. *X Съезд офтальмологов России-2015.* 2015; 34.
42. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А. и др. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования глаукомы по результатам многоцентрового исследования российского глаукомного общества. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности.* 2012; 2(8):57-69.
43. Visontai Z., Horvath T., Kollai M., Hollo G. Decreased cardiovagal regulation in exfoliation syndrome. *J Glaucoma.* 2008; 17(2):133-138. doi: 10.1097/jg.0b013e3181379d67.
44. Hollo G. Exfoliation syndrome and systemic cardiovascular diseases. *J Glaucoma.* 2014; 23(8 Suppl 1):S9-11. doi: 10.1097/jg.0000000000000116.
45. Баранов В.И., Брежнев А.Ю. Псевдоэксфолиативный синдром в Центральной России: клинико-эпидемиологическое исследование. *Российский офтальмологический журнал.* 2012; 5(1):22-24.
27. Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Primary open-angle glaucoma: at what age and at what disease duration blindness can occur. *Medical and biological problems of life.* 2014; 9(2):74-84. (In Russ.).
28. Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Projected age of patients and disease duration for intensive therapeutic and prophylactic actions in primary glaucoma. *Ophthalmology Eastern Europe.* 2014; 3(22):60-71. (In Russ.).
29. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A., Basinskii A.S. et al. Prediction of disease duration and age of patients with different primary open-angle glaucoma changes. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma.* 2014; 13(2):60-69. (In Russ.).
30. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Evaluation of clinical and instrumental data of eyes examination in patients with primary open-angle glaucoma and macular degeneration. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2014; 9(2):24-28. (In Russ.).
31. Onufriichuk O.N., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S. et al. Morphofunctional retinal changes in patients with non-neovascular age-related macular degeneration (literal review). *RMJ Clinical Ophthalmology.* 2013; 14(3):123-130. (In Russ.).
32. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. A clinical and epidemiological study of risk factors of glaucoma development and progression. *Russian Ophthalmological Journal.* 2013; 6(3):9-16. (In Russ.).
33. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Clinical multicenter study of trabeculectomy efficacy. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma.* 2013; 2:53-60. (In Russ.).
34. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Multicentre study of morphofunctional status of visual analyzer in simultaneous presence in eye glaucoma and age-related macular degeneration with determination of correlations and connections. *Ophthalmology Eastern Europe.* 2013; 4:15-26. (In Russ.).
35. Dorofeev D.A. Risk factors for the progression of glaucoma. *Bulletin of the Council of young scientists and specialists of the Chelyabinsk region.* 2014; 1-2:29-35. (In Russ.).
36. Ekgardt V.F., Dorofeev D.A., Shaimov T.B., Deev R.V. et al. Tale about the size of optic nerve head. *Bulletin of the Council of young scientists and specialists of the Chelyabinsk region.* 2014; 1-2:36-40. (In Russ.).
37. Dorofeev D.A. The role of the ophthalmologist in the implementation of the preventive direction of the national project “Health”. *Electronic scientific and educational bulletin “Health and education in the XXI century.”* 2007; 9(7):2007. (In Russ.).
38. Ekgardt V.F., Dorofeev D.A., Shaimov T.B., Deev R.V. About the optic disc size. *Kazan Medical Journal.* 2013; 94(6):850-853. (In Russ.).
39. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A., Basinsky A.S. et al. A model of primary open-angle glaucoma: manifestations and outcomes. *Klin Med (Mosk).* 2014; 92(12):64-72. (In Russ.).
40. Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Safety characteristics of the established optimal values of the intraocular pressure upper limit in patients with advanced primary open-angle glaucoma in terms of evidence-based medicine. *RMJ Clinical Ophthalmology.* 2015; 16(3):111-123. (In Russ.).
41. Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Results of a multicenter study on cost and costeffectiveness of treatment of patients with glaucoma. *X Congress of ophthalmologists of Russia – 2015.* 2015; 34. (In Russ.).
42. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S., Blyum E.A. et al. Risk factors, pathogenic factors in progression of glaucoma by results of multicenter study of Russian Glaucoma society. *Medical and biological problems of life.* 2012; 2(8):57-69. (In Russ.).
43. Visontai Z., Horvath T., Kollai M., Hollo G. Decreased cardiovagal regulation in exfoliation syndrome. *J Glaucoma.* 2008; 17(2):133-138. doi: 10.1097/jg.0b013e3181379d67.
44. Hollo G. Exfoliation syndrome and systemic cardiovascular diseases. *J Glaucoma.* 2014; 23(8 Suppl 1):S9-11. doi: 10.1097/jg.0000000000000116.
45. Baranov V.I., Brezhnev A.Yu. Pseudoexfoliation syndrome in Central Russia: a clinical and epidemiological study. *Russian Ophthalmological Journal.* 2012; 5(1):22-24. (In Russ.).

46. Брежнев А.Ю., Баранов В.И., Петров С.Ю. Псевдоэксфолиативный синдром как фактор риска развития синдрома «сухого глаза». *РМЖ «Клиническая офтальмология»*. 2016; 16(1):30-34.
47. Брежнев А.Ю., Баранов В.И., Куроедов А.В. Псевдоэксфолиативная глаукома и простая первичная открытоглазная глаукома: найти 10 отличий. *Офтальмологические ведомости*. 2012; 5(4):45-50.
48. Брежнев А.Ю., Иванов В.П., Баранов В.И., Полоников А.В., Бушуева О.Ю. Роль генов антиоксидантной защиты в развитии псевдоэксфолиативной глаукомы. *Национальный журнал глаукомы*. 2015; 14(2):38-44.
49. Брежнев А.Ю., Иванов В.П., Рыжева В.Н., Баранов В.И. Функциональная активность рибосомных генов у пациентов с псевдоэксфолиативным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 9(2):36-39.
50. Брежнев А.Ю., Куроедов А.В., Александров А.С. Особенности системной и регионарной гемодинамики при псевдоэксфолиативном синдроме и псевдоэксфолиативной глаукоме (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал*. 2010; 33(5):29-33.
51. Брежнев А.Ю., Курышева Н.И., Трубилин В.Н., Баранов В.И. Проблемы ранней клинической диагностики псевдоэксфолиативного синдрома. *Офтальмология*. 2012; 9(1):49-52.
52. Streeten B.W., Dark A.J., Wallace R.N., Li Z.Y., Hoepner J.A. Pseudoexfoliative fibrillopathy in the skin of patients with ocular pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1990; 110(5):490-499.
53. Streeten B.W., Li Z.Y., Wallace R.N., Eagle R.C., Keshgegian A.A. Pseudoexfoliative fibrillopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1992; 110(12):1757-1762. doi: 10.1001/archopht.1992.01080240097039.
54. Cahill M., Early A., Stack S., Blayney A.W., Eustace P. Pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss. *Eye (Lond)*. 2002; 16(3):261-266. doi: 10.1038/sj.eye.6700011.
55. Ritch R., Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45(4):265-315. doi: 10.1016/s0039-6257(00)00196-x.
56. Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G.O.H. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141(5):921-937.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2006.01.047.
57. Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G.O. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36(9):1750-1764. doi: 10.1016/0042-6989(95)90030-6.
58. Jia Y., Wei E., Wang X., Zhang X., Morrison J.C., Parikh M. et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014; 121(7):1322-1332. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.01.021.
59. Makimoto Y., Sugiyama T., Kojima S., Azuma I. Long-term effect of topically applied isopropyl unoprostone on microcirculation in the human ocular fundus. *Jpn J Ophthalmol*. 2002; 46(1):31-35. doi: 10.1016/s0021-5155(01)00454-3.
60. Tamaki Y., Nagahara M., Araie M., Tomita K., Sandoh S., Tomidokoro A. Topical latanoprost and optic nerve head and retinal circulation in humans. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2001; 17(5):403-411. doi: 10.1089/108076801753266785.
61. Tamaki Y., Araie M., Tomita K., Nagahara M. Effect of topical betaxolol on tissue circulation in the human optic nerve head. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1999; 15(4):313-321. doi: 10.1089/jop.1999.15.313.
62. Tamaki Y., Araie M., Muta K. Effect of topical dorzolamide on tissue circulation in the rabbit optic nerve head. *Jpn J Ophthalmol*. 1999; 43(5):386-391. doi: 10.1016/s0021-5155(99)00093-3.
63. Ohguro I., Ohguro H. The effects of a fixed combination of 0.5% timolol and 1% dorzolamide on optic nerve head blood circulation. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012; 28(4):392-396. doi: 10.1089/jop.2011.0243.
64. Mayama C., Araie M. Effects of antiglaucoma drugs on blood flow of optic nerve heads and related structures. *Jpn J Ophthalmol*. 2013; 57(2):133-149. doi: 10.1007/s10384-012-0220-x.
65. Costa V.P., Harris A., Stefánsson E., Flammer J., Kriegstein G.K., Orzalesi N. et al. The effects of antiglaucoma and systemic medications on ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res*. 2003; 22(6):769-805. doi: 10.1016/s1350-9462(03)00064-8.
66. Brezhnev A.Yu., Baranov V.I., Petrov S.Yu. Pseudoexfoliation syndrome as risk factor for «dry eye» syndrome. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2016; 16(1):30-34. (In Russ.).
67. Brezhnev A.Yu., Baranov V.I., Kuroedov A.V. Pseudoexfoliative glaucoma and simple primary opened glass: find 10 differences. *Ophthalmologic vedomosti*. 2012; 5(4):45-50. (In Russ.).
68. Brezhnev A.Yu., Ivanov V.P., Baranov V.I., Polonikov A.V., Bushueva O.Yu. The role of antioxidant defense genes in pseudoexfoliative glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaucomy*. 2015; 14(2):38-44. (In Russ.).
69. Brezhnev A.Yu., Ivanov V.P., Ryizhaeva V.N., Baranov V.I. Functional activity of ribosomal genes in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2014; 9(2):36-39. (In Russ.).
70. Brezhnev A.Yu., Kuroedov A.V., Aleksandrov A.S. Peculiarities of systemic on regional circulatory dynamics at a pseudoexfoliative syndrome and pseudoexfoliative glaucoma (Review of literature). *Voeno-meditsinskiy zhurnal*. 2010; 33(5):29-33. (In Russ.).
71. Brezhnev A.Yu., Kuryisheva N.I., Trubilin V.N., Baranov V.I. Problems of early clinical diagnostics of pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology (Russia)*. 2012; 9(1):49-52. (In Russ.).
72. Streeten B.W., Dark A.J., Wallace R.N., Li Z.Y., Hoepner J.A. Pseudoexfoliative fibrillopathy in the skin of patients with ocular pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1990; 110(5):490-499.
73. Streeten B.W., Li Z.Y., Wallace R.N., Eagle R.C., Keshgegian A.A. Pseudoexfoliative fibrillopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1992; 110(12):1757-1762. doi: 10.1001/archopht.1992.01080240097039.
74. Cahill M., Early A., Stack S., Blayney A.W., Eustace P. Pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss. *Eye (Lond)*. 2002; 16(3):261-266. doi: 10.1038/sj.eye.6700011.
75. Ritch R., Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45(4):265-315. doi: 10.1016/s0039-6257(00)00196-x.
76. Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G.O.H. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141(5):921-937.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2006.01.047.
77. Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G.O. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36(9):1750-1764. doi: 10.1016/0042-6989(95)90030-6.
78. Jia Y., Wei E., Wang X., Zhang X., Morrison J.C., Parikh M. et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014; 121(7):1322-1332. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.01.021.
79. Makimoto Y., Sugiyama T., Kojima S., Azuma I. Long-term effect of topically applied isopropyl unoprostone on microcirculation in the human ocular fundus. *Jpn J Ophthalmol*. 2002; 46(1):31-35. doi: 10.1016/s0021-5155(01)00454-3.
80. Tamaki Y., Nagahara M., Araie M., Tomita K., Sandoh S., Tomidokoro A. Topical latanoprost and optic nerve head and retinal circulation in humans. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2001; 17(5):403-411. doi: 10.1089/108076801753266785.
81. Tamaki Y., Araie M., Tomita K., Nagahara M. Effect of topical betaxolol on tissue circulation in the human optic nerve head. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1999; 15(4):313-321. doi: 10.1089/jop.1999.15.313.
82. Tamaki Y., Araie M., Muta K. Effect of topical dorzolamide on tissue circulation in the rabbit optic nerve head. *Jpn J Ophthalmol*. 1999; 43(5):386-391. doi: 10.1016/s0021-5155(99)00093-3.
83. Ohguro I., Ohguro H. The effects of a fixed combination of 0.5% timolol and 1% dorzolamide on optic nerve head blood circulation. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012; 28(4):392-396. doi: 10.1089/jop.2011.0243.
84. Mayama C., Araie M. Effects of antiglaucoma drugs on blood flow of optic nerve heads and related structures. *Jpn J Ophthalmol*. 2013; 57(2):133-149. doi: 10.1007/s10384-012-0220-x.
85. Costa V.P., Harris A., Stefánsson E., Flammer J., Kriegstein G.K., Orzalesi N. et al. The effects of antiglaucoma and systemic medications on ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res*. 2003; 22(6):769-805. doi: 10.1016/s1350-9462(03)00064-8.

Поступила / Received / 01.07.2018

# Комплексный подход в терапии СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА



ПО 1 КАПЛЕ ПО МЕРЕ  
НЕОБХОДИМОСТИ

## Артелак Всплеск

УВЛАЖНЕНИЕ + БЕЗ  
КОНСЕРВАНТОВ

- Гиалуроновая кислота 0,24% (флакон 10 мл)
- Гиалуроновая кислота 0,2% (уно-дозы)
- Не содержит консервантов
- Можно закапывать без снятия линз



30 одноразовых  
тюбиков-капельниц по 0,5 мл

Флакон 10 мл

Медицинское изделие.  
Регистрационное удостоверение № ФЗН 2013/1204 от 16.03.2015

Увлажнение

ПО 1 КАПЛЕ 3-5 РАЗ В ДЕНЬ,  
ИЛИ ЧАЩЕ ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ

## Артелак Баланс

ДВОЙНОЕ УВЛАЖНЕНИЕ + АНТИОКСИДАНТНАЯ  
ЗАЩИТА

- Гиалуроновая кислота 0,15%
- Витамин В12: участвует в процессах метаболизма тканей
- Стабилизатор Оксид: распадается на NaCl, O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O при закапывании
- Компонент Протектор: пролонгирует действие раствора
- Можно закапывать без снятия линз



Медицинское изделие.  
Регистрационное удостоверение № ФЗН 2013/1380 от 16.03.2015

ПО 1 КАПЛЕ 4 РАЗА В ДЕНЬ,  
1 КАПЛЮ ПЕРЕД СНОМ

## Корнерегель

ЗАЖИВЛЕНИЕ РОГОВИЦЫ + ОБЛЕГЧЕНИЕ ДИСКОМФОРТА

- Декспантенол способствует заживлению
- Карбомер (гелевая форма): облегчает неприятные ощущения, пролонгирует контакт действующего вещества с роговицей



Лекарственное средство.  
Рег. Уд. № 015841/01 от 30.09.2009.

Регенерация

Артелак – победитель премии «Зеленый крест 2018» в номинации «Средства при любых симптомах сухости глаз»  
Корнерегель – победитель премии «Зеленый крест 2018 года» в номинации «Препарат выбора при кератитах, травмах и ожогах роговицы»

1. Максимальная концентрация среди глазных форм на рынке РФ по данным Государственного реестра лекарственных средств, Государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий, а также по данным из открытых источников производителей (официальных сайтов, публикаций), октября 2018

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ  
Полную информацию Вы можете получить в ООО «ВАЛЕАНТ»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879.

WWW.OKGLAZA.RU (16+)

BAUSCH + LOMB

# Поляризационная фотолюминесценция роговицы глаза *ex vivo* при внутренней механической нагрузке

**ПЕТРОВ С.Ю.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы<sup>1</sup>;

**БУБНОВА И.А.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела рефракционных нарушений<sup>1</sup>;

**НОВИКОВ И.А.**, старший научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии<sup>1</sup>;

**ПАХОМОВА Н.А.**, аспирант<sup>1</sup>;

**ВОЛЖАНИН А.В.**, аспирант<sup>1</sup>;

**СВИРИДОВ А.П.**, д.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник<sup>2</sup>;

**ШУБНЫЙ А.Г.**, аспирант<sup>2</sup>;

**МИНАЕВ Н.В.**, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт глазных болезней, 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А;

<sup>2</sup>Федеральный научно-исследовательский центр «Кристаллография и фотоника», 119333, Российская Федерация, Москва, Ленинский проспект, 59.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 15-29-03843 в части подготовки образцов и Министерства науки и высшего образования в рамках Государственного задания ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН в части измерения поляризационных спектров фотолюминесценции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Поляризационная фотолюминесценция роговицы глаза *ex vivo* при внутренней механической нагрузке. Национальный журнал глаукома. 2018; 17(4):16-23.

## Резюме

Имеющиеся на текущий момент методы измерения внутриглазного давления (ВГД) не всегда способны предоставить объективные данные. Таким образом, актуальна задача создания нового объективного метода тонометрии.

**ЦЕЛЬ.** Разработка конфокальной оптической системы для зондирования роговицы поляризованным светом. Исследование поляризации люминесценции, исходящей из роговицы глаза кролика *ex vivo*, индуцированной поляризованным излучением, в зависимости от ВГД.

**МЕТОДЫ.** Энуклеированный глаз кролика фиксировался в держателе с системой установки и поддержания ВГД. Поляризованным излучением диодного лазера с длиной волны 405 нм инициировали локальную фотолюминесценцию роговицы. Измерение спектров фотолюминесценции проводилось конфокальным микроскопом

спектрометра комбинационного рассеяния. Для измерения ко- и кроссполяризованных компонент фотолюминесценции использовали поляризационный фильтр, направляемый параллельно или перпендикулярно вектору поляризации возбуждающего излучения. Измерения спектров фотолюминесценции проводили при значениях ВГД 20, 40 и 60 мм рт.ст.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Получены спектры степени поляризации при значениях ВГД 20, 40 и 60 мм рт.ст. Изменение ВГД в пределах 20-60 мм рт.ст. не дает сколько-нибудь значимого изменения спектров поляризации фотолюминесценции.

**ВЫВОДЫ.** Достоверного отличия измеренных спектров при различных значениях ВГД не обнаружено.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тонометрия, глаукома, фотолюминесценция, фотоупругость, роговица.

## Для контактов:

Петров Сергей Юрьевич, glaucomatosis@gmail.com

ENGLISH

# Corneal polarized photoluminescence ex vivo under internal mechanical strain

**PETROV S.YU.**, Med.Sc.D., leading research associate of Glaucoma Department<sup>1</sup>;

**BUBNOVA I.A.**, Med.Sc.D., leading research associate of the Refractive disorders department<sup>1</sup>;

**NOVIKOV I.A.**, senior research associate of the Laboratory of fundamental research in ophthalmology<sup>1</sup>;

**PAKHOMOVA N.A.**, postgraduate student<sup>1</sup>;

**VOLZHANIN A.V.**, postgraduate student<sup>1</sup>;

**SVIRIDOV A.P.**, Phys.Math.Sc.D., leading research associate<sup>2</sup>;

**SHUBNY A.G.**, postgraduate student<sup>2</sup>;

**MINAEV N.V.**, Ph.D., senior research associate<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11a Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021;

<sup>2</sup>Federal scientific research center «Crystallography and Photonics», 59 Leninsky Ave., Moscow, Russian Federation, 119333.

*Supported by Grant from Russian Foundation for Basic Research 15-29-03843.*

*Conflict of interests: none declared.*

**For citations:** Petrov S.Yu., Bubnova I.A., Novikov I.A., Pakhomova N.A., Volzhanin A.V., Sviridov A.P., Shubny A.G., Minaev N.V. Corneal polarized photoluminescence ex vivo under internal mechanical strain. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2018; 17(4):16-23.

## Abstract

Current methods of intraocular pressure (IOP) measurement cannot always deliver reliable data. Therefore, creating a new objective tonometry method is a relevant objective.

**PURPOSE:** To develop a confocal optic system for cornea probing by polarized light. To explore the luminescence polarization, emitted by rabbit cornea ex vivo, induced by polarized radiation depending on IOP.

**METHODS:** An enucleated rabbit eye was fixated in the holder with the system of IOP setup and maintenance. The local photoluminescence of the cornea was initiated by polarized radiation of diode laser with 405-nm wavelength. Photoluminescence spectrums measurement was performed by confocal Raman microscopy. To measure the

co- and cross-polarized photoluminescence components, a polarization filter was directed parallel or perpendicular to the polarization vector of excitation radiation. The photoluminescence spectrums were measured with IOP of 20, 40 and 60 mmHg.

**RESULTS:** The spectrums of polarization degree corresponding to IOP values of 20, 40 and 60 mmHg were obtained. IOP change in the range of 20-60 mmHg did not produce any significant change of luminescence polarization specters.

**CONCLUSIONS:** No reliable change of measured specters was detected during the IOP change.

**KEYWORDS:** tonometry, glaucoma, photoluminescence, photoelasticity, cornea.

Глаукома является второй ведущей причиной слепоты в мире, с ожидаемым количеством больных до 80 миллионов в 2020 году [1]. Ключевым фактором риска, влияющим на развитие оптической нейропатии при глаукоме, является повышение внутриглазного давления (ВГД) [2, 3]. Снижение ВГД является единственным доказанным методом лечения глаукомы [4].

Измерение ВГД является одним из ключевых исследований в диагностике и наблюдении пациента с глаукомой. Наиболее точным методом измерения ВГД является прямая манометрия, не применяемая в рутинной клинической практике из-за

инвазивности. К настоящему моменту созданы и широко применяются методы непрямого неинвазивного измерения ВГД, которые, однако, подвержены влиянию сторонних факторов при измерении с последующим искажением результатов [5]. Неправильное измерение и интерпретация данных тонометрии приводят к критическим ошибкам в тактике лечения пациентов с глаукомой [6].

В настоящий момент существуют методы измерения ВГД с учетом возможной погрешности из-за индивидуальных физических или биомеханических особенностей роговицы — двунаправленная пневмоаппликация (Ocular Response Analyzer, ORA,



**Рис. 1.** Кюветы для глаз и инструментарий  
**Fig. 1.** Eye holder and instruments



**Рис. 2.** Вид капельницы на штативе для установки ВГД (слева) и вид держателя глазного яблока с глазом и иглой от капельницы в ходе эксперимента (справа)

**Fig. 2.** Medical instillator on a stand for IOP maintenance (left) and eye holder with and eye and a needle during the experiment (right)

«Reichert», США), точечная контактная тонометрия (Icare, «Tiolat», Финляндия) [7, 8]. Однако эти методы исследования также имеет косвенную природу, так как основаны на оценке деформации роговицы. Таким образом, остается актуальной проблема создания прямого метода измерения ВГД, не обладающего инвазивной природой, с возможностью применения в клинической практике.

Роговица глаза обладает свойством фотоупругости — изменением двулучепреломления при механической нагрузке. Благодаря линейному характеру упругости роговицы, механическое напряжение непосредственно индуцирует оптические изменения [9]. Взаимосвязь механических и оптических свойств роговицы позволила провести экспериментальные исследования, выявившие особенности патогенеза кератоконуса и врожденного астигматизма [10, 11]. Известно, что микроархитектоника волокон коллагена, образующих строму роговицы, изменяется при изменении ВГД и, как следствие, изменении напряжения ткани роговицы.

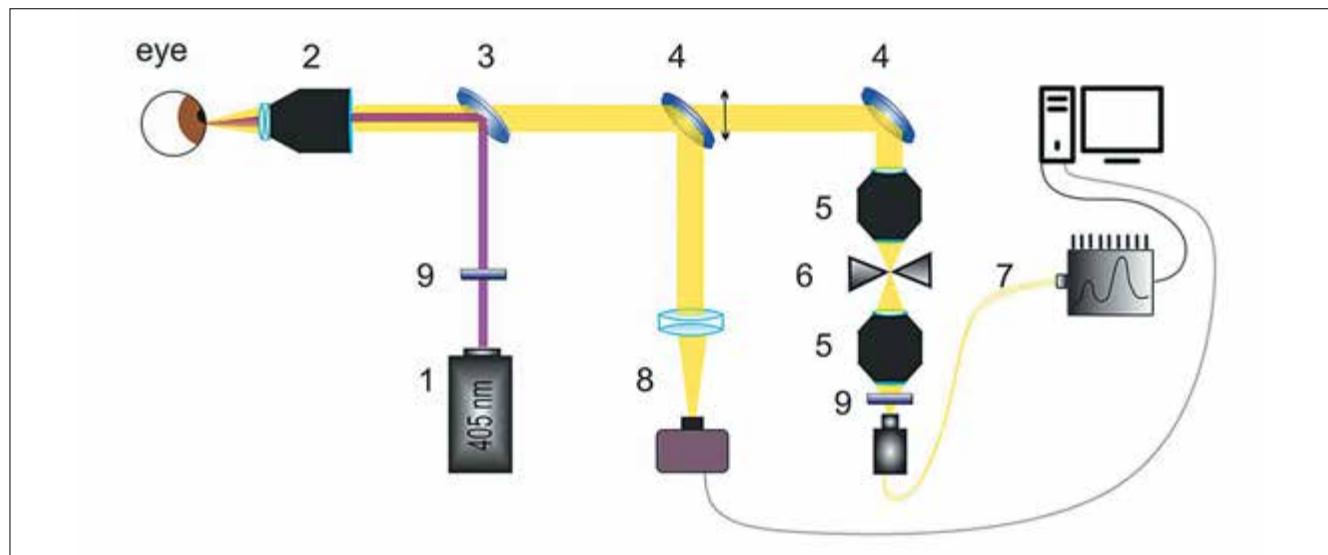
Так, изменение ВГД приводит к взаимосмещению коллагеновых волокон роговицы и изменению ее оптических характеристик, таких как рассеяние света и спектры фотолюминесценции. Эти изменения были описаны как функция ВГД [12, 13]. Однако применение конфокальной или двухфотонной лазерной микроскопии затруднено в связи с тем, что не более 5% клеток стромы продуцируют сигнал достаточной силы, что требует применения экзогенных красителей [14, 15].

Фотоупругость роговицы позволяет неинвазивно оценить изменения ее биомеханических свойств путем оценки оптических параметров. Ранее были предложены различные методы прижизненной оценки биомеханических свойств роговицы: голограммическая интерферометрия [16], спекл-интерферометрия [17], динамическая визуализация [18], акустическая биометрия [19], двойное лучепреломление с последующей обработкой [20]. Так, генерация второй оптической гармоники (появление электромагнитных волн удвоенной частоты при нелинейном электромагнитном облучении) позволила описать реакцию коллагеновых волокон в разных отделах роговицы на изменение ВГД [12]. В наших предыдущих исследованиях мы определили, что фотолюминесценция роговицы максимальна при длине волны возбуждающего света 330-350 нм и является частично поляризованной при возбуждении линейно поляризованным светом [21]. При этом изменение ВГД вызывало изменение интегральной интенсивности спектра люминесценции, а вейвлет-анализ показывал неоднородность оптических структур [22]. При оптическом зондировании различных тканей глаза важно обеспечить локальность — сосредоточить зондирующий луч в требуемой области наблюдения и максимально собрать свет, поступающий именно из этой области. В противном случае могут возникнуть значительные искажения результатов зондирования, вызванные светом, поступающим из примыкающих областей. Такую задачу технически возможно решить с помощью конфокальной оптической схемы. Основным ее элементом является пространственный оптический фильтр, пропускающий лишь лучи, приходящие из заданной локальной области.

#### Цели исследования:

1. Разработка конфокальной оптической системы, позволяющей реализовать зондирование локальной области тканей глаза сфокусированным пучком поляризованного света и измерение спектров и состояния поляризации.

2. Исследование спектров степени поляризации люминесценции, исходящей из зондируемой области роговицы глаза кролика *ex vivo*, индуцированной поляризованным излучением на длинах волн 350-450 нм в зависимости от внутриглазного давления.



**Рис. 3.** Схема экспериментальной конфокальной установки

**Fig. 3.** Principal diagram of confocal installation

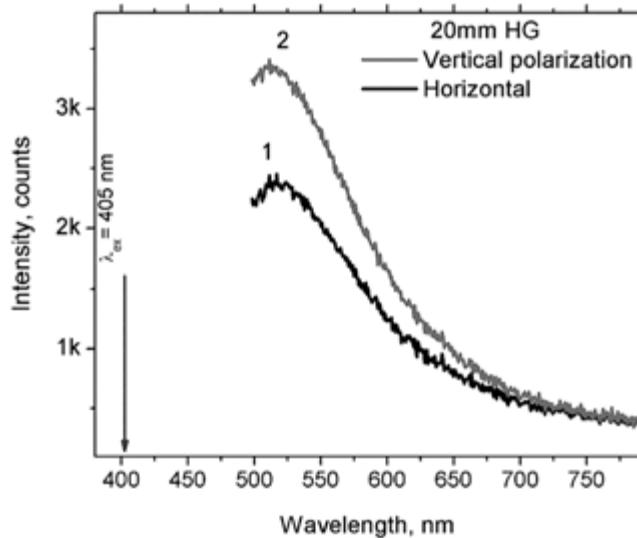
## Материалы и методы

В экспериментах использовались глаза кроликов. Свежие глазные яблоки кролика были энуклеированы и использованы в пределах 10 часов после энуклеации. Глаза транспортировались в холодильнике при температуре не выше 4°C. Перед проведением измерений глаза выдерживались при комнатной температуре для нагрева до 18–20°C. Глазное яблоко фиксировалось в специальном держателе, снабженном системой установки и поддержания ВГД. Его конструкция зависела от типа установки (рис. 1). Устройство позволяло контролировать и поддерживать требуемый уровень ВГД во время облучения и проведения измерений. Для установки необходимого ВГД использовалась капельница с физраствором (0,9% NaCl), закрепленная на штативе (рис. 2). Игла капельницы вводилась через зрительный нерв в стекловидное тело. Путем закрепления сосуда с физраствором на определенной высоте столб жидкости в капельнице создавал необходимое значение ВГД (например, столб воды высотой 100 см создает давление, эквивалентное давлению 76 мм рт.ст.). В данной работе измерения проводили при уровнях ВГД 20, 40 и 60 мм рт.ст. Точность установки давления составляла примерно  $\pm 1$  мм рт.ст., что в основном связано с размерами глазного яблока. В ходе каждого эксперимента роговица глаза орошалась физраствором с интервалом 10 минут.

Для возбуждения люминесценции роговицы глаза поляризованным светом в определенной локальной области и измерений спектров фотолюминесценции из этой же области была разработана и изготовлена экспериментальная установка, схема которой представлена на рис. 3.

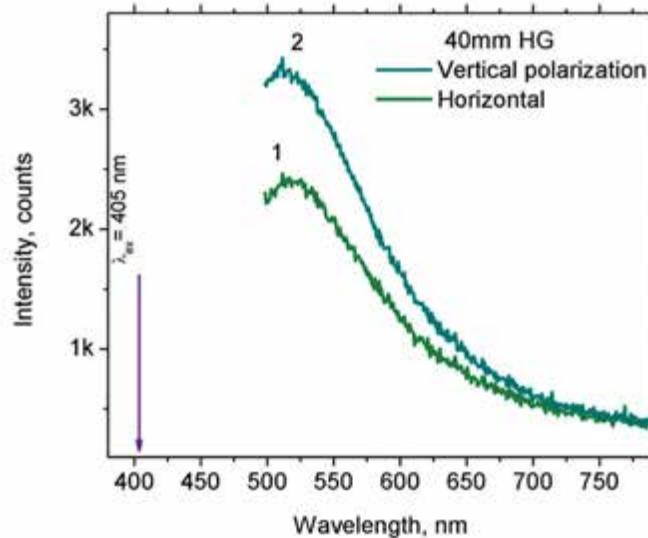
В качестве источника возбуждения фотолюминесценции использовался диодный лазер (1), излучающий на длине волны 405 нм. Излучение этого лазера в значительной степени линейно поляризовано, тем не менее на его пути мы установили поляризатор (9). С помощью дихроичного зеркала (3), отражающего свет с длиной волны меньше 420 нм и прозрачного для света с большей длиной волны, излучение лазера направлялось в микрообъектив (2) и фокусировалось в пятно диаметром примерно 20 мкм. Длина перетяжки сфокусированного пучка при этом равняется примерно 50 мкм. Таким образом, внутри роговицы глаза создавалась локальная область высокой интенсивности возбуждающего излучения. Излучение люминесценции собирали тем же объективом (2), на выходе которого формировался слабо расходящийся пучок. Пучок проходил через зеркало (3) и с помощью системы зеркал (4) направлялся либо на камеру (8), либо на волоконный спектрометр (7) (Ocean Optics QE65000, США). Система, состоящая из двух объективов (5) и микроотверстия (6), обеспечивала конфокальность, то есть через микроотверстие могли проходить лишь лучи, которые вышли из области перетяжки пучка возбуждающего лазера. Второй поляризатор (9) устанавливался за микроотверстием перед спектрометром на поворотном столике и использовался для измерения ко- и кроссполяризованных спектров фотолюминесценции и степени поляризации сигнала люминесценции.

Для измерения спектров фотолюминесценции мы использовали конфокальный микроскоп спектрометра комбинационного рассеяния Horiba Jobin Yvon LabRam HR800 (США). В качестве источника линейно поляризованного возбуждающего света использовался аргоновый лазер с длиной волны



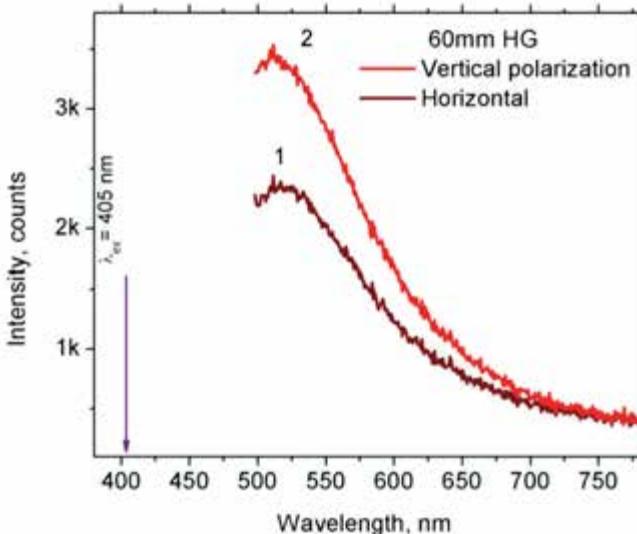
**Рис. 4.** Спектры фотолюминесценции глаза *in vitro* при давлении 20 мм рт.ст. Кривая 1 — кроссполяризованный компонент спектра (оптические оси поляризаторов 9 параллельны), кривая 2 — кополяризованный компонент спектра (оптические оси поляризаторов 9 ортогональны)

**Fig. 4.** Photoluminescence spectrum of the eye *in vitro* with IOP value of 20 mmHg. Curve 1 — cross-polarized spectrum component (optic axes of polarizers 9 are parallel), curve 2 — co-polarized spectrum component (optic axes of polarizers 9 are orthogonal)



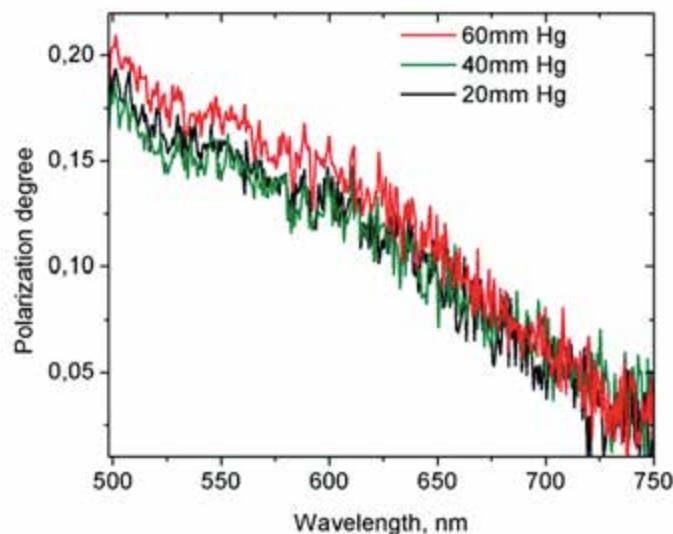
**Рис. 5.** Спектр фотолюминесценции глаза *in vitro* при давлении 40 мм рт.ст. Кривая 1 — кроссполяризованный компонент спектра (оптические оси поляризаторов 9 параллельны), кривая 2 — кополяризованный компонент спектра (оптические оси поляризаторов 9 ортогональны)

**Fig. 5.** Photoluminescence spectrum of the eye *in vitro* with IOP value of 40 mmHg. Curve 1 — cross-polarized spectrum component (optic axes of polarizers 9 are parallel), curve 2 — co-polarized spectrum component (optic axes of polarizers 9 are orthogonal)



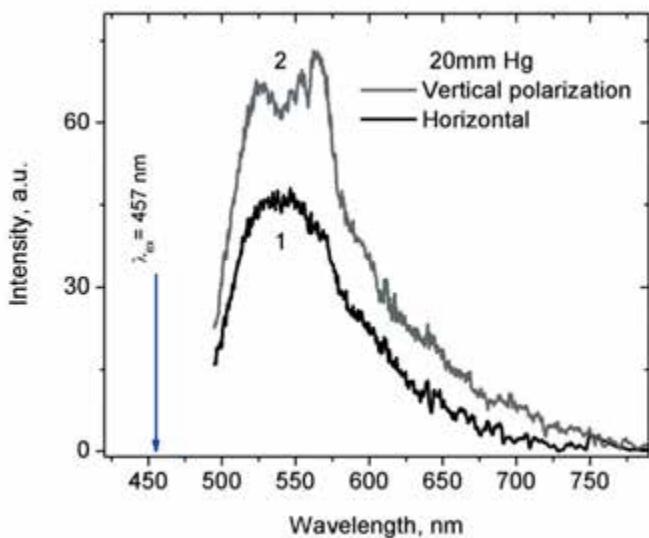
**Рис. 6.** Спектр фотолюминесценции глаза *in vitro* при давлении 60 мм рт.ст. Кривая 1 — кроссполяризованный компонент спектра (оптические оси поляризаторов 9 параллельны), кривая 2 — кополяризованный компонент спектра (оптические оси поляризаторов 9 ортогональны)

**Fig. 6.** Photoluminescence spectrum of the eye *in vitro* with IOP value of 60 mmHg. Curve 1 — cross-polarized spectrum component (optic axes of polarizers 9 are parallel), curve 2 — co-polarized spectrum component (optic axes of polarizers 9 are orthogonal)



**Рис. 7.** Степень поляризации фотолюминесценции роговицы глаза кролика при возбуждении поляризованным светом на длине волны 405 нм для различных значений ВГД (указаны на графике)

**Fig. 7.** Polarization degree of rabbit cornea photoluminescence during excitation by polarized 405-nm wavelength light corresponding to different IOP values (noted on the graph)



**Рис. 8.** Спектры фотолюминесценции глаза *in vitro* при давлении 20 мм рт.ст., измеренные с помощью конфокального микроскопа Рамановского спектрофотометра. Кривая 1 — поляризованная компонента спектра с той же поляризацией, что и возбуждающий лазер, кривая 2 — поляризованный под углом 90°

**Fig. 8.** Eye photoluminescence spectra in vitro with IOP 20 mmHg, measured with Raman confocal microscopy. Curve 1 — polarized spectrum component with the same polarization as the exciting laser, curve 2 — polarized at 90°

излучения 457 нм, являющийся составной частью спектрометра. Для измерения ко- и кроссполяризованных компонент фотолюминесценции использовали поляризационный фильтр из штатного аксессуара спектрометра, который устанавливали в специальный держатель прибора с направлением оптической оси параллельно или перпендикулярно вектору поляризации возбуждающего излучения. Измерения спектров фотолюминесценции проводили при трех значениях ВГД: 20, 40 и 60 мм рт.ст. Время накопления сигнала составляло 10 секунд.

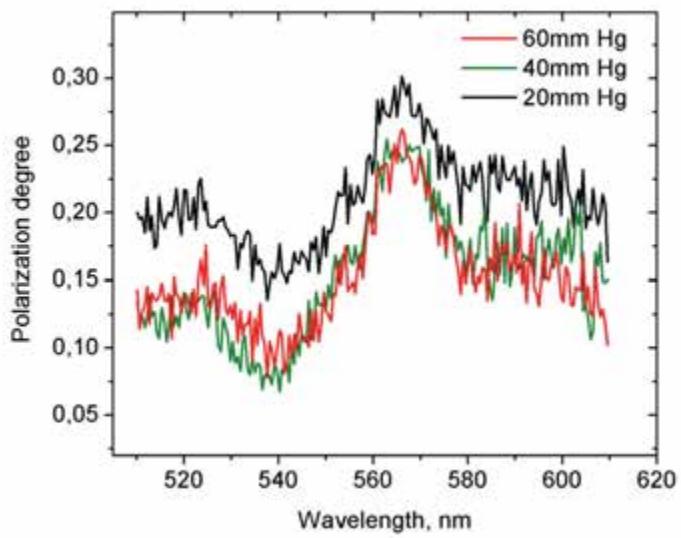
## Результаты

Полученные на установке, схема которой представлена на *рис. 3*, спектры приведены на *рис. 4-6* для значений ВГД 20, 40 и 60 мм рт.ст. соответственно.

Результаты измерений при ВГД 20, 40 и 60 мм рт.ст. весьма схожи. Данные спектры позволяют получить соответствующие спектры степени поляризации фотолюминесценции  $P(\lambda)$ , используя следующую формулу:

$$P(\lambda) = \frac{I_{\parallel}(\lambda) - I_{\perp}(\lambda)}{I_{\parallel}(\lambda) + I_{\perp}(\lambda)}, \quad (1)$$

где  $\lambda$  — длина волны,  $I_{\parallel}$  и  $I_{\perp}$  — измеренные спектры ко- и кроссполяризованных компонент фотолюминесценции соответственно.



**Рис. 9.** Степень поляризации фотолюминесценции роговицы глаза кролика при возбуждении поляризованным светом на длине волны 457 нм для различных значений внутриглазного давления (указаны на графике), полученные по формуле (1) из спектров фотолюминесценции, измеренных с помощью конфокального микроскопа Рамановского спектрофотометра

**Fig. 9.** Photoluminescence polarization degree of rabbit cornea during excitation by polarized 457-nm wavelength corresponding to different IOP values (noted on the graph), obtained by formula (1) from the photoluminescence spectra, measured by confocal microscope of Raman scattering spectrometer

Расчетные спектры степени поляризации приведены на *рис. 7*.

Хорошо видно, что изменение ВГД в пределах 20-60 мм рт.ст. не дает сколько-нибудь значимого изменения спектров поляризации фотолюминесценции.

Аналогичные результаты были получены на микроскопе Lab RAM HR 800. Они приведены на *рис. 8 и 9*.

*Рис. 8 и 9* показывают, что формы спектров степени поляризации при изменении ВГД фактически остаются неизменными. Возможно, имеются некоторые особенности прохождения света различных поляризаций через спектрометр, зависящие к тому же от длины волны света, что создает некоторые отличия форм спектров фотолюминесценции, полученных с помощью схемы, представленной на *рис. 3*, и конфокального микроскопа Lab RAM HR 800. Выявление таких особенностей выходит за рамки данной работы. Однако можно утверждать, что значимого отличия спектров ко- и кроссполяризованных компонент фотолюминесценции роговицы глаза, возбуждаемой линейно поляризованным светом, и спектров степени поляризации при изменении ВГД в пределах 20-60 мм рт.ст. не наблюдается.

## Заключение

Проведены исследования спектров фотолюминесценции роговицы глаз кроликов *ex vivo*, возбуждаемых линейно поляризованным светом на длинах волн 405 и 457 нм, для параллельной и перпендикулярной ориентации оптической оси поляризацион-

ного фильтра с помощью конфокальной оптической системы. Получены спектры степени поляризации при значениях ВГД 20, 40 и 60 мм рт.ст. Достоверного отличия измеренных спектров при различных значениях ВГД не обнаружено.

## Литература

- Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(3):262-267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.
- Teus M.A., Castejon M.A., Calvo M.A., Perez-Salaices P., Marcos A. Intraocular pressure as a risk factor for visual field loss in pseudoexfoliative and in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1998; 105(12): 2225-2229; discussion 2229-2230. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91220-9.
- Weinreb R.N., Aung T., Medeiros F.A. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 2014; 311(18):1901-1911. doi: 10.1001/jama.2014.3192.
- Boland M.V., Ervin A.M., Friedman D.S., Jampel H.D., Hawkins B.S., Volenweider D., Chelladurai Y., Ward D., Suarez-Cuervo C., Robinson K.A. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013; 158(4):271-279. doi: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00008.
- Garcia-Feijoo J., Martinez-de-la-Casa J.M., Morales-Fernandez L., Saenz Frances F., Santos-Bueso E., Garcia-Saenz S., Mendez-Hernandez C. New technologies for measuring intraocular pressure. *Prog Brain Res.* 2015; 221:67-79. doi: 10.1016/bs.pbr.2015.06.003.
- Лебедев О.И., Калижникова Е.А., Яворский А.Е. Топ-лист ошибок ведения пациентов с глаукомой: тонометрия. *Глаукома.* 2013; 4:43-51.
- Luce D.A. Determining *in vivo* biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg.* 2005; 31(1):156-162. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.10.044.
- Kontiola A.I. A new induction-based impact method for measuring intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78(2):142-145.
- Duan L., Yamanari M., Yasuno Y. Automated phase retardation oriented segmentation of chorio-scleral interface by polarization sensitive optical coherence tomography. *Opt Express.* 2012; 20(3):3353-3366. doi: 10.1364/OE.20.003353.
- Avetisov S.E., Bubnova I.A., Novikov I.A., Antonov A.A., Siplivyi V.I. Experimental study on the mechanical strain of corneal collagen. *J Biomech.* 2013; 46(10):1648-1654. doi: 10.1016/j.jbiomech.2013.04.008.
- Семчишен А.В., Семчишен В.А. Измерения фотоупругости роговицы глаза. Астигматизм и аномалии внутренних напряжений роговицы. *Альманах клинической медицины.* 2008; 17(2):128-132.
- Wu Q., Yeh A.T. Rabbit cornea microstructure response to changes in intraocular pressure visualized by using nonlinear optical microscopy. *Cornea.* 2008; 27(2):202-208. doi: 10.1097/ICO.0b013e318159221e.
- Hennighausen H., Feldman S.T., Bille J.F., McCulloch A.D. Anterior-posterior strain variation in normally hydrated and swollen rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39(2):253-262.
- Bohnke M., Masters B.R. Confocal microscopy of the cornea. *Prog Retin Eye Res.* 1999; 18(5):553-628.
- Yeh A.T., Nassif N., Zoumi A., Tromberg B.J. Selective corneal imaging using combined second-harmonic generation and two-photon excited fluorescence. *Opt Lett.* 2002; 27(23):2082-2084.
- Calkins J.L., Hochheimer B.F., Stark W.J. Corneal wound healing: holographic stress-test analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981; 21(2): 322-334.
- Jaycock P.D., Lobo L., Ibrahim J., Tyrer J., Marshall J. Interferometric technique to measure biomechanical changes in the cornea induced by refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2005; 31(1):175-184. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.10.038.
- Grabner G., Eilmsteiner R., Steindl C., Ruckhofer J., Mattioli R., Husinsky W. Dynamic corneal imaging. *J Cataract Refract Surg.* 2005; 31(1): 163-174. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.09.042.
- Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(3):262-267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.
- Teus M.A., Castejon M.A., Calvo M.A., Perez-Salaices P., Marcos A. Intraocular pressure as a risk factor for visual field loss in pseudoexfoliative and in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1998; 105(12): 2225-2229; discussion 2229-2230. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91220-9.
- Weinreb R.N., Aung T., Medeiros F.A. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 2014; 311(18):1901-1911. doi: 10.1001/jama.2014.3192.
- Boland M.V., Ervin A.M., Friedman D.S., Jampel H.D., Hawkins B.S., Volenweider D., Chelladurai Y., Ward D., Suarez-Cuervo C., Robinson K.A. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013; 158(4):271-279. doi: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00008.
- Garcia-Feijoo J., Martinez-de-la-Casa J.M., Morales-Fernandez L., Saenz Frances F., Santos-Bueso E., Garcia-Saenz S., Mendez-Hernandez C. New technologies for measuring intraocular pressure. *Prog Brain Res.* 2015; 221:67-79. doi: 10.1016/bs.pbr.2015.06.003.
- Lebedev O.I., Kalizhnikova E.A., Yavorsky A.E. Top-list of errors in the management of glaucoma patients: tonometry. *Glaukoma.* 2013; 4:43-51. (In Russ.).
- Luce D.A. Determining *in vivo* biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg.* 2005; 31(1):156-162. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.10.044.
- Kontiola A.I. A new induction-based impact method for measuring intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78(2):142-145.
- Duan L., Yamanari M., Yasuno Y. Automated phase retardation oriented segmentation of chorio-scleral interface by polarization sensitive optical coherence tomography. *Opt Express.* 2012; 20(3):3353-3366. doi: 10.1364/OE.20.003353.
- Avetisov S.E., Bubnova I.A., Novikov I.A., Antonov A.A., Siplivyi V.I. Experimental study on the mechanical strain of corneal collagen. *J Biomech.* 2013; 46(10):1648-1654. doi: 10.1016/j.jbiomech.2013.04.008.
- Semchishen A.V., Semchishen V.A. Eye cornea photoelasticity measurement. Astigmatism internal mechanical stress distribution. *Almanakh klinicheskoi meditsiny.* 2008; 17(2):128-132. (In Russ.).
- Wu Q., Yeh A.T. Rabbit cornea microstructure response to changes in intraocular pressure visualized by using nonlinear optical microscopy. *Cornea.* 2008; 27(2):202-208. doi: 10.1097/ICO.0b013e318159221e.
- Hennighausen H., Feldman S.T., Bille J.F., McCulloch A.D. Anterior-posterior strain variation in normally hydrated and swollen rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39(2):253-262.
- Bohnke M., Masters B.R. Confocal microscopy of the cornea. *Prog Retin Eye Res.* 1999; 18(5):553-628.
- Yeh A.T., Nassif N., Zoumi A., Tromberg B.J. Selective corneal imaging using combined second-harmonic generation and two-photon excited fluorescence. *Opt Lett.* 2002; 27(23):2082-2084.
- Calkins J.L., Hochheimer B.F., Stark W.J. Corneal wound healing: holographic stress-test analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981; 21(2): 322-334.
- Jaycock P.D., Lobo L., Ibrahim J., Tyrer J., Marshall J. Interferometric technique to measure biomechanical changes in the cornea induced by refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2005; 31(1):175-184. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.10.038.
- Grabner G., Eilmsteiner R., Steindl C., Ruckhofer J., Mattioli R., Husinsky W. Dynamic corneal imaging. *J Cataract Refract Surg.* 2005; 31(1): 163-174. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.09.042.

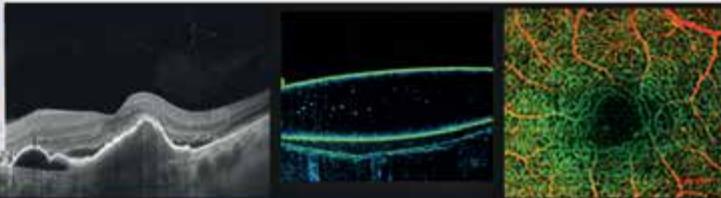
19. Обрубов С.А., Воронков В.Н., Сидоренко Е.И., Молотков А.П., Федорова В.Н. Метод приживенной оценки биомеханических свойств тканей глаза (экспериментальное исследование). *Вестник офтальмологии*. 1995; 4:27.
20. Ichihashi Y., Khin M.H., Ishikawa K., Hatada T. Birefringence effect of the *in vivo* cornea. *Optical Engineering*. 1995; 34(3):693-701.
21. Бубнова И.А., Семчишен В.А., Свиридов А.П., Хайдуков Е.В., Новиков И.А., Петров С.Ю., Пахомова Н.А., Волжанин А.В. Спектрально-поляризационные свойства фотолюминесценции фиброзных оболочек глаза. *Медицина*. 2016; (3):190-200.
22. Бубнова И.А., Семчишен В.А., Свиридов А.П., Хайдуков Е.В., Новиков И.А., Петров С.Ю., Пахомова Н.А., Волжанин А.В. Исследования люминесценции и структуры тканей глаза при механических нагрузках. *Медицина*. 2017; 3:38-57.
19. Obrubov S.A., Voronkov V.N., Sidorenko E.I., Molotkov A.P., Fedorova V.N. Method of eye tissue biomechanic properties intravital evaluation (experimental study). *Vestn oftalmol*. 1995; 4:27. (In Russ.).
20. Ichihashi Y., Khin M.H., Ishikawa K., Hatada T. Birefringence effect of the *in vivo* cornea. *Optical Engineering*. 1995; 34(3):693-701.
21. Bubnova I.A., Semchishen V.A., Sviridov A.P., Khaidukov E.V., Novikov I.A., Petrov S.Yu., Pakhomova N.A., Volzhanin A.V. Spectral-polarized properties of eye fibrous tunic photoluminescence. *Medicine*. 2016; 3:190-200. (In Russ.).
22. Bubnova I.A., Semchishen V.A., Sviridov A.P., Khaidukov E.V., Novikov I.A., Petrov S.Yu., Pakhomova N.A., Volzhanin A.V. Studies of luminescence and structure of eye tissue under mechanical loads. *Meditina*. 2017; 3:38-57. (In Russ.).

Поступила / Received / 20.07.2018


**OPTOPOL**  
technology

### СОКТ Copernicus REVO NX

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕТЧАТКИ, ЭРИТЕРНОГО НЕРВА, РОГОВИЦЫ И СКЛЕРЫ  
ОКТ-АНГИОГРАФИЯ. 3D ВИЗУАЛИЗАЦИЯ СОСУДИСТЫХ СПЛЕТЕНИЙ СЕТЧАТКИ И ХОРИОИДЕИ

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

**Stormoff®**

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

[www.stormoff.com](http://www.stormoff.com)  
[око@stormoff.com](mailto:oko@stormoff.com)

# Ступенчатый подход к медикаментозной терапии глаукомы<sup>1-4</sup>



Р – тонометрическое давление; АПГ – аналог простагландин F2<sub>α</sub>; Б – β-адреноблокаторы; ИКА – ингибиторы карбонилазы; АМ – адреномиметики.

Адаптировано: 1. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей / под ред. Е. А. Егорова, Ю. С. Астахова, В. П. Ершева – 3-е изд., исп. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 – 456 с. ил. 2. Terminology and guidelines for glaucoma. European Glaucoma Society, 4th ed., 2014 – 195 с. www.eugs.org. 3. Azarbal R, et al. Recent advances in the diagnosis and management of glaucoma. DRUG REVIEW Prescriber.co.uk January 2015 21/4. Landl L et al. Efficacy and tolerability of the fixed combination of brinzolamide 1% and timolol 0.5% in daily practice. Clinical Ophthalmology 2011;5:291-298.

Азарга (бринзолами) – тимолол. Капли глазные 10 мг/мл + 5 мг/мл. Регистрационный номер: ПСР003647/10. Примечание: прежде чем назначать препарат, покупателя, ознакомьтесь с инструкцией по применению. Показания к применению: снижение повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и внутриглазной гипертензии у пациентов, у которых монотерапия оказалась недостаточной для снижения внутриглазного давления. Противопоказания: индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата, сультфонамидам или другим β-адреноблокаторам. - Реактивные заболевания дыхательных путей, в т. ч. бронхиальная астма, бронхиальная астма в аномазе, хронические обструктивные заболевания легких тяжелого течения. - Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоатрептичная блокада, атриовентрикулярная блокада III степени, выраженная сердечная недостаточность или кардиогенный шок. - Атеросклеротический ринит тяжелого течения. - Гипертрофический айориз. - Тяжелая почечная недостаточность. - Беременность, период кормления грудью, детский возраст до 18 лет. Меры предосторожности: бринзолами и тимолол могут подвергаться системной абсорбции и вызывать побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Характерные для системных β-адреноблокаторов, а также реакции гиперчувствительности, характерные для всех производных сульфонамидов. - Следует внимательно следить за состоянием пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и гипотензией. - Сообщалось о реакции со стороны дыхательной системы, включая смерть от бронхоспазма у больных с бронхиальной астмой после приема β-адреноблокаторов для местного применения. - β-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипертензии. - Описано развитие нарушения хисопно-цеплюлозного равновесия при применении пероральных форм ингибиторов карбонилазы. Пациентам с риском почечной недостаточности препарат следует применять с осторожностью. - Ингибиторы карбонилазы могут влиять на способность заниматься деятельностью, требующей повышенной концентрации внимания. - Помимо с осторожностью пациентам с атонией или с тяжелыми анатропсическими реакциями на различные аллопрены в аномазе. - Описаны случаи отслойки сосудистой оболочки пояса фльтрующих спиралей. - Ингибиторы карбонилазы могут влиять на падение роговицы. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с нарушениями роговицы, например, пациентами с сахарным диабетом или дистрофией роговицы. - Бензаликлия хлорид, входящий в состав препарата, может вызвать тоническую и токсическую язвенную кератопию. - Перед применением препарата контактные линзы следует снять и установить обратно не ранее, чем через 15 минут после применения препарата. - Применять с осторожностью пациентам с тяжелой почечной недостаточностью. Способ применения и дозы: местно. По 1 капле в конъюнктивальный мешок 2 раза в сутки. В случае применения с другими местными офтальмологическими препаратами интервал между их применением должен составлять не менее 5 мин. Побочное действие: наиболее часто (10%) сообщаемыми неконтактными реакциями при применении препарата Азарга были дисгезия, затуманивание зрения, раздражение глаз, боль в глазу. Полный перечень неконтактных реакций в том числе отмеченных при монотерапии компонентами препарата, указан в инструкции по медицинскому применению. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Не рекомендуется одновременное применение с пероральными ингибиторами карбонилазы. Применение двух β-адреноблокаторов местного действия не рекомендуется. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с ингибиторами изофермента СРУДА4 (кетоконазол, итраконазол, ритонавир и тропеонавир) и СРУД6 (инидиофенотиазин, пароксетин), блокаторами канальцевых каналов, гуанинтиаз, например, адреналином. **дюоТРАВ®**: Травастрост + тимолол. Капли глазные, 0,04 мг/мл + 5 мг/мл. Примечание: прежде чем назначать препарат, покупателя, ознакомьтесь с инструкцией по применению. Регистрационный номер: ПСР007704/09. Показания к применению: снижение повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и внутриглазной гипертензии у пациентов, у которых монотерапия оказалась недостаточной для снижения внутриглазного давления. Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата. - Реактивное заболевание дыхательных путей, включая бронхиальную астму (или наличие в аномазе указаний на астму), а также тяжелую хроническую обструктивную болезнь легких. - Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, включая синоатрептическую блокаду, атриовентрикулярную блокаду второй или третьей степени без кардиосимптомов, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, атеросклеротический ринит тяжелого течения, дистрофия роговицы, гиперчувствительность к группе бета-адреноблокаторов, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. Меры предосторожности: следует с осторожностью применять препарат при следующих состояниях: невоспалительная закрытоугольная узкоглазая гипертензия, пигментная псевдохориопиталитическая реакция на различные аллопрены в аномазе; диабет набухого типа и склонность к гипогликемии; гипертрофия: заболевания сердечно-сосудистой системы (например, ишемическая болезнь сердца, стенокардия Принцметала, сердечная недостаточность, тяжелые формы болезни или синдрома Рейно); пациентами, которым проводится проведение хирургических вмешательств и после фистулизующих операций. Контактные линзы необходимо извлечь до применения препарата **дюоТРАВ®** и надевать не менее 15 минут до повторного использования. Не рекомендуется одновременное использование двух местных β-адреноблокаторов или двух местных аналогов простагландинов. Способ применения и дозы: 1-2 капли в глаза 2 раза в сутки, вечером или утром в одно и то же время. **дюоТРАВ®** может применяться в комбинации с другими местными офтальмологическими препаратами. Интервал между их применением должен составлять не менее 5 минут. Беременность и период грудного вскармливания: Травастрост и тимолол оказывают нейтральное фармакологическое действие как на течение беременности, так и на плод или новорожденного. - Простагландин вспыльвают через кожу. Женщины в период беременности, а также женщины, планирующие беременность, должны применять соответствующие меры предосторожности, чтобы не допустить прямого попадания препарата на кожу. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: при одновременном назначении с ингибиторами СРУД6, блокаторами канальцевых каналов, противогипертензивными средствами, сердечно-сосудистыми и парасимпатомиметиками. Побочное действие: в ходе клинических исследований препарата **дюоТРАВ®** наиболее частым неконтактным явлением была конъюнктивальная инфекция (12,0%). Часто отмечались: точечный кератит, боль в глазу, затуманивание зрения, синдром «сухого» глаза, зуд глаз, дискомфорт в глазах, раздражение глаз. Полный перечень неконтактных реакций в том числе отмеченных при монотерапии компонентами препарата, указан в инструкции по медицинскому применению. **Травастран®**: Травастрост, Капли глазные, 0,04 мг/мл. Примечание: прежде чем назначать препарат, покупателя, ознакомьтесь с инструкцией по применению. Регистрационный номер: П № 015625/01. Показания к применению: снижение повышенного внутриглазного давления при открытогоугольной глаукоме; повышенном внутриглазном давлении. Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания. Травастран® оказывает нейтральное фармакологическое действие как на течение беременности, так и на плод или новорожденного. Простагландин вспыльвают через кожу. Женщины в период беременности, а также женщины, планирующие беременность, должны применять соответствующие меры предосторожности, чтобы не допустить прямого попадания содержимого флякона с препаратом на кожу. Способ применения и дозы: местно. По 1 капле в конъюнктивальный мешок 1 раз в сутки, вечером. Травастран® может применяться в комбинации с другими местными офтальмологическими препаратами. Интервал между их применением должен составлять не менее 5 минут. Побочное действие: наиболее часто встречающейся неконтактной реакцией была конъюнктивальная инфекция (20%). Часто (10–10%) встречалась гиперпигментация радужной оболочки, боль в глазу, дискомфорт в глазу, синдром «сухого» глаза, зуд в глазу, раздражение глаза. Полный перечень неконтактных реакций указан в инструкции по медицинскому применению.

1005980/Aza.Duo.Tra/ALL/08.18/0

ООО «Новартис Фарм», 125315, Москва, просп. Ленинградский, д. 72, корп. 3.  
Тел: +7 495 660 7509, факс: +7 495 660 7509

Alcon Pharmaceuticals

NOVARTIS

# Целесообразность применения дифференцированных («ступенчатых») стартовых подходов к лечению больных с разными стадиями глаукомы

**Куроедов А.В.**, д.м.н., профессор, начальник отделения<sup>1,2</sup>;

**Брежнев А.Ю.**, к.м.н., доцент<sup>3</sup>;

**Ловпаче Дж.Н.**, к.м.н., эксперт по вопросам глаукомы<sup>4</sup>;

**Петров С.Ю.**, к.м.н., ведущий научный сотрудник<sup>5</sup>;

**Тибиева З.У.**, аспирант, врач-офтальмолог<sup>2</sup>;

**Нагорнова З.М.**, аспирант, ассистент кафедры<sup>6</sup>;

**Криницына Е.А.**, клинический ординатор<sup>2</sup>;

**Сергеева В.М.**, студент<sup>7</sup>.

<sup>1</sup>ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, 107014, Российской Федерации, Москва, ул. Большая Оленья, 8А;

<sup>2</sup>Кафедра офтальмологии лечебного факультета им. акад. А.П. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Российской Федерации, Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ, 305041, Российской Федерации, Курск, ул. Карла Маркса, 3;

<sup>4</sup>ООО «Три-З», 129301, Российской Федерации, Москва, ул. Бориса Галушкина, 3;

<sup>5</sup>ФГБНУ «НИИГБ», 119021, Российской Федерации, Москва, ул. Россолимо, 11А;

<sup>6</sup>Кафедра оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ, 153012, Российской Федерации, Иваново, Шереметьевский проспект, 8;

<sup>7</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, 119991, Российской Федерации, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

**Для цитирования:** Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Ловпаче Дж.Н., Петров С.Ю., Тибиева З.У., Нагорнова З.М., Криницына Е.А., Сергеева В.М. Целесообразность применения дифференцированных («ступенчатых») стартовых подходов при лечении больных с разными стадиями глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2018; 4:25-54.

## Резюме

Классическая схема режимов назначений у больных с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) подразумевает «старт» лечения пациентов с применения монотерапии, причем это практикуется у пациента с любой стадией болезни, что подразумевает последовательное усиление режимов. Таким образом, современный клинический алгоритм практически исключает возможность «старта» лечения с использованием комбинированных форм препаратов, лазерного лечения или традиционной хирургии. Вместе с тем практикуемые в других дисциплинах дифференцированные («ступенчатые») подходы позволяют достигать контроля над заболеванием с применением наименьшего, но достаточного количества препаратов

(режимов) в зависимости от стадии глаукомы, компенсации уровня внутриглазного давления (ВГД) и стабилизации глаукомного процесса в целом.

Значимые исследования в области допустимых значений офтальмотонуса, которые на фоне проводимого лечения не приводили бы к быстрым негативным морфофункциональным изменениям зрительного анализатора, по-прежнему немногочисленны. Анализ приведенных в обзоре клинико-эпидемиологических результатов исследований, установленной гипотезой эффективности разных режимов лечения и прогнозируемых сроков нарушения толерантности к действующему веществу убедительно доказывают целесообразность использования дифференцированных схем

## Для контактов:

Куроедов Александр Владимирович, e-mail: akuroyedov@hotmail.com

«стартового» лечения. В этом смысле дифференцированные («ступенчатые») подходы, включающие выбор монотерапии с использованием аналогов простагландинов на «старте» лечения у больных с впервые выявленной начальной стадией глаукомы, обязательное использование комбинаций (лучше – фиксированных) у пациентов с развитой стадией болезни и минимум тройная терапия с прогнозируемым переходом к быстрому хирургическому лечению у больных

с далеко зашедшей стадией – это еще один рациональный вариант использования ограниченного количества ресурсов, при помощи которых мы сможем достигнуть оптимального результата.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** первичная открытоугольная глаукома, клинико-эпидемиологические исследования, «стартовая» терапия, режимы лечения, «ступенчатые» подходы, аналоги простагландинов, комбинированная терапия, «тройная» терапия.

## ENGLISH

# The feasibility of adopting «stepwise» initial approaches in treatment of patients with different stages of glaucoma

KUROYEDOV A.V., Med.Sc.D., M.D., professor, Head of Ophthalmology Department<sup>1,2</sup>;

BREZHNEV A.YU., Ph.D., M.D., assistant professor<sup>3</sup>;

LOVPACHE J.N., Ph.D., M.D., glaucoma expert<sup>4</sup>;

PETROV S.YU., Med.Sc.D., M.D., leading researcher<sup>5</sup>;

TIBIEVA Z.U., M.D., postgraduate student<sup>2</sup>;

NAGORNOVA Z.M., M.D., assistant professor<sup>6</sup>;

KRINITSYNA E.A., resident<sup>2</sup>;

SERGEEGA V.M., medical student<sup>7</sup>.

<sup>1</sup>Mandryka Military Clinical Hospital, 8A Bolshaya Olenya st., Moscow, Russian Federation, 107014;

<sup>2</sup>Pirogov State National Medical University, Ophthalmology Department, 1 Ostrovityanova st., Moscow, Russian Federation, 117997;

<sup>3</sup>State Medical University, 3 Karl Marx st., Kursk, Russian Federation, 305041;

<sup>4</sup>LLC «Tri-Z-MSK», 3 Borisa Galushkina Str., Moscow, Russian Federation, 129301;

<sup>5</sup>Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021;

<sup>6</sup>State Medical Academy, 8 Sheremetevskiy av., Ivanovo, Russian Federation, 153012;

<sup>7</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8s2 Trubetskaya st., Moscow, Russian Federation, 119991.

*Conflicts of Interest and Source of Funding:* none declared.

**For citations:** Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Lovpache J.N., Petrov S.Yu., Tibieva Z.U., Nagornova Z.M., Krinitsyna E.A., Sergeeva V.M. The feasibility of adopting «stepwise» initial approaches in treatment of patients with different stages of glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(4):25-54.

## Abstract

The “classical” scheme of prescribing regimens to patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma (POAG) implies initial monotherapy treatment, which is practiced in patients with any stage of the disease. This in turn implies a consistent strengthening of regimes. Thus, the “modern” clinical algorithm practically excludes the possibility of initial treatment with combined medicines, laser treatment or conventional surgery. At the same time, differentiated («stepwise») approach used in other disciplines makes it possible to achieve control over the disease with the use of the smallest, but sufficient amount of medicines (regimens), depending on the stage of treatment, intraocular pressure (IOP) compensation and stabilization of the glaucomatous optic neuropathy.

Significant research in the field of permissible IOP-level values, which against the background of the ongoing treatment would not lead to rapid negative morphofunctional changes of the visual analyzer, is still few. The analysis

of the clinical and epidemiological results of the studies given in the review, the established hypotensive efficacy of different treatment regimens and the predicted terms of the active substance tolerance violation convincingly prove the feasibility of using differentiated schemes of initial treatment. «Stepwise» approach, including the choice of monotherapy with the use of a prostaglandin analogues at the «start» of treatment in patients with a newly identified mild glaucoma, mandatory use of combinations (preferably fixed) in patients with moderate stage of the disease and a minimum of triple therapy with a predicted transition to rapid surgical treatment in patients with advanced stage is another rational variant of using a limited amount of resources with which we can achieve the final result.

**KEY WORDS:** primary open-angle glaucoma, clinical epidemiological studies, initial therapy, treatment regimens, «stepwise» approaches, prostaglandin analogues, combine and «triple» therapy.

**О**сновной целью лечения больных с глаукомой, согласно актуальным рекомендациям «Национального руководства по глаукоме для практикующих врачей», представленного Российской глаукомным обществом (2015), является сохранение зрительных функций, достижение терапевтического эффекта при минимальном числе препаратов (режимов) с минимумом побочных действий и обеспечение приемлемого качества жизни при доступных затратах [1]. Борьба с заболеванием продолжается на протяжении всей жизни пациента, что обусловлено самой природой непрерывного, хронически прогрессирующего патологического процесса с постепенным снижением эффективности всех (любых) методов (режимов) лечения [1, 2].

Прогредиентный характер течения первичной открытоглазной глаукомы (ПОУГ) наряду с постепенным позитивным наращиванием возможностей диагностического поиска, развитием фармацевтической промышленности, совершенствованием лазерных и хирургических методик (разработок, девайсов) и навыков специалистов наталкивается на отсутствие очевидных успехов при использовании достижений современной науки, что заставляет задуматься о безупречности алгоритмов, определяющих актуальную лечебно-диагностическую стратегию лечения заболевания.

Следует признать, что за последние 20 лет вектор развития лечебно-диагностического алгоритма не претерпел значимых изменений, что привело к неминуемому конфликту между традициями, реалиями, возможностями и даже открывающимися перспективами, наблюдаемыми в современной глаукоматологии. Период, состоящий из двух десятилетий, выбран не случайно. Именно на эти годы пришелся «прорыв» в области разработки и внедрения фармацевтических продуктов, лазерных технологий и микрохирургии глаукомы. Появились новые классы антиглаукомных препаратов, стало востребованым направление бесконсерванной терапии, рынок «насытился» новыми комбинированными продуктами, все более очевидной стала роль лазерных вмешательств, наконец-то пришло (очередное) понимание целесообразности раннего (но щадящего, микроинвазивного) хирургического вмешательства.

Среди существующих противоречий между возможностями и реалиями следует отметить недостаточную распространность знаний о глаукомном процессе в целом; недооцененность использования результатов клинико-эпидемиологических (популяционных) исследований; «запущенность» норм и неоднозначность интерпретации уже известных данных; консерватизм клинического мышления в области выбора «традиционной» тактики ведения; недостаточную преемственность при использовании результатов персонализированного динамического наблюдения и неприятие индивидуального клинического опыта.

Ниже будет представлено наше собственное мнение о целесообразности пересмотра части лечебно-диагностической тактики ведения больных с глаукомой, касающейся рационального выбора (старта лечения) и последовательности смен терапевтических, лазерных и хирургических режимов лечения.

Данное мнение основано на современной трактовке принципов лечения ПОУГ и обосновано: анализом рекомендаций, представленных в многочисленных национальных и международных путеводителях; характеристиками локальных и системных факторов риска; результатами клинико-эпидемиологических (популяционных) исследований, проведенных как среди больных с глаукомой, так и у здоровых лиц; данными многоцентровых и локальных научных работ, посвященных доказанной эффективности той или иной группы (класса) антиглаукомных препаратов и других методов лечения.

## Основные принципы лечения глаукомы и их трактовка

В современный алгоритм ведения больных с глаукомой заложены три ключевых принципа:

- снижение уровня ВГД (достижение «давления цели»);
- улучшение глазного кровотока;
- использование нейропротекции.

Остановимся подробнее на первой из этих составляющих. Уровень внутриглазного давления (ВГД) действительно привлекает пристальное внимание исследователей, являясь подробно обоснованным фактором риска прогрессирования глаукомы и развития глаукомной оптической нейропатии (ГОН). В настоящее время понижение уровня ВГД является единственным подтвержденным способом профилактики глаукомы у пациентов с офтальмогипертензией (ОГ) и замедления прогрессирования ГОН у больных с диагностированной глаукомой. Достоверно доказано, что снижение уровня ВГД улучшает прогноз независимо от стадии глаукомы, более низкий уровень офтальмотонуса предотвращает появление новых дефектов в полях зрения, а врач, как правило, имеет возможность объективного контроля на всех этапах лечения [3].

Вместе с тем, если непосредственная цель лечения глаукомы — компенсация уровня ВГД — достигается у большинства больных, то конечная ее цель — стабилизация глаукоматозного процесса — обеспечивается значительно реже. Что это означает?

По данным литературы, выделяют несколько параметров офтальмотонуса, определяющих статус пациента. К числу таких характеристик принято относить среднестатистическую норму уровня ВГД, индивидуальное ВГД, толерантный/интолерантный и «целевой» уровни офтальмотонуса [1, 4-6].

Такое деление видится нам излишним, и это связано в первую очередь с отдельными формулировками определений, так как отчасти оно (деление) вносит сумятицу в умы клиницистов, и, конечно же, мало используется на практике.

**Среднестатистические значения** уровня ВГД ( $P_1$ ) находятся в диапазоне от 16 до 26 мм рт.ст. (10–21 мм рт.ст.,  $P_0$ ). Средняя величина офтальмотонуса ( $P_1$ ), присущая здоровым лицам (72% мужчин и 69,4% женщин), составляет  $19,9 \pm 0,03$  мм рт.ст., а вот дискуссия относительно значений крайних его показателей не прекращается [7, 8]. Вместе с тем внутри этой характеристики офтальмотонуса ( $P_1$ ) «прячутся» три его важнейшие составляющие: зона низкой (ниже 18 мм рт.ст.), средней (19–22 мм рт.ст.) и высокой норм (23–26 мм рт.ст.), которые в здоровой популяции составляют 21,3, 72,2 и 6,5% соответственно [7]. Позднее были представлены уточненные исследования зоны среднестатистических норм офтальмотонуса с учетом толщины роговицы в ее центральной зоне, а также результаты, основанные на глубоком анализе биомеханических показателей оболочек глаза [9].

Еще более неочевидна ситуация с **индивидуальной характеристикой офтальмотонуса**: современная трактовка определяет его как «уровень ВГД до развития у пациента глаукомы». При этом некоторые авторы соглашаются с тем, что «чаще всего у больных глаукомой эти данные неизвестны», а «внутриглазное давление, измеренное на парном глазу, который не пострадал от глаукомы, будет соответствовать индивидуальному его значению» [4]. Более того, определено, что индивидуальная норма рассматривается как показатель вариабельности офтальмотонуса у здоровых лиц по отношению к среднестатистической норме, и попытка связать эти значения с уровнем ВГД лиц с предполагаемым развитием заболевания не является, на наш взгляд, до конца корректной. Так, индивидуальные значения могут достигать выбросов до 10% от установленных среднестатистических показателей в 16–26 мм рт.ст. ( $P_1$ ) и определяются рядом специфических локальных и системных факторов, в целом не превышая обычно 5% от объема всей популяционной выборки [7].

По представлению профессора А.М. Водовозова, широкое распространение в отечественной профессиональной прессе получил термин «**толерантное давление**», подразумевающий «поддающуюся измерению величину ВГД, при которой начинают функционировать заторможенные избыточным давлением нервные волокна» [5]. Для определения толерантного уровня ВГД автором были предложены несколько актуальных на тот момент методов: кампиметрический, периметрический, визометрический и электрофизиологический. Автор дает понятию и другое определение — индивидуально

переносимое (толерантное) давление, что как раз и может являться частью разногласия в описанной выше трактовке терминов. В монографии А.М. Водовозова представлено определение и противоположной ситуации: офтальмотонус, который превышает толерантный уровень ВГД, назван **интолерантным**. Помимо самого термина, был предложен «индекс интолерантности», который в абсолютных значениях у больных с глаукомой не превышает 4 мм рт.ст. [10].

Несколько позже появился термин «**давление цели**», который достаточно быстро стал востребованным среди практикующих врачей. Европейское глаукомное общество определяет «давление цели» как «верхний предел офтальмотонуса, который обеспечивает достаточно медленную скорость прогрессирования заболевания, чтобы поддерживать качество жизни, связанное со зрением, с учетом ожидаемой продолжительности жизни пациента» [6]. Американская академия офтальмологии характеризует этот показатель как «диапазон значений уровня ВГД, достаточный для прекращения прогрессирования повреждений, вызванных повышенным офтальмотонусом». По определению, предложенному Всемирной глаукомной ассоциацией, «целевое давление» является «уровнем ВГД, при котором риск снижения качества жизни, связанного с нарушением зрения вследствие глаукомы, превышает риск лечения» [11]. Согласно ряду отечественных публикаций «давление цели» — это уровень ВГД, при котором возможно замедлить или остановить повреждение внутренних структур глазного яблока и распад зрительных функций [1].

Обратите внимание, что представленные выше терминологические трактовки разнятся по смыслу: в большинстве случаев речь идет о прекращении (замедлении) прогрессирования ГОН, в то время как часть руководств подчеркивает роль качества жизни, связанного со зрением.

Современные подходы к определению уровня «давления цели» основаны, как правило, на результатах крупномасштабных рандомизированных клинических исследований или данных расчетных формул. В первом случае ожидаемый результат выражается в абсолютных (мм рт.ст.) или относительных (процент снижения уровня ВГД от исходного) величинах.

Предлагаемые формулы для расчета «целевого давления» используют разнообразные характеристики патологического процесса или самого пациента [12]. В качестве примера можно привести формулу Н. Jampel:

$$\text{«Давление цели»} = (1 - [\text{исходный уровень ВГД} + \text{периметрический показатель}/100]) \times \text{исходный уровень ВГД},$$

где периметрический показатель — специальный индекс, характеризующий степень тяжести глаукомы.

Поскольку общепризнанного метода определения «давления цели» нет и мы не можем точно знать, был ли первоначально выбранный уровень офтальмotonуса адекватным для данного пациента, то должен идти его регулярный поиск и, возможно, пересмотр в процессе наблюдения за эффективностью применяемого лечения [1, 5].

На наш взгляд, два последних термина — «толерантный» и «целевой» уровни ВГД «пересекаются» на уровне понятий для клинической практики, так как, во-первых, оба характеризуют «значения уровня офтальмotonуса, не оказывающего повреждающего действия на слой нервных волокон сетчатки и диск зрительного нерва». Во-вторых, свидетельствуют о необходимости понижения уровня ВГД до определенных значений. Справедливости ради следует признать, что различия между этими двумя терминами лежат в плоскости получения доказательств необходимого уровня офтальмotonуса: «толерантный» уровень может быть рассчитан при помощи проб, а «целевой» — исключительно эмпирически.

Безусловным является отсутствие «универсального» показателя, и в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход с учетом многочисленных факторов. К ним относятся стадия глаукомы, исходный уровень ВГД до начала лечения, возраст и ожидаемая продолжительность жизни, темпы прогрессирования на протяжении определенного периода наблюдения, побочные эффекты лечения, предпочтения пациента и т.д.

Исследования в области изучения этих показателей многочисленны, но в большинстве своем разрознены и имеют существенные недостатки, так как не учитывают, например, факторы риска или продолжительность болезненности глаукомой у конкретного пациента. Вместе с тем полученные результаты, как правило, необоснованно переносятся с индивидуума на группу больных. Помимо этого, изучение данных показателей сталкивается с организационными трудностями, так как требует многочисленных и порой сложно выполнимых диагностических манипуляций.

Возвращаясь к двум другим принципам лечения глаукомы (**улучшение глазного кровотока и использование нейропротекторов**), следует заметить, что зарубежные коллеги констатируют наличие потенциала у подобных стратегий, но доказательная база, достаточная для использования их в рутинной клинической практике, еще не накоплена. Вместе с тем не стоит отрицать уже полученные подтверждения эффективности отдельных групп антиглаукомных гипотензивных инстилляционных препаратов. В работе A. Martinez и M. Sanchez было обнаружено, что добавление к базовой монотерапии бета-адреноблокаторами (тимолола мацеат 0,5%) местного ингибитора карбоангидразы

(дорзоламид 2%) приводит к качественному и количественному положительному изменению индекса резистентности в глазной артерии, центральной артерии сетчатки и коротких задних цилиарных артериях, что в конечном итоге стало одной из причин замедления прогрессирования заболевания у данной группы больных [13]. Среди пациентов, получавших комбинированную терапию, прогрессирование было отмечено в 17,5% случаев, в то время как при использовании монотерапии тимололом — в 40% ( $p=0,035$ ) в течение 4-летнего срока наблюдения. Нельзя не отметить, что в дизайне данной работы присутствует допущение: уровень ВГД у лиц, получавших комбинированную терапию, был также достоверно ниже, чем у больных на фоне монотерапии (1,1 мм рт.ст.,  $p<0,001$ ). Именно поэтому столь востребованное стало продолжение работы по изучению косвенного влияния на гемодинамику заднего полюса глаза двух комбинированных препаратов, включавших тимолол 0,5% в сочетании с дорзоламидом 2% либо бринзоламидом 1% на фоне 5-летнего наблюдения. Несмотря на сопоставимое понижение уровня ВГД на фоне лечения ( $p=0,981$ ), применение первой комбинации достоверно увеличило sistолический прирост пульсового объема, конечную диастолическую скорость и индекс резистентности в глазной артерии, центральной артерии сетчатки и коротких задних цилиарных артериях ( $p<0,001$ ). Установленные различия, по мнению авторов, объясняют более выраженную стабилизацию ГОН (оценивавшуюся по отсутствию отрицательной динамики периметрических показателей), которая была достигнута в 71,4 и 47% случаев соответственно [14].

В рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании, посвященном лечению глаукомы низкого давления (*Low-pressure Glaucoma Treatment Study, LoGST*), была показана значительно более выраженная сохранность периметрических показателей при использовании бримонидина в сравнении с тимололом при сопоставимом гипотензивном эффекте [15]. Это позволило говорить о доказанном нейропротекторном эффекте бримонидина в лечении ГОН.

Больше оптимизма присутствует в отечественных работах, где с позиций клинической медицины «нейропротекцию» определяют как «комплекс терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение и уменьшение, а в ряде случаев и на обратимость процессов гибели нейрональных клеток», и достаточно широко используют разные группы препаратов [25]. Вместе с тем все авторы соглашаются, что такое лечение эффективно только при условии достижения «давления цели» и должно применяться даже у больных с начальной стадией болезни.

## Современные представления о допустимых значениях офтальмотонуса у больных с глаукомой на фоне проводимого лечения и дискуссия в свете результатов проведенных исследований

Предлагаемые в настоящее время алгоритмы расчета «давления цели» не являются оптимальными, поэтому нередко в качестве неких «ориентиров» используются результаты крупномасштабных мультицентровых рандомизированных клинических исследований.

Значимые исследования в области допустимых значений офтальмотонуса, которые на фоне проводимого лечения не приводили бы к быстрым негативным морфофункциональным изменениям зрительного анализатора, по-прежнему немногочисленны. Этому способствует сама природа болезни и значительные затраты, с которыми сталкиваются организаторы таких работ, в силу необходимости проведения большого масштаба исследований и их продолжительности. В настоящее время наиболее цитируемыми являются 7 многоцентровых рандомизированных исследований, в которых приводятся убедительные доказательства эффективности лечения больных с глаукомой при снижении уровня ВГД с использованием тех или иных терапевтических, лазерных или хирургических методов лечения (табл. 1).

Исследование *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS) убедительно показало возможности снижения риска развития и прогрессирования глаукомы на фоне гипотензивного лечения. В качестве целевого показателя использовалось снижение ВГД до величины менее 24 мм рт.ст. и не менее чем на 20% от исходного, что было достигнуто у 87% больных. Это позволило более чем в 2 раза снизить риск развития глаукомы у лиц с офтальмогипертензией (ОГ) (4,4 против 9,5% в группе сравнения, не получавшей лечение) в течение 5-летнего периода наблюдения. В то же время развитие глаукомы у части больных, несмотря на проводимую терапию, позволяет говорить о недостаточном уровне снижения ВГД, либо о наличии ВГД-независимых факторов риска заболевания [17].

Целью исследования *European Glaucoma Prevention Study* (EGPS) было изучение эффективности снижения ВГД у лиц с ОГ в предупреждении возникновения глаукомы. Понижение уровня ВГД при использовании 2% дорзоламида составило 15% через 6 месяцев от начала лечения и 22% через 5 лет. Исследование EGPS потерпело неудачу в попытке установить значимые различия в снижении риска возникновения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУТ) у лиц с ОГ, так как не только у лиц, получавших медикаментозное лечение, но и в группе «плацебо» было отмечено статистически значимое и последовательное снижение уровня ВГД [18].

Роль понижения уровня ВГД при глаукоме была убедительно показана в исследовании *Early Manifest Glaucoma Trial* (EMGT). EMGT представляет собой рандомизированное проспективное исследование, основной целью которого явилась оценка эффективности снижения офтальмотонуса при начальной, не леченной ранее глаукоме. Основным результатом исследования следует считать полученные количественные характеристики положительного эффекта снижения уровня ВГД у пациентов с ПОУТ, глаукомой нормального давления (ГНД) и псевдоэксфолиативной глаукомой (ПЭГ). В частности, было установлено, что при снижении уровня ВГД на 25% от исходного (среднее значение которого до лечения составило 20,6 мм рт.ст.) на фоне использования селективных бета-адреноблокаторов и/или лазерной трабекулопластики риск прогрессирования глаукомы уменьшается почти на 50%. При этом риск прогрессирования уменьшается на 10% на каждый 1 мм рт.ст. понижения офтальмотонуса [19]. Риск прогрессирования уменьшается при более низком исходном значении ВГД и более значимом начальном снижении офтальмотонуса на фоне стартовой терапии [20].

В исследовании *Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study* (CIGTS) была произведена сравнительная оценка эффективности хирургического лечения и медикаментозной терапии глаукомы [21]. Хирургическое вмешательство давало более выраженный гипотензивный эффект: после трабекулэктомии уровень ВГД понизился на 48% (средний уровень офтальмотонуса составил 14-15 мм рт.ст.,  $P_0$ ), а на фоне лекарственной терапии — на 35% (средний уровень офтальмотонуса — 17-18 мм рт.ст.). На протяжении нескольких лет скорость прогрессирования глаукомы в обеих группах оставалась низкой, и через 8 лет наблюдения прогрессирование заболевания имело место в 21% случаев после трабекулэктомии и в 25% случаев в группе, получавшей медикаментозное лечение. После поправки на исходные факторы риска выяснилось, что в группе медикаментозной терапии выраженные колебания уровня ВГД были ассоциированы с заметным ухудшением периметрического индекса MD (mean deviation) при сроках наблюдения от 3 до 9 лет. Результаты, полученные в исследовании CIGTS, поднимают важные вопросы о целесообразности достижения более низких показателей офтальмотонуса. Дополнительное понижение уровня ВГД (на 2-3 мм рт.ст.) в «хирургической» группе не привело к существенному изменению доли лиц с прогрессированием заболевания. Это означает (кстати, вопреки данным, полученным в рамках исследования EMGT), что риск развития глаукомы нелинейно связан со степенью снижения уровня офтальмотонуса.

У пациентов с «продвинутыми» стадиями болезни на этапе первичной диагностики более выраженное снижение ВГД привело к уменьшению темпов

**Таблица 1. Результаты многоцентровых клинических исследований, демонстрирующих влияние уровня ВГД на прогрессирование глаукомы**

**Table 1. Summary of multicenter clinical trials demonstrating the effects of IOP on glaucoma progression**

Клиническое исследование <i>Clinical Study</i>	Продолжительность наблюдения, годы <i>Duration, years</i>	Объем выборки, n <i>Sample size, n</i>	Метод лечения <i>Method of treatment</i>
OHTS*	5 лет	1636	Медикаментозное лечение vs наблюдение <i>Medical treatment vs follow-up</i>
EGPS	5 лет	1081	Медикаментозное лечение (дорзоламид) vs плацебо <i>Medical treatment (dorzolamide) vs placebo</i>
EMGT	6 лет	255	Лазерная трабекулопластика + селективный бета-адреноблокатор vs наблюдение <i>Laser trabeculoplasty + selective beta-blocker vs follow-up</i>
CIGTS	8 лет	607	Медикаментозное лечение vs хирургия <i>Medical treatment vs surgery</i>
AGIS	6 лет	591	Различные сочетания лазерного и хирургического лечения (см. в тексте) <i>Various combinations of laser and surgical treatment (see text)</i>
CNTGS	8 лет	145	Медикаментозное/лазерное лечение vs наблюдение <i>Medical/laser treatment vs follow-up</i>
TVT	5 лет	212	Трабекулэктомия vs имплантация дренажа Baerveldt <i>Trabeculectomy vs Baerveldt drainage implantation</i>

**Примечание:** \* — расшифровка сокращений в тексте ниже.

**Note:** \* — for abbreviations, see text below.

и частоты прогрессирования заболевания [22]. У данной группы лиц хирургическое лечение оказалось более эффективным. Возможно, это связано с влиянием и на другие характеристики офтальмогонуса (уменьшение амплитуды суточных колебаний, снижение пиковых значений уровня ВГД и др.). Важность этих факторов подтверждается анализом результатов исследования EMGT при сравнении пациентов, имеющих ПОУГ и ПЭГ. Риск перехода из ОГ в глаукому в группе с ПЭГ был в 2 раза выше (57,1 против 27,6%), несмотря на сопоставимые исходные уровни офтальмогонуса.

Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) представляет собой многоцентровое рандомизированное исследование, проводившееся среди пациентов с развитой стадией ПОУГ, у которых уровень ВГД на фоне максимально переносимой медикаментозной терапии оставался повышенным. Для участия в исследовании был отобран 591 человек (789 глаз), которых после рандомизации распределили на две группы со следующими алгоритмами лечения: 1) аргонлазерная трабекулопластика, которая при необходимости дополнялась трабекулэктомией и повторной трабекулэктомией; 2) трабекулэктомия, затем при необходимости — аргонлазерная трабекулопластика и повторная трабекулэктомия.

Анализ данных наблюдения за пациентами на протяжении 6 лет свидетельствует о том, что на глазах с уровнем ВГД ( $P_0$ ) более 17,5 мм рт.ст. в первые

три контрольных визита с 6-месячными интервалами сужение полей зрения происходило гораздо быстрее, чем на глазах с уровнем ВГД менее 14 мм рт.ст. При уровне ВГД менее 18 мм рт.ст. на всех сроках наблюдения отмечалась стабилизация глаукомного процесса (оцененная по индексу MD). И напротив, периодическое повышение ВГД выше 18 мм рт.ст. сопровождалось прогрессирующими изменениями заболевания [23].

Таким образом, результаты этих крупных клинических исследований указывают на устойчивую корреляцию между снижением исходного ВГД и прогрессией глаукомы.

Post-hoc анализ результатов AGIS, показал, что у пациентов без прогрессирования средний уровень ВГД составлял 12,3 мм рт.ст. и позволил авторам предложить именно этот уровень офтальмогонуса как гарантию замедления/прекращения прогрессирования глаукомы у большинства больных. Характеристиками давления цели в научной литературе традиционно являются пороговые значения офтальмогонуса и процентное снижение уровня ВГД от исходного. Однако, несмотря на выводы, сделанные в рамках AGIS, концепция порогового уровня ВГД имеет недостаточную доказательную базу. Участники AGIS были рандомизированы по протоколу лечения, а не по целевому давлению. Кроме того, у части пациентов с отсутствием прогрессирования глаукомы давление было выше 12,3 мм рт.ст.

Целью исследования *Collaborative Normal Tension Glaucoma Study* (CNTGS) была оценка влияния снижения ВГД на прогрессирование заболевания у пациентов с ГНД. Медикаментозно или хирургически удалось добиться снижения ВГД на 30% от исходного примерно у четверти пациентов. Подобный результат позволил минимизировать риск прогрессирования глаукомы до 12% в сравнении с 35% у лиц, которым не проводилось лечение, на сроке наблюдения 5 лет. Снижение уровня ВГД при ГНД позволяет отсрочить прогрессирование глаукомного процесса на 3 года.

Вопросы эффективного снижения ВГД для достижения стабилизации глаукомного процесса поднимались в исследовании *Tube Versus Trabeculectomy* (TVT), сравнившем результаты хирургии с использованием дренажных устройств (Baerveldt-350) и классической трабекулэктомии. Спустя 5 лет наблюдения дренажная хирургия сопровождалась меньшей частотой декомпенсации офтальмotonуса и низкой частотой осложнений в ранее оперированных глазах. В то же время трабекулэктомия позволила добиться более низких средних значений офтальмotonуса ( $12,6 \pm 5,9$  против  $14,4 \pm 6,9$  мм рт.ст.), хотя и не достигавших статистически значимой разницы [24].

Опубликовано аналогичное исследование, сравнившее трабекулэктомию и имплантацию клапана Ahmed, где использовались более строгие критерии оценки эффективности (ВГД не более 18 мм рт.ст. ( $P_0$ ) и его снижение от исходного не менее чем на 20%). В случаях, когда требовалось более значительное снижение ВГД, трабекулэктомия на 5-летнем сроке наблюдения показала лучший эффект [25].

Среди основных выводов, которые были сделаны в рамках приведенных выше исследований, один заслуживает дополнительного внимания: понижение уровня ВГД на 20% от исходного приводит к «отсрочке» возникновения глаукомных изменений в среднем на 18 месяцев [26]. Обращаем внимание, что речь в данной работе идет лишь о пациентах с ОГ, что подразумевает необходимость более значительного снижения офтальмotonуса у больных с диагностированной глаукомой. С другой стороны, учитывая обобщенный опыт зарубежных коллег, следует признать, что отчасти спокойными врач и больной глаукомой (безотносительно стадии заболевания) могут себя чувствовать при уровне ВГД ( $P_t$ ) менее 20 мм рт.ст. [27].

Популярна стратегия определения «давления цели», основанная на процентном снижении офтальмotonуса от исходного. В литературе фигурируют «ожидаемые» значения 20-40% и более, которые зависят от степени исходного повреждения и ряда других факторов, таких как возраст пациента, семейный анамнез, ожидаемая продолжительность жизни и наличие псевдоэксфолиаций.

Использование понятия «целевого» уровня ВГД широко распространено в различных глаукомных руководствах во всем мире. Так, в рекомендациях глаукоматологов Юго-Восточной Азии предлагается снижать ВГД на 20 или 30% в зависимости от риска прогрессирования, что, в свою очередь, определяется факторами, включающими исходный уровень офтальмotonуса и стадию глаукомы [28]. В Европейском руководстве термин «давление цели» активно обсуждается, но конкретных рекомендаций по его расчету не предлагается. При этом подчеркивается важность индивидуализированного целевого ВГД и постоянная необходимость его оценки [6]. Аналогичную позицию занимают авторы руководства из Американской академии офтальмологии. В этом документе как ориентир упоминается 25% снижение ВГД от базового уровня с предостережением о том, что в некоторых ситуациях могут потребоваться еще более низкие значения офтальмotonуса, а при определенных обстоятельствах возможно, напротив, менее агрессивное снижение уровня ВГД.

В консенсусном заявлении Всемирной глаукомной ассоциации о значениях офтальмotonуса содержится анализ использования «целевого давления». Декларируется, что в настоящее время этот показатель не может быть определен с какой-либо достоверностью у конкретного пациента, не существует утвержденного алгоритма для его установления, однако это не отрицает его применения в клинической практике [11]. И действительно, литературные данные свидетельствуют о том, что определение давления цели широко распространено среди офтальмологов. Анализ более 11 тысяч историй болезни глаукомных пациентов, находившихся под наблюдением 972 французских офтальмологов, показал, что понятие «целевого давления» в стратегии лечения больных применялось в 68,7% случаев. В качестве критериев его достижения использовался диапазон ВГД 15-17 мм рт.ст. или процентное снижение офтальмotonуса в соответствии с информацией из Европейского глаукомного руководства [29]. В аналогичном исследовании немецких офтальмологов «целевое давление» было определено у 95,5% пациентов, при этом у 81,0% отмечались сложности при его достижении [30].

Полагаясь на выводы перечисленных выше работ, а также принимая во внимание, что в подавляющем большинстве случаев индивидуальный подсчет показателей уровня «целевого давления» затруднен по вполне объективным причинам, Российским глаукомным обществом (РГО) была представлена схема, в которой указаны ориентировочные оптимальные характеристики верхней границы офтальмotonуса больных с разными стадиями глаукомы и необходимая степень понижения от исходного уровня на фоне проводимого лечения (табл. 2).

**Таблица 2. Оптимальные характеристики верхней границы ВГД больных с разными стадиями глаукомы и необходимая степень понижения от исходного уровня на фоне проводимого лечения (РГО, 2015)**

**Table 2. Optimal characteristics of the IOP upper level in patients with different stages of glaucoma and the necessary degree of its reduction from the baseline in treated eyes (Russian Glaucoma Society, 2015)**

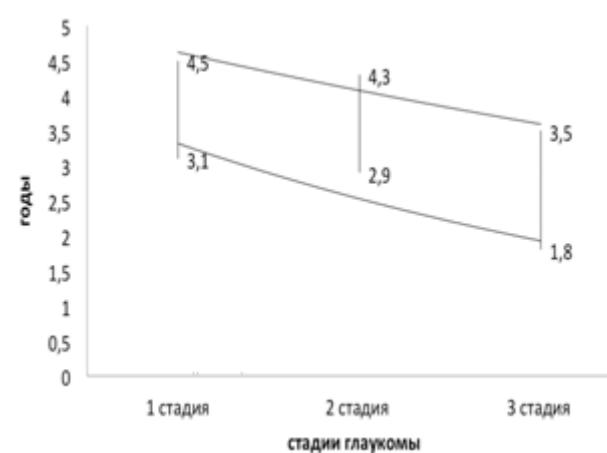
Стадии глаукомы <i>Glaucoma stages</i>	Степень понижения ВГД, % <i>IOP reduction from baseline, %</i>	Рекомендуемый уровень ВГД на фоне лечения, мм рт.ст. <i>Recommended IOP level in treated eyes, mmHg</i>
Начальная / Mild	20	22-24
Развитая / Moderate	≥30	19-21
Далеко зашедшая / Advanced	35-40	16-18

Таким образом, говоря о допустимых уровнях офтальмotonуса на фоне проводимой терапии, следует признать отсутствие универсальных механизмов его определения у всего пула глаукомных больных. Очевидна необходимость индивидуального подхода, однако недостаточный уровень доказательной базы в части вклада отдельных факторов в формирование «давления цели» и несомненные сложности персонализации сопутствующих факторов риска не позволяют в настоящее время оперировать конкретными числовыми значениями у отдельно взятого пациента. Это заставляет нас ориентироваться на диапазоны допустимых величин и примерные показатели офтальмotonуса, определенные по результатам крупномасштабных клинических исследований.

### Отдельные результаты клинико-эпидемиологических многоцентровых исследований, посвященных состоянию уровня офтальмotonуса на старте и в процессе лечения в зависимости от стадии глаукомы

Современная клиническая эпидемиология — это наука, позволяющая осуществлять прогнозирование для каждого конкретного пациента на основании изучения клинического течения болезни в аналогичных случаях с использованием строгих научных методов изучения групп больных для обеспечения точности прогнозов [31]. Только мероприятия, способные соединить систематичность наблюдений, массовость охвата ими населения с достаточной квалификацией и обстановки осмотра могут дать достоверные сведения о распространенности и закономерностях распространения глаукомы и тем самым открыть новые пути и средства борьбы с ней.

Немаловажным аспектом выбранной стратегии лечения выступает показатель вероятной продолжительности жизни пациентов с глаукомой. Ранее было определено, что средняя ожидаемая продолжительность жизни состоящих на диспансерном учете больных ПОУГ ( $n=573$ ) составляет



**Рис. 1. Сроки стабилизации глаукомного процесса на фоне проводимого лечения и в зависимости от стадии заболевания (суммированные данные многоцентровых исследований в России, других странах СНГ и Грузии за период 2005-2017 гг.)**

**Fig. 1. Time of glaucoma stabilization in treated patients depending on glaucoma stage (Summary of multicenter clinical studies in Russia, other CIS countries and Georgia, 2005-2017 yrs.)**

$12,0 \pm 0,8$  года [32]. Похожие результаты представлены и исследователями из Всемирной глаукомной ассоциации. В этой связи также следует обратить внимание на сам показатель возраста пациентов, при котором впервые обнаруживается заболевание (табл. 3).

Из приведенных в таблице данных становится понятно, что глаукома в основном диагностируется в диапазоне от 60 до 65 лет, независимо от стадии болезни.

Следует признать, что существующие возможности медикаментозной терапии позволяют проводить эффективное лечение на протяжении интервала от трети до почти половины продолжительности жизни этой группы больных. Установленные результаты продолжительности жизни могут быть косвенно связаны и со сроками стабилизации глаукомного процесса (рис. 1). Ранее было определено, что

**Таблица 3. Возраст пациентов с глаукомой на момент обнаружения у них заболевания, в зависимости от стадии заболевания, n=2998, годы**

**Table 3. Age of glaucoma patients at the time they were diagnosed, depending on glaucoma stage, n=2998, years**

Год клинического исследования Clinical study, years	Стадии глаукомы Glaucoma stages			Ссылки References
	начальная <i>mild</i>	развитая <i>moderate</i>	далеко зашедшая <i>advanced</i>	
2013	нд	60 (56; 74)	нд/nd	[33]
2014	62 (58; 67)	60 (58; 65)	63 (59; 68)	[34]
2015	64 (59; 69)	нд/nd	нд/nd	[35]
2015	66 (61; 71)	нд/nd	нд/nd	[36]
2015	нд/nd	64 (60; 70)	нд/nd	[37]
2016	64 (57; 70)	62 (57; 70)	64,5 (61; 71)	[38]
2017	64 (57; 69)	62 (57; 69)	64 (61; 68)	[39]
2017	63 (19; 22)	нд/nd	нд/nd	[40]
2018	64 (59; 68)	65 (61; 72)	63 (58; 69)	[41]

**Примечание:** нд — не изучалось.

**Note:** nd — no data.

**Таблица 4. Уровни офтальмотонуса ( $P_t$ ), диагностированные на старте лечения у больных с разными стадиями заболевания, n=2998, мм рт.ст.**

**Table 4. Initial IOP level in patients with different stages of glaucoma, n=2998, mmHg**

Год клинического исследования Clinical study, years	Стадии глаукомы Glaucoma stages			Ссылки References
	начальная <i>mild</i>	развитая <i>moderate</i>	далеко зашедшая <i>advanced</i>	
2013	нд/nd	27 (24; 29)	нд/nd	[33]
2014	27 (26; 28)	28 (25; 29)	30 (28,5; 32)	[34]
2015	26 (24; 29)	27 (25; 29)	32 (28; 35)	[35]
2015	нд/nd	28 (25; 31)	нд/nd	[37]
2016	27 (24; 29)	29 (26; 32)	32 (29; 35)	[38]
2017	27 (25; 29)	28 (26; 30)	30 (28; 34)	[39]
2017	26 (23; 28)	нд/nd	нд/nd	[40]
2018	25 (24; 27)	30 (26; 32)	30 (28; 37)	[41]

**Примечание:** нд — не изучалось.

**Note:** nd — no data.

стабилизация ГОН находится во временном интервале от 2,2 до 3,2 года, а в большинстве случаев переход из стадии в стадию происходит в период от 1,8 до 4,5 лет [42-44].

В настоящее время выбор рациональной тактики лечения больных с глаукомой базируется на основах доказательности и уже апробированных алгоритмах лечения. В действительности же в большинстве случаев клиницисты действуют согласно собственному опыту при достаточном количестве ограничений и допущений. Например, следует обсудить вопрос о выборе стартового режима

лечения с учетом исходного уровня ВГД. В табл. 4 представлены исходные значения ВГД, выявленные при обнаружении глаукомы различных стадий.

Анализ полученных данных подтверждает, что значения уровня ВГД на момент обнаружения глаукомы у больных с начальной стадией отличается от данных больных с продвинутыми состояниями. Отчасти это можно объяснить ориентирами в диагностике: начальную стадию заболевания определяют не только по морфофункциональным изменениям, но и по изменению офтальмотонуса, и поэтому любой обнаруженный уровень ВГД,

**Таблица 5. Показатели офтальмотонуса ( $P_t$ ) на фоне проводимого лечения, в зависимости от стадии заболевания,  $n=2998$ , мм рт.ст.**

**Table 5. IOP level in treated patients with different stages of glaucoma,  $n=2998$ , mmHg**

Год клинического исследования <i>Clinical study, years</i>	Стадии глаукомы <i>Glaucoma stages</i>			Ссылки <i>References</i>
	начальная <i>mild</i>	развитая <i>moderate</i>	далеко зашедшая <i>advanced</i>	
2013	нд/nd	20 (18; 23)	нд	[33]
2014	20 (18; 22)	22 (19; 23)	19,5 (18,5; 21)	[34]
2015	нд/nd	20 (19; 21)	19,5 (18; 22)	[35]
2015	нд/nd	20 (19; 21)	21 (19; 23)	[36]
2015	нд/nd	20 (17; 22)	нд/nd	[37]
2016	19 (17; 21)	19 (17; 20)	19 (17; 22)	[38]
2017	20 (19; 22)	20 (18; 22)	20 (18; 22)	[39]
2017	20 (19; 22)	нд/nd	нд/nd	[40]
2018	19 (17; 21)	19 (17; 20)	19,5 (18; 21,5)	[41]

**Примечание:** нд — не изучалось.

**Note:** nd — no data.

превышающий рекомендованные классификационные значения, автоматически становится «патологическим». С другой стороны, уже доказано, что от стадии к стадии изменяется и уровень ретенции, что также объясняет обнаруженные исходные значения офтальмотонуса. Но значит ли это, что «стартовый» режим лечения должен быть разным?

Роль исходных значений показателей офтальмотонуса становится очевидной также и вследствие большого числа работ, доказывающих прямую взаимосвязь между его повышенным уровнем и прогрессированием заболевания [45]. Так, ранее было ретроспективно установлено, что поле зрения у пациентов с глаукомой на фоне постоянно повышенного уровня ВГД до 35 мм рт.ст. (без адекватного лечения) изменяется через 2-4 года. Еще столько же времени длится период от начала изменений до полной слепоты. Если офтальмотонус держится на уровне менее 35 мм рт.ст. с отдельными подскоками, то снижение зрительных функций отмечается через 5-8 лет [2]. В другой работе было доказано, что начальные признаки экскавации обнаруживаются при декомпенсированной глаукоме (уровень ВГД выше 33 мм рт.ст.) в первые 2 года наблюдения, а полная экскавация — еще через 2 года; при субкомпенсированной — в период от 2 до 7 лет (полная экскавация — через 3-8 лет); у части больных с компенсированной глаукомой — через 4-12 лет (полная экскавация — через 4-24 года) [46].

Клинико-эпидемиологические многоцентровые исследования, выполненные в России и других странах СНГ за период с 2013 по 2017 гг., определили характеристики офтальмотонуса на фоне про-

водимого лечения, которые, как оказалось, имели некоторые особенности в зависимости от стадии заболевания (табл. 5).

Комментируя эти результаты, стоит признать, что несмотря на явно завышенные показатели границ офтальмотонуса для больных с начальной стадией глаукомы, при которых клиницисты имеют время для изменения тактики лечения, в подавляющем большинстве случаев нам удается понизить уровень ВГД до так называемых приемлемых значений. При этом снижение ВГД происходит на 24-26% от исходного уровня. Борьба с развитой стадией глаукомы, по всей видимости, связана с непрерывной попыткой достижения компромисса между абсолютными и относительными значениями. Казалось бы, «коридор» оптимальных границ полностью соответствует рекомендациям РГО: большинство достигнутых показателей находятся в диапазоне от 19 до 20 мм рт.ст., однако в относительных значениях этот диапазон лишь незначительно перекрывает рекомендации: понижение от исходного составило 26-31%, с тенденцией в более высокую зону. Еще более иллюзорной выглядит ситуация с понижением офтальмотонуса у больных с далеко зашедшей глаукомой: средние значения всех исследований превышают предполагаемый коридор 16-18 мм рт.ст., а относительное понижение уровня ВГД составляет лишь 29-35%.

Из этого также следует, что при выборе стартовой терапии в зависимости от стадии болезни мы осознанно ориентируемся на более значительное понижение уровня офтальмотонуса у больных с продвинутыми стадиями болезни, и инструменты для такой стратегии у нас есть.

## Доказанные возможности гипотензивной эффективности разных групп антиглаукомных инстилляционных препаратов и их комбинаций

Публикации о доказанной гипотензивной эффективности разных групп антиглаукомных препаратов и их комбинаций суммированы в презентациях, отдельных обзорах и глаукомных путеводителях. Учитывая востребованность таких работ, мы посчитали необходимым процитировать совокупные результаты этих исследований и привести собственные комментарии по этому поводу (табл. 6, 7).

Как уже обсуждалось, понижение ВГД на 20% от исходного уровня является лишь временным сдерживающим фактором прогрессирования заболевания. Анализ данных, представленных в табл. 6, предопределяет необходимость старта лечения с назначения аналогов простагландинов/простамидов как наиболее стабильной группы с точки зрения понижения офтальмотонуса. Действительно, в настоящее время принято считать, что основной целью патогенетически ориентированной терапии глаукомы является не снижение продукции влаги, а улучшение ее оттока. Возможности оттока вследствие спазма цилиарной мышцы, по существу, исчерпаны. Появление новых препаратов, снижающих продукцию водянистой влаги, может сопровождаться наличием нежелательных явлений, в частности возникновением и прогрессированием катаракты, появлением эндотелиальной кератопатии и ухудшением состояния трабекулярного фильтра [52].

Также очевидна и необходимость поочередного или комбинированного использования разных лекарственных препаратов, что не только усиливает гипотензивный эффект, но и уменьшает неблагоприятное действие препаратов на гидродинамику глаза [2]. В этой связи стоит упомянуть о принципах аддитивной терапии, которая применяется повсеместно, но в меньшей степени базируется на использовании научно обоснованных подходов.

Первый назначенный препарат (схема, режим) должен быть наиболее эффективным. Конечно, такое предпочтение может быть интуитивным, но в то же время следует «держать в голове» уже имеющиеся результаты своего собственного опыта применения разных классов антиглаукомных лекарственных препаратов. Понятным примером такого выбора может быть иллюстрация из исследования M.G. Bucci, в котором пациентам ( $n=128$ ), ранее получавшим бета-адреноблокатор (тимолол 0,5%), на фоне нарастающих явлений нарушения толерантности к препарату, проявлявшемся в субкомпенсации уровня ВГД до 21,8 мм рт.ст. ( $P_0$ ), скорректировали терапию. В одном случае к стартоному лечению был добавлен латанопрост 0,005%, в другом — простагландин был использован в виде монотерапии. В finale исследования оказалось,

что уровень ВГД был понижен на  $6,1 \pm 0,3$  мм рт.ст. (-28%) и  $5,5 \pm 0,3$  мм рт.ст. (-25%) соответственно ( $p > 0,5$ ). Следует признать, что используемый ранее тимолол был уже неэффективен у пациентов, и единственным правильным решением была его отмена и назначение аналогов простагландинов, а не замена на комбинированную терапию [53].

Не секрет, что назначенное однажды лечение продолжается до тех пор, пока врач не начинает испытывать тревогу вследствие увеличивающегося уровня ВГД, которое не «укладывается в рамки» (недостаточно для достижения «целевого давления») его понимания о стабилизации глаукомного процесса [1]. В настоящее время все еще нет четких критериев того, насколько тот или иной уровень ВГД соответствует достаточной стабилизации оптикопатии. Очевидно, что главным ориентиром, учитывая специфическую возможность рутинной практики, все же являются тонометрические показатели. Оставим за рамками обсуждения явную декомпенсацию офтальмотонуса, когда решение о смене тактики лечения лежит на поверхности. В большинстве случаев даже понятные количественные показатели являются камнем преткновения при определении и смене тактики лечения. Уровень ВГД, при всей его «стабильности» у здоровых лиц, подвержен значительным колебаниям в популяции больных глаукомой. В этой связи повышение на 1-3 мм рт.ст. между визитами может пройти незаметно как для лечащего врача, так и для пациента.

Наиболее подробно клинические значения уровня ВГД с уровнем «давления цели» и целесообразностью смены лечения были сопоставлены коллективом авторов из НИИ ГБ РАН [54]. Авторы предложили новые понятия «оптимальный уровень» и «буферный диапазон», значения которых были переведены в абсолютные и относительные показатели. Было установлено, что ГОН прогрессирует быстро в случае, если обнаруженные показатели офтальмотонуса превышают толерантные значения на  $4,25 \pm 0,2$  мм рт.ст. Помимо этого, была представлена градация относительных значений уровня ВГД, при превышении которых глаукома прогрессирует с разной скоростью, так называемые буферные зоны офтальмотонуса. При слабом превышении толерантных границ офтальмотонуса ( $\approx 15\%$ ) вероятность прогрессирования низкая, при умеренном (16%-25%) — средняя, а при выраженным ( $> 25\%$ ) — высокая. Наши собственные исследования, проведенные у больных с начальной глаукомой, показали, что заболевание быстро прогрессирует ( $\geq 2$  дБ/год), если «средневзвешенный» уровень ВГД на фоне проводимого лечения находится на пороге 23 мм рт.ст. [40].

Собственно, это и есть второй принцип аддитивной терапии: нельзя подменять необходимость использования такой терапии целесообразностью замены лекарственного средства из другой группы,

**Таблица 6. Степень понижения уровня офтальмотонуса для разных групп/классов антиглаукомных препаратов, %**

**Table 6. IOP reduction for different classes of antiglaucoma medicines, %**

Наименования групп/классов антиглаукомных препаратов <i>Classes of antiglaucoma medicines</i>	Степень понижения уровня ВГД (диапазон), от исходного (min/max), % <i>IOP reduction from baseline (min/max), %</i>	Литература <i>Referenses</i>
β-адреноблокаторы (неселективные) <i>Non-selective beta-blockers</i>	20-30	[1, 6, 47-49]
β-адреноблокаторы (бетаксолол) <i>Beta-blockers (betaxolol)</i>	15-20	[1, 6, 47-49]
Селективные симпатомиметики (исключая апраклонидин <sup>1)</sup> <i>Selective sympathomimetics (excluding Apraclonidine<sup>1)</sup></i>	18-25	[1, 6, 47-49]
Селективные симпатомиметики (апраклонидин) <i>Selective sympathomimetics (Apraclonidine)</i>	15-35	[1, 6, 47-49]
Неселективные симпатомиметики <i>Non-selective sympathomimetics</i>	15-20	[1, 6, 47-49]
Простагландины (простаноиды, гипотензивные липиды и их производные, например, латанопрост буноид <sup>1)</sup> (исключая декосоноиды) <i>Prostaglandins (prostanoids, hypotensive lipids, derivatives, such as latanoprost bunod<sup>1)</sup> (excluding unoproston)</i>	25-35	[1, 6, 47-50]
Простагландины (декосоноиды <sup>1)</sup> <i>Prostaglandins (unoproston<sup>1)</sup></i>	15-20	[1, 6, 47-49]
Ингибиторы карбоангидразы (местные) <i>Carbonic anhydrase inhibitors (local)</i>	15-20	[1, 6, 47-49]
Ингибиторы карбоангидразы (для перорального применения) <i>Carbonic anhydrase inhibitors (peroral)</i>	20-40	[1, 6, 47-49]
M-холиномиметики <i>M-cholinomimetics</i>	17-25	[1, 6, 47-49]
Ингибиторы Rho-киназы (эффекторный белок <sup>1)</sup> <i>Rho-kinase inhibitors (effector protein<sup>1)</sup></i>	22-28	[51]
Агонисты рецепторов аденоцина (эндогенный нуклеозид) <i>Adenosine receptor agonist (endogenous nucleoside)</i>	экспериментальные разработки (по состоянию на конец 2017 г.) <i>experimental studies (by the end of 2017)</i>	[51]
Доноры оксида озона (аллотропная модификация кислорода) <i>Ozon oxide donors (allotropic oxygen)</i>	экспериментальные разработки (по состоянию на конец 2017 г.) <i>experimental studies (by the end of 2017)</i>	[51]
Ингибиторы полимеризации актина (глобулярный белок) <i>Actin polymerization inhibitor (globular protein)</i>	экспериментальные разработки (по состоянию на конец 2017 г.) <i>experimental studies (by the end of 2017)</i>	[51]

**Примечание:** <sup>1</sup> – не используется в России.

**Note:** <sup>1</sup> – not used in Russia.

вследствие полной неэффективности первого или по причине развития (прогнозирования или прогрессирования) местных/системных побочных эффектов. Изменение схемы лечения с привлечением дополнительного(ых) препарата(ов) должно быть использовано, когда установлено достоверно значимое понижение уровня ВГД по отношению к базовым значениям, но все же не достигнуты так называемые целевые значения офтальмotonуса.

Помимо этого, изменение режима требует обязательного неоднократного измерения уровня ВГД для

подтверждения значений офтальмotonуса и сравнения данных парных глаз. При этом следует помнить, что период наблюдения за эффективностью назначенного лечения при выборе дополнительной терапии варьирует от 3 до 6 недель, исключая случаи полной резистентности [1, 6].

При использовании аддитивной терапии не следует применять лекарственные средства, относящиеся к одной фармакологической группе. Другой (второй, третий...) дополнительные препарат(ы) должен(ы) иметь иной механизм действия.

**Таблица 7. Характеристика комбинированных антиглаукомных препаратов (фиксированных комбинаций)**  
**Table 7. Characteristics of antiglaucoma medicines (fixed combinations)**

Наименование <i>Name</i>	Компоненты фиксированной комбинации <i>Components of fixed combination</i>	Режим назначений <i>Dosage</i>	Гипотензивный эффект <i>Hypotensive efficacy</i>	Литература <i>Referenses</i>
Фотил/Пилотимол Fotil/Pilotimol	пилокарпин/ pilocarpin 2%	тимолол/ timolol 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут 1 drop b.i.d	25-30% [1, 6, 47-49]
Фотил-форте/ Fotil forte	пилокарпин/ pilocarpin 4%	тимолол/ timolol 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут 1 drop b.i.d	25-30% [1, 6, 47-49]
Косопт/Дорзопт+ Cosopt/Dorzopt+	дорзоламид/ dorzolamide 2%	тимолол/ timolol 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут 1 drop b.i.d	29-35% [1, 6, 47-49]
Азарга/Azarga	бринзоламид/ brinzolamide 1%	тимолол/ timolol 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут 1 drop b.i.d	28-35% [1, 6, 47-49]
Ксалаком/ Дуопрост Xalacom/Duoprost	латанопрост/ latanoprost 0,005%	тимолол/ timolol 0,5%	по 1 капле 1 раз/сут 1 drop once daily	25-34% [1, 6, 47-49]
Дуотрав/Duotrav	травопрост/ travoprost 0,004%	тимолол/ timolol 0,5%	по 1 капле 1 раз/сут 1 drop once daily	27-34% [1, 6, 47-49]
Ганфорт/Ganfort	биматопрост/ bimatoprost 0,03%	тимолол/ timolol 0,5%	по 1 капле 1 раз/сут 1 drop once daily	27-34% [1, 6, 47-49]
Проксофелин/ Proxophelin	проксадолол/ proxodololum 1%	клофелин/ clophelin 0,25%	по 1 капле 2-3 раза/сут 1 drop b.i.d. or t.i.d.	≈25% [1, 6, 47-49]
Проксокарпин/ Proxocarpin	проксадолол/ proxodololum 1%	пилокарпин/ pilocarpine 1%	по 1 капле 2-3 раза/сут 1 drop b.i.d. or t.i.d.	≈25% [1, 6, 47-49]
Комбиган/ Combigan	бримонидин/ brimonidine 0,2%	тимолол/ timolol 0,5%	по 1 капле 2 раза/сут 1 drop b.i.d. or t.i.d.	22-25% [1, 6, 47-49]
Симбринза/ Simbrinza	бринзоламид/ brinzolamide 1%	бримонидин/ brimonidine 0,2%	по 1 капле 2 раза/сут 1 drop b.i.d.	23-37% [56]
Таптиком	тафлупрост/ tafluprost 0,0015%	тимолол/ timolol 0,5%	по 1 капле 1 раз/сут 1 drop once daily	30-35% [57]
Roclatan <sup>1</sup>	латанопрост/ latanoprost 0,005%	netarsudil 0,02%	по 1 капле 1 раз/сут 1 drop once daily	25-34% [58]
Krytantek Ofteno <sup>1</sup>	дорзоламид/ dorzolamide 2%	тимолол/timolol 0,5% и бримонидин/ brimonidine 0,2%	по 1 капле 2 раза/сут 1 drop b.i.d.	27-35% [59]
Tripligan <sup>1</sup>	биматопрост/ bimatoprost 0,03%	тимолол/timolol 0,5% и бримонидин/ brimonidine 0,2%	по 1 капле 1 раз/сут 1 drop once daily	30-35% [60]

**Примечание:** <sup>1</sup> — не зарегистрирован в России.

**Note:** <sup>1</sup> — not registered in Russia.

Второй аддитивный препарат должен понижать уровень ВГД не менее чем на 15% от того значения, которое было достигнуто при использовании первого лекарственного средства. Если препарат добавляется в качестве третьего компонента, этот показатель должен превышать 10% [55].

Учитывая, что добавление третьего и последующих препаратов, как правило, не сопровождается достаточным понижением уровня ВГД, при проведении дополнительной (комбинированной) терапии не следует использовать более двух лекарственных

средств одновременно, а предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям (ФК). Такая минимизация количества лекарственных средств помимо снижения уровня консерванта позволит оптимизировать режим применения, а значит — повысит приверженность пациента к лечению. Так, было доказано, что применение ФК простагландин/бета-адреноблокатор у больных с продвинутыми стадиями глаукомы привело к достоверно значимому понижению уровня ВГД на 1 мм рт.ст. больше, чем при их раздельном использовании [34-36].

Также очевидно, что применение местных гипотензивных препаратов возможно не только в комбинации друг с другом, но и в сочетании с лазерными и хирургическими методами лечения. Собственно, все лечение пациентов с глаукомой — это регулярная смена тактики лечения, переход от терапевтической стратегии к лазерной или хирургической, или их комбинациям.

Подводя итог этой части, заметим, что выбор аддитивной терапии должен зависеть от клинической картины болезни, наличия сопутствующих заболеваний и системных противопоказаний, его прогнозируемой приверженности назначенному режиму при сохранении удобного качества жизни. Кроме этого, не следует упускать из виду механизм действия препарата, его способность (доказанную возможность) понижать уровень ВГД до определенных значений, состояние глазной поверхности и наличие сопутствующих глазных заболеваний, условия хранения (присутствие консерванта) и, возможно, экономическую затратность такого лечения.

### Особенности понижения уровня офтальмотонуса у лиц с разными формами первичной открытоугольной глаукомы на фоне применения отдельных групп антиглаукомных инстилляционных препаратов

ПОУГ — это группа заболеваний, внутри которой, согласно современной классификации, представлены 4 состояния: собственно ПОУГ, глаукома с нормальным давлением (ГНД), псевдоэксфолиативная глаукома (ПЭГ) и пигментная глаукома (ПГ). Наблюдение за пациентами с четырьмя разными формами глаукомы позволило установить различия в клинических проявлениях этих состояний, и некоторое время назад стало понятно, что лечение пациентов с разными формами ПОУГ также требует разных подходов.

Так, например, при ГНД большинство авторов склоняются к снижению уровня ВГД на 30% и более, а также раннему использованию хирургической тактики уже на старте лечения независимо от стадии болезни [61]. В уже упомянутом выше исследовании CNTGS было необходимо ответить на следующий вопрос: «...является ли назначение гипотензивной антиглаукомной терапии целесообразным у пациентов с ГНД?». В рамках решения этой задачи установлено, что на фоне лечения пациенты имели средний риск прогрессирования глаукомы ≈12% (вместе с этим такие пациенты чаще оперировались по поводу катаракты), тогда как пациенты без лечения имели риск прогрессирования около 35%,  $p=0,0018$  (рис. 2).

Однако исследование не объяснило, почему у значительного числа пациентов с ГНД не было установлено прогрессирования, даже без лечения.

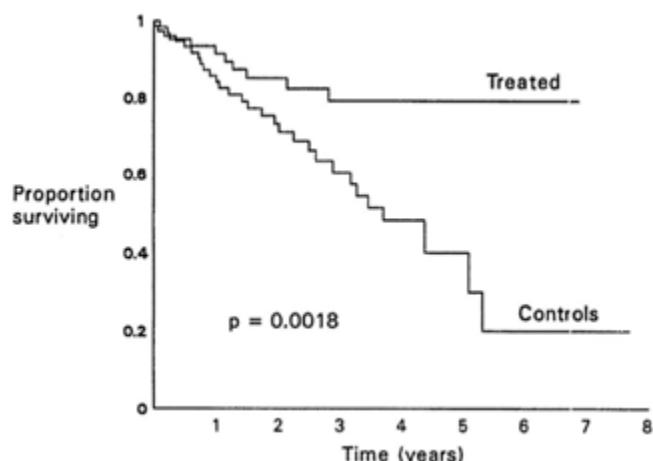


Рис. 2. Графики прогрессирования заболевания у больных с ГНД основной (treated) и контрольной (controls) групп

Fig. 2. Survival curves of end points in untreated control subjects and treated patients from visual field baselines

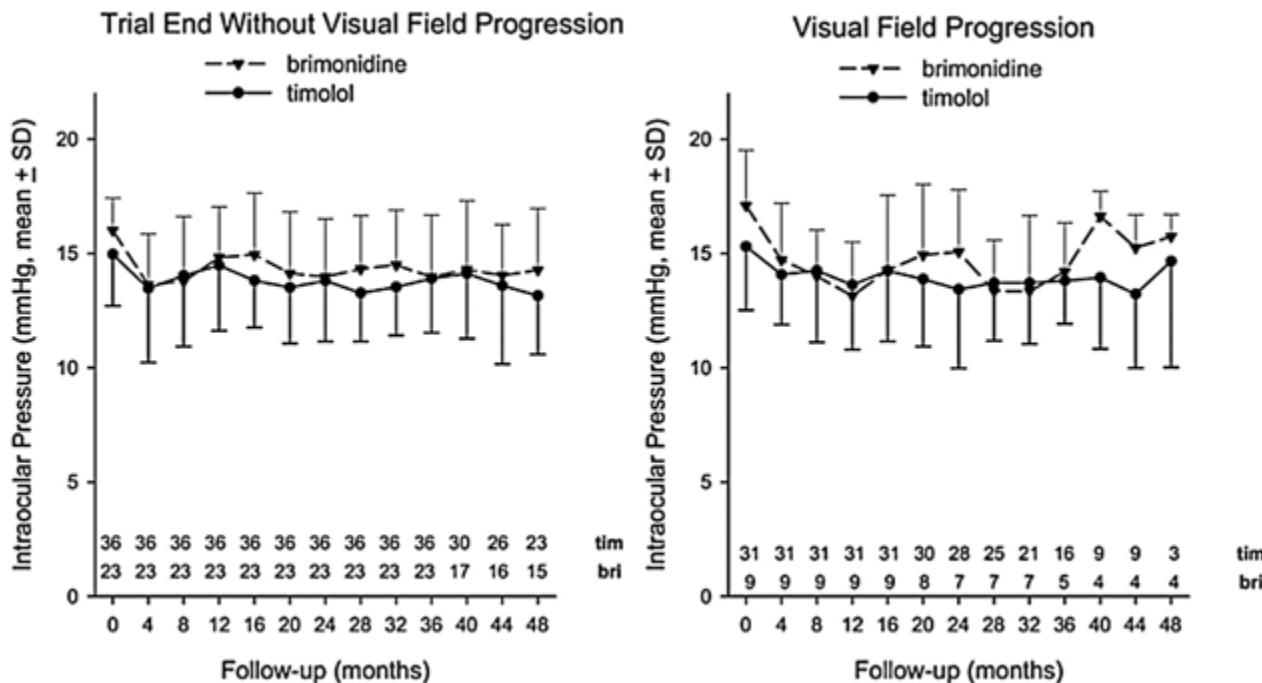
Цит. по (cited from) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group, 1998.

Следует отметить, что при использовании медикаментозной терапии (бета-адреноблокаторы,  $\alpha$ -агонисты, частично — системные ингибиторы карбоангидразы) и лазерной хирургии уровень ВГД ( $P_e$ ) был понижен на 30% и более от исходного ( $16,9 \pm 2,1$  и  $10,6 \pm 2,7$  мм рт.ст. соответственно).

В другой работе (The Low-Pressure Glaucoma Treatment Study) была произведена оценка характеристик поля зрения у пациентов с ГНД, рандомизированных на две группы — получающих два раза в день бримонидин 0,2% либо тимолол 0,5% [62]. В конце исследования было установлено, что уровень ВГД у больных, получавших бримонидин, составил  $16,2 \pm 1,9$  мм рт.ст., а у лиц, которым был назначен тимолол —  $15,3 \pm 2,4$  мм рт.ст. ( $p=0,031$ ). Вместе с тем отрицательные изменения полей зрения были более выражены именно у лиц, получавших тимолол (рис. 3). Они имели место у 9,1 и 39,2% больных, получавших бримонидин или тимолол соответственно.

В данной работе, отрицающей взаимосвязь между понижением уровня ВГД и прогрессированием заболевания, показано, что назначение антиглаукомных инстилляционных гипотензивных препаратов не привело к значимому снижению офтальмотонуса на фоне проводимого лечения: исходные показания до назначения препаратов были даже ниже (!) и составили  $15,8 \pm 2,1$  и  $15,2 \pm 2,4$  мм рт.ст. соответственно.

Уже позднее в целом ряде публикаций было подтверждено, что снижение уровня ВГД у больных с ГНД происходит в меньшей степени, чем у пациентов с «классической» ПОУГ. Так, препараты, используемые в монотерапии (аналоги простагландинов, бета-адреноблокаторы и  $\alpha$ -агонисты), снижают



**Рис. 3.** Показатели уровня ВГД и изменения полей зрения для больных с ГНД, получавших бримонидин (прерывистая кривая) и тимолол (непрерывная кривая)

**Fig. 3.** IOP level and visual field changes in patients with normal tension glaucoma, treated with brimonidine (dotted line) and timolol (continuous line)

Цит. по (cited from) Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S. et al., 2011.

уровень ВГД у пациентов с ГНД на 16-20% [63], фиксированная комбинация дорзоламид/тимолол — на 15-27% [64], фиксированная комбинация латанопрост/тимолол — на 23-25% [65], а комбинация бримонидин/тимолол — на 23% [66]. Другой группой ученых было установлено, что ГНД прогрессирует при понижении уровня ВГД на  $14,8 \pm 11,2\%$  от исходного уровня и остается стабилизированной при понижении офтальмotonуса на  $19,2 \pm 9,4\%$  ( $p=0,029$ ) [67]. В еще одном исследовании было показано, что даже использование комбинированной терапии у больных с глаукомой (2,0 (1; 4) препаратов) привело к понижению уровня ВГД лишь на  $1,6 \pm 0,5$  (0,8-3,2) мм рт.ст. [68]. При исходном значении показателя  $15,1 \pm 1,9$  (10,3-19,3) мм рт.ст. уровень офтальмotonуса был понижен до  $13,5 \pm 1,5$  (10,3-17,5) мм рт.ст.

В целом такие данные указывают, что понижение уровня ВГД у больных с ГНД происходит в меньшем объеме, в первую очередь при использовании монотерапии, чем у лиц с «классической» ПОУГ, и для их лечения следует использовать комбинированные формы препаратов (включая так называемые трипл-комбинации), а также активнее применять лазерные методы лечения и хирургическую тактику.

Другой, особенной формой ПОУГ следует признать ПЭГ. В отличие от классической ПОУГ для нее свойствен более высокий исходный уровень ВГД с суточными флюктуациями, доходящими до 15 мм рт.ст., особенно в так называемые неофисные

часы (45% при ПЭГ и 22,5% при ПОУГ). Очевидно, что размах таких колебаний уровня офтальмotonуса более сложен для контроля, а прогрессирование заболевания происходит быстрее. В целом ПЭГ изначально более резистентна к медикаментозной терапии и чаще требует перехода к дополнительным препаратам, лазерному или хирургическому лечению [69].

Исторически сложилось, что в лечении ПЭГ препаратами выбора являются прежде всего бета-адреноблокаторы и аналоги простагландинов. Именно применению этих препаратов посвящено наибольшее количество публикаций.

В одном из рандомизированных исследований, проведенных в шести офтальмологических центрах Греции, сравнивалась эффективность бета-адреноблокаторов и простагландинов в лечении ПЭГ. Оба препарата (латанопрост и тимолол) проявили примерно одинаковую гипотензивную активность, снижая офтальмotonус в среднем на 24%. Однако на фоне лечения латанопростом уровень ВГД в утренние часы был достоверно ниже, чем на фоне лечения тимололом, а суточные колебания уровня ВГД были менее выражены (2,4 и 3,7 мм рт.ст. соответственно) [70].

Возможности бета-блокаторов в терапии заболевания в настоящее время признаются весьма ограниченными. Спустя 3 года монотерапии бета-блокаторами только у 8% пациентов с ПЭГ в сравнении

с 33% при ПОУГ отмечена стабилизация патологического процесса [71]. Несмотря на более выраженное при ПЭГ снижение ВГД относительно исходного при стартовой терапии тимололом 0,5%, уровень суточных колебаний и максимальные пиковые подъемы офтальмотонуса у таких больных сохраняют большую выраженность, чем у пациентов с ПОУГ [72].

Наилучший результат при ПЭГ, связанный с нормализацией офтальмотонуса, минимизацией суточных колебаний, высокой 24-часовой эффективностью, характерен для аналогов простагландинов. В многочисленных исследованиях указывается на достигнутое понижение уровня ВГД в интервале 29–31% [73].

Следует отметить появление работ, свидетельствующих, что использование аналогов простагландинов помимо гипотензивного эффекта может воздействовать на ключевые звенья патогенеза ПЭС/ПЭГ на уровне снижения продукции и накопления патологического псевдоэксфолиативного материала. Известно, что повышение концентрации TGF- $\beta$ 1, а также дисбаланс матричной металлопротеиназы и ее тканевого ингибитора играют ключевую роль в избыточной продукции и накоплении псевдоэксфолиаций, с развитием клинической картины ПЭС/ПЭГ. Показано, что длительная терапия латанопростом при ПЭГ приводит к снижению уровня этих метаболитов во влаге передней камеры [74].

Менее оптимистичны были другие авторы, которые в рамках научной работы исследовали гипотензивную эффективность и переносимость ФК доззоламид/тимолол при лечении больных с развитой стадией ПЭГ. На фоне проводимой терапии уровень ВГД был понижен лишь на 24% от исходного (с  $26,8 \pm 7,5$  до  $20,4 \pm 5,0$  мм рт.ст.). Правда, следует отметить непродолжительность данного исследования [75]. Более показательное понижение уровня ВГД при использовании ФК доззоламид/тимолол было зафиксировано в работе S. Parmaksiz et al. Авторы обнаружили понижение уровня ВГД на  $11,5 \pm 3,3$  мм рт.ст. через 6 месяцев от начала назначений, что было сопоставимо с результатами хирургического лечения этой категории больных. Помимо этой комбинации, в исследовании изучалась и гипотензивная эффективность латанопроста и травопроста в монотерапии. Были получены удовлетворительные результаты: понижение уровня ВГД составило  $8,2 \pm 1,2$  и  $9,3 \pm 2,9$  мм рт.ст. соответственно [76].

В ряде исследований была дана оценка эффективности применения при ПЭГ фиксированных комбинаций аналогов простагландинов (латанопроста 0,005%, травопроста 0,004%, биматопроста 0,03%, тафлупроста 0,0015%) и 0,5% раствора тимолола. В 3-месячном перекрестном исследовании показано более значимое снижение ВГД при использовании ФК травопрост/тимолол (на 34,4% от исходного уровня) по сравнению с комбинацией латанопрост/тимолол (на 31,2%) ( $p < 0,001$ ) [77]. В 3-месячном проспективном, многоцентровом перекрестном исследовании

применение ФК биматопрост/тимолол, назначаемой в вечерние часы, позволило добиться снижения ВГД на 35,3% от исходного, в то время как использование инстилляций утром — на 33,8% ( $p = 0,005$ ) [78]. Гипотензивный эффект бесконсерванной ФК тафлупрост/тимолол (назначаемой утром) в лечении ПЭГ оценивали по результатам 6-месячного проспективного, двойного слепого, параллельного многоцентрового исследования. Уровень снижения ВГД от исходных значений оказался весьма высок, составив в различные временные интервалы от 8,6 до 10,3 мм рт.ст. (от 31,8 до 36,7%), среднесуточный уровень офтальмотонуса уменьшился на 34,1% ( $p < 0,001$ ) [79].

Интересны сообщения об использовании миотиков благодаря их способности усиливать отток внутриглазной жидкости и воздействовать на сфинктер зрачка. Теоретически лечение миотиками могло бы быть идеальным, поскольку при ПЭГ желательно иммобилизовать зрачок. Но при использовании миотиков есть угроза образования задних синехий и формирования зрачкового и цилиарного блоков. Кроме того, препараты этой группы повышают проницаемость гематоофтальмического барьера и усиливают помутнение хрусталика. Не следует забывать, что лечение миотиками ухудшает качество жизни больных ПЭГ, так как большинство из них имеют ядерную катаракту, значительно снижающую остроту зрения при миозе. Е.С. Тачиевой было показано парадоксальное действие пилокарпина на ВГД при ПЭГ [80]. Так, если в случае ПОУГ положительная динамика изменения уровня ВГД на инстилляцию пилокарпина наблюдалась в 75% случаев, то при ПЭГ — лишь в 27%, в то время как резистентность и отрицательная динамика — в 73%. Автор делает вывод об отсутствии гипотензивного эффекта при использовании пилокарпина при данной форме глаукомы.

Впрочем, в продолжающемся исследовании *The International Collaborative Exfoliation Syndrome Treatment (ICEST) Study* комбинация латанопрост + пилокарпин рассматривается в качестве наиболее перспективной в лечении данной патологии [81].

Следующей разновидностью открытогоугольной глаукомы является пигментная глаукома (ПГ). Рекомендации по медикаментозному лечению ПГ не отличаются от таковых при ПОУГ [6]. Ранее некоторые авторы описывали миотики как «почти идеальное средство терапии ПГ» в связи с их способностью уменьшать иридо-зонулярное трение, в дополнение к улучшению оттока внутриглазной жидкости. Однако холиномиметики (пилокарпин) довольно часто плохо переносятся молодыми пациентами, страдающими миопией. Более того, высказываются серьезные опасения о возможности возникновения отслойки сетчатки у данной группы пациентов на фоне терапии миотиками. Селективные альфа2-агонисты могут быть более полезны при ПГ, чем при других видах открытогоугольной глаукомы в связи

с хорошим профилем безопасности и возможной гиперчувствительностью адренергических рецепторов у этих пациентов. Впрочем, адреналин и дипивефрин обладают рядом местных побочных эффектов, таких как гиперемия конъюнктивы и отложение адренохрома. Бета-адреноблокаторы и аналоги простагландинов обладают наиболее выраженными гипотензивными свойствами, не имеющими, однако, дополнительных специфических характеристик в отношении именно ПГ. Аналоги простагландинов превосходят бета-адреноблокаторы по степени снижения уровня ВГД и рекомендованы к использованию в качестве препаратов первой линии терапии. В единственном рандомизированном клиническом исследовании показано, что как латанопрост, так и тимолол вызывали статистически значимое снижение уровня ВГД в каждой точке суточной кривой на протяжении всей терапии. Снижение ВГД составило  $6,0 \pm 4,5$  и  $5,9 \pm 4,6$  мм рт.ст. при использовании латанопроста и  $4,8 \pm 3,0$  и  $4,6 \pm 3,1$  мм рт.ст. на фоне терапии тимололом через 6 и 12 месяцев наблюдения соответственно ( $p < 0,001$ ). Сравнение суточного профиля тонометрических кривых показало, что в каждый момент времени латанопрост был значительно эффективнее тимолола. На сроке наблюдения от 2 недель до 12 месяцев использование тимолола не уменьшало амплитуду суточных колебаний. Использование латанопроста в течение первых 2 недель демонстрировало аналогичный тонометрический профиль по сравнению с исходным уровнем и тонометрической кривой на фоне тимолола, однако уже через 3 месяца в группе латанопроста наблюдалось стойкая минимизация суточных колебаний ВГД [82]. Следует особо отметить, что аналоги простагландинов не оказывают влияния на процесс высвобождения пигmenta. Гиперпигментация, наблюдавшаяся при длительном использовании этой группы лекарственных средств, связана с воздействием на меланоциты стромы радужки, а не на пигментный эпителий [83].

### **Установленные средние сроки гипотензивной эффективности разных групп антиглаукомных инстилляционных препаратов, их комбинаций и разных типов антиглаукомных операций, в зависимости от стадии болезни**

Использование лечения на протяжении всей жизни больных сталкивается с постепенным снижением его эффективности [2]. Ранее мы указали, что причина этого наряду с нарушением толерантности (трактуемой как «снижение реакции на повторяющееся введение лекарственных средств и привыкание организма, ввиду чего требуется все большая и большая доза для достижения присущего веществу эффекта») также связана с рядом клинико-

организационных составляющих. К числу таковых следует отнести: незнание этиологии заболевания; как правило, его позднее обнаружение; наличие сопутствующей патологии, присутствующей у большинства пациентов пожилого возраста; низкую приверженность к лечению, и, что также немаловажно, ограниченную доступность современных антиглаукомных препаратов (по ряду причин, например, вследствие плохой информированности, низкого уровня организации сотрудничества «врач-пациент», недостаточного уровня образования специалистов, высокой цены и др.). Именно в этом случае сумма вышеуказанных факторов должна приниматься во внимание при выборе стратегии лечебно-диагностического процесса для осуществления ее рационального применения [84].

Учитывая существующее мнение о препаратах «первой линии» в лечении больных глаукомой, остановимся подробнее на доказанных свойствах двух ее составляющих — аналогах простагландинов/простамидах и бета-адреноблокаторах. Даже при применении наиболее эффективной группы препаратов (аналоги простагландинов) доля пациентов, которым требуется дополнительная терапия в течение уже первого года использования, составляет от 22,5 до 30,2%, в зависимости от конкретного лекарственного средства. Причем у большинства больных несостоятельность монотерапии определяется уже в течение первых 3-х месяцев лечения [85]. Кроме этого, от 10 до 20% пациентов, «стартовавших» на простагландинах, сразу не достигают необходимого гипотензивного эффекта [86]. В большинстве случаев «коридор» понижения уровня ВГД находится в диапазоне от 25 до 35% от исходных значений, однако результаты клинической практики, как правило, свидетельствуют о крайне редком превышении порога 30% даже у больных с начальной стадией заболевания. Более того, в последние годы наметилась тенденция к снижению гипотензивной эффективности этой группы препаратов по сравнению с исследованиями прошлых лет [6, 87]. По мере накопления практического опыта применения простагландинов появились данные о среднем сроке компенсации уровня ВГД у больных с начальной и развитой стадиями глаукомы на протяжении около 5,5 лет при использовании монотерапии латанопростом 0,005%. Было установлено, что компенсация уровня ВГД была достигнута у 70% пациентов. Наши собственные наблюдения свидетельствуют о снижении такого эффекта: компенсация уровня ВГД при использовании простагландинов была достигнута лишь на протяжении  $2,19 \pm 0,16$  года у больных с начальной стадией болезни [41].

Еще менее оптимистичные данные, относящиеся к возможной продолжительной гипотензивной эффективности местных бета-адреноблокаторов, приводятся в работе S. Blica et al. Авторы наблюдали группу пациентов, получавших монотерапию

тимололом 0,5% на протяжении 3 лет. Компенсация уровня ВГД в конечной точке исследования имела место лишь в 33% случаев при ПОУГ и в 8% случаев — при ПЭГ [88]. Показано, что после 2 лет инстилляций бета-адреноблокаторов 48,5% пациентов с ПОУГ или офтальмогипертензией изменяют терапию (в основном за счет перехода к комбинированным формам лечения) вследствие ее неэффективности или ряда других причин [89]. Позднее отечественные авторы попытались убедить нас в сохранении гипотензивных свойств этой группы препаратов на более длительном протяжении. По их данным, средний срок компенсации уровня ВГД при начальной стадии глаукомы составил более 3,5 лет, что было достигнуто в 51% случаев у пациентов именно с впервые выявленной глаукомой. Однако согласно результатам исследования группы «Научный авангард» было установлено, что гипотензивный эффект бета-адреноблокаторов при использовании их в монотерапии у больных с начальной стадией глаукомы ( $n=47$ ) сохраняется на протяжении лишь  $1,68 \pm 0,17$  года [41]. В подавляющем большинстве случаев после 2 лет монотерапии более 75% пациентов нуждаются в 2 или более антиглаукомных препаратах для компенсации уровня ВГД и стабилизации зрительных функций [21, 38-41, 90].

Арсенал фармацевтических средств в современной глаукоматологии обширен и позволяет использовать различные комбинации препаратов. Оценивая успешность такой терапии, следует признать, что ее эффективность может быть продолжительной у достаточно большого числа больных, ранее уже получавших раздельные формы препаратов. Так, в течение 12 месяцев проводили мониторинг уровня ВГД и зрительных функций 162 пациентов с ПОУГ, получающих ФК латанопрост/тимолол 0,5%, которая была назначена взамен аналогичной терапии с раздельным использованием компонентов. Было обнаружено, что через 6 месяцев после проведения такой смены уровень офтальмотонуса был компенсирован у большинства больных (и при этом достоверно понизился более чем на 2 мм рт.ст. у 10,6% пациентов), а через 1 год — у каждого пятого (21,8%) [91]. В другом годичном рандомизированном исследовании, которое осуществлялось в нескольких клинических центрах, было проведено сравнение гипотензивной эффективности ФК дозоламид/тимолол и бринзоламид/тимолол. Авторы нашли, что оба препарата статистически достоверно понижают уровень ВГД, при этом понижение офтальмотонуса у пациентов, получавших бринзоламид/тимолол, составило от 7,2 до 9,2 мм рт.ст., а у лиц, получавших дозоламид/тимолол, — от 7,4 до 8,9 мм рт.ст. [92].

В работе O. Schwenn et al. было доказано, что гипотензивный эффект ФК латанопрост/тимолол был достаточным у 53,6% больных на протяжении 2-х лет [93]. Отличительной чертой исследования стало большое число включенных пациентов,

составившее на старте 2 339 человек. Отдельного упоминания заслуживает тот факт, что большая часть пациентов «покинула» группу наблюдения вследствие того, что... их просто «не могли найти», и только 402 (17,2%) пациента стали получать еще один препарат вследствие недостаточной эффективности используемой схемы лечения. Сопоставимые результаты были установлены в отечественной работе, где изучалась гипотензивная эффективность ФК травопрост/тимолол. Автор обнаружила, что через 2 года наблюдений 56% больных по-прежнему могли лечиться вышеуказанной антиглаукомной комбинацией [94].

Одно из упомянутых ранее исследований по изучению эффективности ФК латанопрост/тимолол было продолжено до 36 месяцев наблюдения [95]. Было обнаружено понижение уровня ВГД на 2 мм рт.ст. от первоначального уровня у 13% пациентов и еще в 77% случаев уровень офтальмотонуса был снижен на величину менее 2 мм рт.ст. ( $P_0$ ), что в целом позволило сделать вывод о продолжительной эффективности действия этой ФК. Авторы обнаружили, что отказ от применения ФК латанопрост/тимолол вследствие недостаточного понижения уровня ВГД был установлен только у 33 (20,4%) больных.

Неожиданные результаты были установлены при сравнении продолжительности гипотензивного эффекта ФК дозоламид/тимолол и латанопрост/тимолол. К концу 4-го года наблюдения в обеих группах уровень ВГД ( $P_0$ ) был понижен статистически достоверно ( $14,7 \pm 1,9$  и  $14,7 \pm 2$  мм рт.ст.,  $p < 0,001$ ), однако стабилизация глаукомного процесса, мониторинг которого авторы осуществляли при последовательных исследованиях поля зрения, была достигнута у 70,9% больных, получавших дозоламид/тимолол, и лишь у 17,9% пациентов, которым был назначен латанопрост/тимолол [96].

В современной профессиональной литературе присутствует ограниченное количество работ, в которых гипотензивная эффективность той или иной группы лекарственных средств или их комбинаций прослежена на протяжении пятилетнего периода наблюдения. Данные стабилизированного течения болезни у 59% пациентов с развитой стадией глаукомы были выявлены в работе, продолжавшейся более 5 лет ( $n=974$ ), где использовалась ФК латанопрост/тимолол [42]. Показано, что исходный уровень ВГД ( $P_0$ )  $21,0 \pm 3,4$  мм рт.ст. к концу срока наблюдения понизился в среднем на  $4,0 \pm 4,2$  мм рт.ст. Причиной отмены инстилляций (449 человек) только у 12,5% пациентов стала недостаточная гипотензивная эффективность препарата.

Не столь категоричны в последнее время авторы и в суждениях об эффективности хирургического лечения глаукомы. Принято считать, что фильтрационная хирургия глаукомы показана, когда медикаментозная и лазерная терапия недостаточны для нормализации офтальмотонуса, и когда скорость

прогрессии ГОН достаточно высока для снижения качества жизни пациента [6]. В зависимости от стратегии предоперационной подготовки, интра-операционных методик и послеоперационной терапии гипотензивная эффективность антиглаукомных операций варьирует в пределах 71-100% [97].

В глубоком академическом анализе, представленном Р. Ehrnrooth et al., была дана оценка эффективности синустребекулэктомии за период 1979-1999 гг. Автор нашел, что продолжительность такого типа операции без дополнительного назначения антиглаукомных препаратов составила в течение первого года от 48 до 83% случаев, второго — от 66 до 77%, в течение третьего — от 57 до 75%, и четвертого — около 67%. При этом количество публикаций авторов, на которые ссылался ученый уменьшилось через год ровно в 4 раза, что косвенно свидетельствует в пользу уменьшения эффективности хирургического лечения [98].

В сравнительном исследовании трабекулэктомии (ТЭ) и дренажной хирургии к концу 1 года наблюдения ВГД ( $P_0$ ) в дренажной группе составило 12,4 мм рт.ст. против 12,7 в группе с ТЭ, хотя доля декомпенсации отличалась: 3,9% против 13,5% соответственно. Спустя 3 года наблюдения доля декомпенсации ВГД увеличилась до 15,1% после имплантации дренажей и до 30,7% — в группе с ТЭ [99].

Приводя данные об отдаленной эффективности различных типов вмешательств, следует отметить ключевой аспект, заключающийся в учете факторов риска, а также особенностях интраоперационных методов и послеоперационной терапии. Так, индивидуальный подход и разработка собственной системы выполнения ТЭ позволила группе авторов из Мурфилдского госпиталя (Великобритания) добиться компенсации офтальмotonуса в 96,7% в конце 3-летнего периода [100]. Группа других исследователей из различных клиник, применив мурфилдскую систему в хирургии ГНД, отметили 100% гипотензивную эффективность спустя 2 года наблюдения [101]. Эффективность различных фистулизирующих вмешательств ощутимо повышается при применении антиметаболитов. По результатам 5-летнего исследования ТЭ с применением митомицина-С (MMC) эффективность хирургии установлена в 49% случаев, без применения антиметаболита — только у 26% больных [102].

В работах В.И. Козлова соавт. было показано, что гипотензивная эффективность непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) у лиц с начальной стадией глаукомы составила 76% при сроке наблюдения от 5 до 10 лет [103]. При сравнении гипотензивного эффекта НГСЭ и ТЭ спустя 3 года наблюдения не было выявлено достоверных отличий, однако через 4 года уровень  $P_0 < 21$  мм рт.ст. без применения дополнительной терапии в группе с НГСЭ был отмечен только в 51% случаев против 72% после выполнения ТЭ [104].

J.W. Cheng et al. представили систематизированный обзор результативности непроникающих методик оперативного вмешательства при ПОУГ: НГСЭ и вискоканалостомии, а также их комбинации с имплантацией дренажа и цитостатиками. В мета-анализ были включены 29 рандомизированных клинических исследований, средний срок наблюдения составил 4 года. Обе методики при их изолированном применении достоверно снижали уровень ВГД более чем на 30% от исходного. Компенсация офтальмotonуса без применения местной гипотензивной терапии при НГСЭ составляла 66,1% в срок до 1 года, 44,0% через 2 года, 37,8% через 3 года и 35,4% через 4 года, а при вискоканалостомии — 52,6, 44,9, 32,1 и 22,7% соответственно. Авторы отмечали, что «срыв» в сторону увеличения показателей уровня ВГД происходит преимущественно на 3-й год после непроникающего хирургического вмешательства [105].

Кратковременность гипотензивного эффекта после неперфорирующей хирургии ПОУГ также была подтверждена многочисленными сравнительными исследованиями, выгодно подчеркивая в этом плане преимущество фистулизирующих операций. В одной из последних отечественных публикаций по этому поводу были проанализированы 3 типа оперативных вмешательств — синустребекулэктомия (СТЭ), НГСЭ, НГСЭ с десцеметогониопунктурой (ДГП). Максимальная эффективность лечения была достигнута при выполнении операции СТЭ, что подтверждалось более поздним возобновлением инстилляционной антиглаукомной терапии (I стадия — через  $21,4 \pm 3,2$  мес., II стадия — через  $18,9 \pm 2,6$  мес., III стадия — через  $15,3 \pm 2,6$  мес.). Для операции НГСЭ эти сроки были меньше в 1,4-1,7 раза, а для операции НГСЭ, сопровождающейся ДГП, — в 1,1-1,4 раза. Очевидным выводом данного исследования стало понимание значительного сокращения сроков между выполнением оперативного вмешательства и возобновлением местного инстилляционного гипотензивного лечения, произошедшими за последнее десятилетие [43].

Еще одним акцентом данного обзора является возможность представления результатов лечения при сопоставлении используемой методики и стадии заболевания. Учитывая накопленный ранее опыт, был проведен метаанализ данных 32 рандомизированных клинических исследований, в которых проводилось сравнение эффективности и безопасности аналогов простагландинов в качестве терапии первого выбора у пациентов с начальной стадией ПОУГ или офтальмогипертензией. Показано, что биматопрост 0,03% наиболее эффективно снижает ВГД, в то время как латанопрост 0,005% обладает наилучшим профилем безопасности [106].

Достаточно многочисленны исследования по сравнительной эффективности вариантов медикаментозной терапии у больных с развитой стадией глаукомы. Y. Xing et al. провели метаанализ

данных рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивались показатели ФК латанопрост+тимолол по сравнению с раздельным применением ее компонентов: среднее значение ВГД и его колебания, состояние зрительного нерва и изменение полей зрения. Во всех исследованиях среднее значение офтальмотонуса в группе, получавшей ФК, было достоверно ниже по сравнению с группой, получавшей тимолол (средняя разница -2,92;  $p<0,00001$ ) и латанопрост (средняя разница -1,11;  $p<0,00001$ ), а безопасность ФК и отдельных компонентов была сопоставимой [107].

В работе J.W. Cheng et al. был проведен мета-анализ публикаций за период 2008-2011 гг., в которых оценивалась эффективность комбинированных антиглаукомных препаратов, содержащих тимолол. Авторы проанализировали 913 публикаций (813 тезисов и 100 оригинальных статей), из которых была отобрана 41 работа из США, Европы, Канады, Латинской Америки, Австралии, Израиля, Турции, Сингапура и Тайваня, выполненная в рамках рандомизированных исследований [108]. При сравнении гипотензивной эффективности ФК латанопрост+тимолол, травопрост+тимолол, дorzоламид+тимолол было установлено, что первая и вторая лучше понижают уровень ВГД в течение суток, чем третья (на 3,8 и 2,3 мм рт.ст.;  $p<0,011$  и  $p<0,001$  соответственно), и при этом сопоставимы между собой ( $p>0,05$ ).

Попытки применения любой монотерапии у больных с далеко зашедшей стадией глаукомы все еще встречаются, но, как мы понимаем, они заранее обречены на провал. К счастью, в последнее время подобная тактика используется не столь часто.

### **Основные подходы к лечению глаукомы, практикуемые в мире (по результатам анализа публикаций в глаукомных путеводителях)**

Традиционный и зарекомендовавший себя в широкой клинической практике последовательный алгоритм лечения глаукомы представлен в большинстве глаукомных руководств по всему миру.

Европейское глаукомное руководство рекомендует начинать лечение с монотерапии препаратами первого выбора [6]. Если на фоне проводимой терапии удается достичь целевого давления и отмечается хорошая переносимость, то такое лечение следует продолжать при условии постоянного динамического контроля поля зрения, диска зрительного нерва, офтальмотонуса и качества жизни пациента. Отсутствие достаточного контроля уровня ВГД, равно как и плохая переносимость монотерапии, являются поводом для её смены или включения в схему лечения лазерных манипуляций. Следующий этап — добавление второго препарата (предпочтение отдается комбинированной терапии).

Недостаточная гипотензивная эффективность требует смены аддитивного препарата и/или использования более агрессивных стратегий лечения, в том числе хирургических вмешательств.

Схожий алгоритм можно встретить в Азиатско-Тихоокеанском глаукомном путеводителе [28]. Аналогичный подход описан и у японских коллег [109]. Безусловным для всех публикаций является упоминание о необходимости индивидуализированного подхода с учетом особенностей как самого пациента, так и характера глаукомного процесса (тип, стадия и пр.). В Японском глаукомном руководстве подробно перечислены факторы, которые следует учитывать при определении уровня «целевого давления». Среди них: стадия глаукомы, исходный уровень ВГД, возраст и прогнозируемая продолжительность жизни, состояние парного глаза, история заболевания, другие факторы риска. В качестве препаратов первого выбора упоминаются аналоги простагландинов и бета-адреноблокаторы.

Одним из немногих изданий, где четко обозначен критерий эффективности стартовой терапии, является глаукомное руководство финских офтальмологов [110]. Согласно ему, необходимо снижать уровень ВГД по меньшей мере на 25% от исходного уровня, а при наличии далеко зашедших стадий, агрессивного течения глаукомы, некоторых факторов риска эта цифра должна быть еще больше. В качестве стартовой стратегии предлагается выбирать между местными гипотензивными средствами (простагландины, бета-блокаторы) и лазерной трабекулопластикой. Хирургия используется только при неэффективности этих методов, вид хирургического лечения должен определять хирург.

Любопытным моментом в глаукомном руководстве из Индии следует считать упоминание стратегии «one eye therapeutic trial», подразумевающей при двустороннем процессе начинать лечение с «худшего» глаза с целью оценки эффективности и безопасности выбранного гипотензивного средства. Среди предлагаемых препаратов для стартовой терапии отмечается приоритет аналогов простагландинов с акцентом на бесконсервантных представителей этой группы [111].

В руководстве Международного Совета по офтальмологии (International Council of Ophthalmology) предлагается схема лечения в зависимости от стадии глаукомного процесса. При начальной глаукоме предполагаемая степень снижения уровня ВГД должна быть не менее 25% от исходного и включать медикаментозное лечение или лазерную трабекулопластику. Более продвинутые стадии предполагают снижение давления на 25-50% на фоне либо медикаментозной терапии, либо лазерной трабекулопластики, либо трабекулектомии с митомицином С или дренажной хирургии. Не исключается проведение лазерной или криоциклоагуляции. Особый акцент в руководстве делается на комплаенс

и экономическую составляющую — при невозможности по этим двум причинам использовать медикаментозную гипотензивную терапию предлагается в качестве стартового лечения использовать лазерную трабекулоопластику [112].

Глаукомное руководство Американской академии офтальмологии не столь категорично в выборе стартового метода лечения, предлагая учитывать многообразие исходных факторов и определять стратегию лечения совместно с пациентом с учетом его возраста, предпочтений, общего состояния, стоимости выбранного лечения и тяжести заболевания.

В целом анализ многочисленных мировых изданий, посвященных вопросам лечения глаукомы, позволяет сделать ряд выводов. Для всех без исключения руководств характерен сугубо научный подход, основанный на принципах доказательной медицины. Многие руководства (преимущественно европейские и азиатские страны) используют рекомендации по ступенчатому лечению глаукомы, начиная с менее инвазивных и агрессивных методов. Ключевым моментом в определении необходимой степени снижения офтальмотонуса является «давление цели», однако отсутствие четких алгоритмов его определения ставит дополнительные вопросы в части оценки эффективности выбранной тактики лечения. Если говорить о конкретных рекомендациях, то наиболее часто в глаукомных путеводителях встречаются рекомендации по относительному (в процентах от исходного) снижению уровня ВГД. В качестве минимального значения, как правило, фигурирует цифра 20%. Хирургическое лечение либо не называется в качестве возможной стартовой стратегии, либо упоминается наряду с другими методами (медикаментозное, лазерное) с предупреждением о возможных рисках и осложнениях. В части изданий особое внимание уделяется вопросам стоимости лечения, которое, по мнению авторов, может существенно повлиять на выбор врача и пациента.

## Принципы и целесообразность применения «ступенчатого» подхода в лечении пациентов с разными стадиями глаукомы

Метод «ступенчатого» подхода (метод Фрейзера, 1969) относится к методам структурно-функционального исследования объектов (субъектов) и в силу своего определения использован при построении модели лечения, в том числе и больных с глаукомой. Цель этого метода — облегчить поиск идей и решений для разрешения поставленных задач.

Метод «ступенчатого» подхода предполагает последовательное изложение одного вопроса за другим и рассчитан на раскрытие проблемы, когда повествование осуществляется как бы «ступенями» — от одной идеи к другой. При этом каждая из них, будучи обоснованной самостоятельно, служит исходным пунктом для разъяснения последующей,

а в конечном счете изложение сводится к раскрытию той главной идеи, которая определила цель дискуссии [113].

Внутри метода заложено 7 «ступеней», сгруппированных в 3 группы. К первой «ступени» (сбор информации) относятся: определение конечных целей; выяснение причин; определение признаков; определение препятствий и поиск средств для преодоления препятствий. Ко второй — построение модели задачи и к третьей — проверка правильности решения. Использование «ступенчатых» подходов в медицине не ново. В частности, такие подходы применяются при лечении бронхиальной астмы, выделяя 4 «ступени», где 4-я «ступень» — соответствует тяжелой степени заболевания, а 1-я — легкой. По мнению авторов, такой подход к терапии астмы рекомендуется в связи с большим разнообразием тяжести течения заболевания у различных людей и у одного и того же пациента в разные временные периоды. Цель подобного подхода — достижение контроля над заболеванием с применением наименьшего, но достаточного количества препаратов (режимов). Количество и частота приема лекарственных средств (режимов) увеличиваются («ступень» вверх), если течение астмы ухудшается, и уменьшаются («ступень» вниз), если течение астмы хорошо контролируется. Ступенчатый подход также предполагает необходимость избегать или контролировать триггеры на каждой ступени [114].

Также длительное время в качестве основной тактики стартового лечения артериальной гипертензии рекомендовали «ступенчатую» терапию в зависимости от уровня артериального давления: назначение минимальной дозы одного препарата (дифференцированная монотерапия) с последующим ее увеличением, а затем поочередным добавлением компонентов до достижения желаемого эффекта [115]. Однако позже эта теория эволюционировала: было высказано мнение о целесообразности использования отдельных классов антигипертензивных препаратов в зависимости от клинической ситуации у конкретного пациента, но тем не менее с учетом суммарного сердечно-сосудистого риска.

Применительно к лечению глаукомы достаточно давно дискутируется вопрос о необходимости адекватного (разумного, рационального, целесообразного и др.) «старта» лечения, с учетом разных факторов риска (например, возраст пациента, исходный уровень ВГД, стадия болезни на момент обнаружения, форма ПОУГ, наличие прямых родственников, больных глаукомой, и др.) и его регулярном контроле с комбинированием и варьированием назначениями лекарственных средств в частности и режимов — в общем.

Вместе с тем современный алгоритм практически исключает возможность «старта» лечения с использованием комбинированных форм препаратов и хирургии. В подавляющем большинстве

случаев лечение начинают с монотерапии, причем у пациента с любой стадией болезни, что подразумевает последовательное усиление режимов. Нужно ли говорить, что старт лечения для больного с впервые выявленной начальной глаукомой и уровнем ВГД 28 мм рт.ст. должен отличаться от лечения пациента с впервые выявленной ПОУГ на далеко зашедшой стадии? Очевидно, что адекватные «стартовые» подходы должны быть разными у разных категорий пациентов.

### Рекомендации по применению «ступенчатого» подхода в выборе режимов лечения больных с впервые выявленными разными стадиями глаукомы

Приведенные в рамках этого обзора аргументы послужили материалом для собственных рекомендаций по выбору стартовых «ступенчатых» режимов лечения у разных групп больных с ПОУГ (рис. 4).



**Рис. 4.** Рекомендации по использованию разных режимов лечения в зависимости от стадии заболевания

**Примечание:** I, II, III — стадии глаукомы; ПГ — аналоги простагландинов; ББ — бета-адреноблокаторы; ИКА — ингибиторы карбоангираз; АМ —  $\alpha$ 2-адреномиметики; MIGS — microinvasive glaucoma surgery, микронизависимая хирургия глаукомы (направление, объединяющее разные методы «щадящей» хирургии); МПМТ — максимально переносимая медикаментозная терапия; АЛТ/СЛТ — аргонлазерная и селективная трабекулопластика; НГСЭ — непроникающая глубокая склерэктомия; ДГП — десцеметогониопунктура; СТЭ — синустрабекулэктомия; анти-VEGF — vascular endothelial growth factor, моноклональные антитела, которые селективно связываются с VEGF, блокируя его действие; дренажная хирургия — направление в хирургическом лечении с использованием специальных устройств, позволяющих наладить связь между передней камерой глаза и субтеноновым пространством глаза и препятствующих процессам пролиферации; комбинация методик — подразумевает одновременное применение нескольких направлений в лечении, например, лазерное лечение дополняется назначением антиглаукомных инстилляционных препаратов, или оперативное лечение, которое не привело к достоверному снижению уровня ВГД, дополняется назначением разных лекарственных препаратов

**Fig. 4.** Recommendations for the use of different treatment regimens depending on the stage of the disease

**Notes:** I, II, III — glaucoma stages, ПГ — prostaglandin analogues, ББ — beta-blockers, ИКА — carbonic anhydrase inhibitors, АМ —  $\alpha$ 2-adrenergic agonists; MIGS — microinvasive glaucoma surgery; МПМТ — maximum tolerated medical therapy; АЛТ/СЛТ — argon laser- and selective trabeculoplasty, НГСЭ — non-penetrating deep sclerectomy; ДГП — descemetogoniopuncture; СТЭ — sinus-trabeculectomy (deep sclerectomy); анти-VEGF — vascular endothelial growth factor, monoclonal antibodies that selectively bind to VEGF, blocking its action; дренажная хирургия — drainage surgery with the use of different devices; комбинация методик — combined method, simultaneous application of several directions in treatment (e.g. laser surgery + hypotensive instillations, or surgery with additional medical treatment)



**Рис. 5.** Адаптировано из оригинального источника [http://www.network.ellex.com/wp-content/uploads/sites/9/Whitepaper-MIGSANDMEDS-ELECTRONIC-1.pdf?ajs\\_event=CLICK&ajs\\_prop\\_messageName](http://www.network.ellex.com/wp-content/uploads/sites/9/Whitepaper-MIGSANDMEDS-ELECTRONIC-1.pdf?ajs_event=CLICK&ajs_prop_messageName) с внесением собственных изменений (Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Петров С.Ю., Лопаше Дж.Н., Лоскутов И.А., Кумар В., 2017 ©)

**Примечание:** АЛТ/СЛТ — аргонлазерная и селективная трабекулопластика; НГСЭ — непроникающая глубокая склерэктомия; СТЭ — синустрабекулэктомия; ЛЦК — лазерная циклоагуляция

**Fig. 5.** Adapted from the original source [http://www.network.ellex.com/wp-content/uploads/sites/9/Whitepaper-MIGSANDMEDS-ELECTRONIC-1.pdf?ajs\\_event=CLICK&ajs\\_prop\\_messageName](http://www.network.ellex.com/wp-content/uploads/sites/9/Whitepaper-MIGSANDMEDS-ELECTRONIC-1.pdf?ajs_event=CLICK&ajs_prop_messageName) with own changes (Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Petrov S.Yu., Lovpache Dz.N., Loskutov I.A., Kumar V., 2017 ©)

**Note:** АЛТ/СЛТ — argon laser- and selective trabeculoplasty; НГСЭ — non-penetrating deep sclerectomy; СТЭ — sinus-trabeculectomy (deep sclerectomy); ЛЦК — laser cyclophotocoagulation

Таким образом, при обнаружении впервые выявленной начальной стадии глаукомы должны применяться аналоги простагландинов; развитую стадию болезни следует начинать лечить с использованием комбинированных антиглаукомных препаратов, с дальнейшим переходом к более радикальным режимам; при впервые обнаруженной далеко зашедшой стадии глаукомы использование терапевтических подходов ограничено доказанными возможностями и временем применения, а это значит, что лазерное и хирургическое лечения должны иметь приоритеты у таких больных.

Мы отдаём себе отчет, что абсолютно все больные с глаукомой получали, получают и будут получать гипотензивную антиглаукомную инстилляционную терапию, даже если в данный момент уровень ВГД компенсирован после успешно выполненной операции. Таким образом, назначение антиглаукомных препаратов — лишь вопрос времени. Но нам также хорошо известно, что длительное

назначение таких лекарственных средств приводит к изменению глазной поверхности у больных с глаукомой, что прямо влияет в дальнейшем на исходы хирургического лечения [116, 117].

Именно поэтому имеет смысл обратиться к следующей стратегической схеме лечения больных с глаукомой (рис. 5).

### Заключение

Значительное количество больных с ПОУГ и число инвалидов вследствие глаукомы не уменьшаются с годами. Причин этого более чем достаточно. Во-первых, отсутствие действующей федеральной программы по борьбе с глаукомой (по состоянию на момент написания обзора, январь-март 2018 г.). В частности, отсутствует ясная преемственность в лечении и понятная система диспансеризации. Во-вторых, до сих пор используется недостаточно эффективная система диагностики, что связано с отсутствием достаточного числа образцов

современной техники и квалифицированного персонала. В результате этого мы получаем огромное количество запущенных случаев заболевания, лечение которых возможно лишь хирургическим путем, что также не является решением проблемы. Вместе с тем указанные выше недостатки не могут быть решены за короткий промежуток времени. Таким образом, остается разобраться с нерешительностью, а порой и отсутствием базовых знаний в области выбора корректных «стартовых» режимов лечения разных групп больных. Наконец, объяснение «эпидемии глаукомы» кроется и в отсутствии возможности (или нежелании) применения индивидуальных (персонализированных) подходов в лечении таких пациентов и непринятии во внимание индивидуальных факторов риска.

Данные приведенных в обзоре клинико-эпидемиологических исследований и установленной гипотензивной эффективности разных режимов лечения убедительно доказывают целесообразность использования оптимальных схем «стартового» лечения. К сожалению, использование у больных с глаукомой на «старте» лечения одинаковых подходов, подразумевающих выбор монотерапии и ее коррекцию в зависимости от уровня компенсации офтальмotonуса, уже не в полной мере укладывается в современную стратегию лечения. Конечно,

диапазон необходимого понижения уровня ВГД для каждой стадии и каждого конкретного пациента сугубо индивидуален. Именно поэтому указанный выше подход не вполне оправдан. Он также требует коррекции вследствие недостаточной эффективности монотерапии, невозможности достижения «целевых» показателей уровня ВГД, которые изменяются в зависимости от стадии болезни, диагностированной в начале лечения и в динамике наблюдения, а также вследствие прогнозируемых сроков нарушения толерантности к действующему веществу. Также, к сожалению, традиционная схема лечения уже давно не учитывает возможность плановой замены препаратов в случае, если достигнута компенсация офтальмotonуса и стабилизация ГОН. В этом смысле дифференцированные («ступенчатые») подходы, включающие выбор монотерапии с использованием АПГ на «старте» лечения у больных с впервые выявленной начальной стадией глаукомы, обязательное использование комбинаций (лучше — фиксированных) у пациентов с развитой стадией болезни и минимум тройная терапия с прогнозируемым переходом к быстрому хирургическому лечению у больных с далеко зашедшей стадией — это еще один рациональный вариант использования ограниченного количества ресурсов, при помощи которых мы сможем достигнуть оптимального результата.

## Литература

- Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 456.
- Нестеров А.П. Глаукома. Москва: ООО «Мединформ агентство»; 2008:360.
- Нестеров А.П., Егоров Е.А. О патогенезе глаукоматозной атрофии зрительного нерва. *Офтальмологический журнал*. 1979; 7:419-422.
- Фокин В.П., Балалин С.В., Борискина Л.Н. Толерантность и интолерантность зрительного нерва при первичной открытоглазной глаукоме. Волгоград; 2016: 208.
- Водовозов А.М. Толерантное и интолерантное внутриглазное давление при глаукоме. Волгоград; 1991:160.
- European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition – Chapter 3: Treatment principles and options. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(6):130-195.
- Алексеев В.Н., Егоров Е.А., Мартынова Е.Б. О распределении уровней внутриглазного давления в нормальной популяции. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2001; 2(2):38-40.
- Hiller R., Podgor M.J., Sperduto R.D. et al. High intraocular pressure and survival: the Framingham Studies. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128(4):440-445.
- Куроедов А.В., Городничий В.В. Центральная толщина роговицы как фактор риска прогрессирования первичной глаукомы. *Глаукома*. 2008; 4:20-28.
- Водовозов А.М., Борискина Л.Н. Значение индекса интолерантности в определении прогноза глаукомы. *Офтальмологический журнал*. 1985; 1:36-39.
- World Glaucoma Association Consensus Statement: Intraocular Pressure. The Netherlands: Kluger; 2007:226.
- Jampel H.D. Target pressure in glaucoma therapy. *J Glaucoma*. 1997; 6(2):133-138.
- Martinez A., Sánchez M. Effects of dorzolamide 2% added to timolol maleate 0.5% on intraocular pressure, retrobulbar blood flow, and the progression of visual field damage in patients with primary open-angle glaucoma: a single-center, 4-year, open-label study. *Clin Ther*. 2008; 30(6):1120-1134.

## References

- Nacional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuuyshikh vrachey. [National glaucoma guideline for practitioners]. Moscow, GEOTAR-Media; 2015: 456. (In Russ.).
- Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: Medical informational agency Publ.; 2008:360. (In Russ.).
- Nesterov A.P., Egorov E.A. About the pathogenesis of glaucomatous optic nerve atrophy. *Ophthalmology Journal (USSR)*. 1979; 7:419-422. (In Russ.).
- Fokin V.P., Balalin S.V., Boriskina L.N. Tolerantnost' i intolerantnost' zritel'nogo nerva pri pervichnoy otkrytougol'noy glaukome. [Tolerance and intolerance of the optic nerve in primary open-angle glaucoma]. Volgograd; 2016:208. (In Russ.).
- Vodovozov A.M. Tolerantnoe i intolerantnoe vnutriglaznoe davlenie pri glaukome. [Tolerant and intolerant intraocular pressure in glaucoma]. Volgograd; 1991:160 (In Russ.).
- European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition – Chapter 3: Treatment principles and options. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(6):130-195.
- Alexeev V.N., Egorov E.A., Martynova E.B. Intraocular pressure levels distribution in normal population. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2001; 2(2):38-40 (In Russ.).
- Hiller R., Podgor M.J., Sperduto R.D. et al. High intraocular pressure and survival: the Framingham Studies. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128(4):440-445.
- Kuroyedov A.V., Gorodnichiy V.V. Central corneal thickness as a risk factor for glaucoma progression. *Glaucoma*. 2008; 4:20-28. (In Russ.).
- Vodovozov A.M., Boriskina L.N. Importance of intolerance index in glaucoma prognosis. *Ophthalmology Journal (USSR)*. 1985; 1:36-39. (In Russ.).
- World Glaucoma Association Consensus Statement: Intraocular Pressure. The Netherlands: Kluger; 2007:226.
- Jampel H.D. Target pressure in glaucoma therapy. *J Glaucoma*. 1997; 6(2):133-138.
- Martinez A., Sánchez M. Effects of dorzolamide 2% added to timolol maleate 0.5% on intraocular pressure, retrobulbar blood flow, and the progression of visual field damage in patients with primary open-angle glaucoma: a single-center, 4-year, open-label study. *Clin Ther*. 2008; 30(6):1120-1134.

14. Martínez A., Sánchez-Salorio M. A comparison of the long-term effects of dorzolamide 2% and brinzolamide 1%, each added to timolol 0.5%, on retrobulbar hemodynamics and intraocular pressure in open-angle glaucoma patients. *J Ocul Pharm Ther.* 2009; 25(3):239-248.
15. Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S. et al. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol.* 2011; 151(4):671-681.
16. Егоров Е.А., Брежнев А.Ю., Егоров А.Е. Нейропротекция при глаукоме: современные возможности и перспективы. *РМЖ Клиническая офтальмология.* 2014; 14(2):108-112.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
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.
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. Gedde S.J., Schiffman J.C., Feuer W.J. et al. Tube versus Trabeculectomy Study Group Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153(5):789-803.
25. Tran D.H., Souza C., Ang M.J. et al. Comparison of long-term surgical success of Ahmed Valve implant versus trabeculectomy in open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93(11):1504-1509.
26. 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.
27. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Левко М.А. Подходы к определению целевого давления и его достижение комбинированным препаратом фогтил. *РМЖ Клиническая офтальмология.* 2006; 1:28-31.
28. Asia-Pacific Glaucoma Guidelines. Kugler Publication; 2016:145.
29. Laplace O., Bron A., Nordmann J.P. Management of ocular hypertension and chronic open-angle glaucoma by French ophthalmologists: the role of target intraocular pressure. *J Fr Ophtalmol.* 2006; 29(4):353-358.
30. Vorwerk C., Thelen U., Buchholz P., Kimmich F. Treatment of glaucoma patients with insufficient intraocular pressure control: a survey of German ophthalmologists in private practice. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24(5):1295-1301.
31. Флетчер Р., Флечер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Москва: Медиасфера; 1998:346.
32. Собянин Н.А., Максимов А.Г., Гаврилова Т.В. Методика оценки длительности болезненности на примере заболеваний глаукомой. *Военно-медицинский журнал.* 2007; 328(2):62-63.
33. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Многоцентровое исследование по определению структурно-функционального статуса зрительного анализатора при одновременном наличии в глазу глаукомы и возрастной макуллярной дегенерации с выявлением их корреляционных связей и степени взаимного влияния. *Офтальмология Восточной Европы.* 2013; 4:15-25.
34. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытогоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукомы.* 2014; 13(2):60-69.
35. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытогоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). *Российский офтальмологический журнал.* 2015; 8(3):10-22.
14. Martínez A., Sánchez-Salorio M. A comparison of the long-term effects of dorzolamide 2% and brinzolamide 1%, each added to timolol 0.5%, on retrobulbar hemodynamics and intraocular pressure in open-angle glaucoma patients. *J Ocul Pharm Ther.* 2009; 25(3):239-248.
15. Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S. et al. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol.* 2011; 151(4):671-681.
16. Егоров Е.А., Брежнев А.Ю., Егоров А.Е. Neuroprotection in glaucoma: current opportunities and future prospects. Literature review. *RMJ Clinical Ophthalmology.* 2014; 14(2):108-112. (In Russ.).
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
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.
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. Gedde S.J., Schiffman J.C., Feuer W.J. et al. Tube versus Trabeculectomy Study Group Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153(5):789-803.
25. Tran D.H., Souza C., Ang M.J. et al. Comparison of long-term surgical success of Ahmed Valve implant versus trabeculectomy in open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93(11):1504-1509.
26. 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.
27. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Левко М.А. Approaches to determination of target IOP-level and its achievement by the combined preparation fotil. *RMJ Clinical Ophthalmology.* 2006; 1:28-31 (In Russ.).
28. Asia-Pacific Glaucoma Guidelines. Kugler Publication; 2016:145.
29. Laplace O., Bron A., Nordmann J.P. Management of ocular hypertension and chronic open-angle glaucoma by French ophthalmologists: the role of target intraocular pressure. *J Fr Ophtalmol.* 2006; 29(4):353-358.
30. Vorwerk C., Thelen U., Buchholz P., Kimmich F. Treatment of glaucoma patients with insufficient intraocular pressure control: a survey of German ophthalmologists in private practice. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24(5):1295-1301.
31. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. Klinicheskaya epidemiologiya [Clinical Epidemiology]. Moscow, Mediapsfera Publ.; 1998:346. (In Russ.).
32. Sobonian N.A., Maximov A.G., Gavrilova T.V. The methodology of assessing morbidity duration on the example of glaucoma. *Voenno-Meditinsky Zhurnal.* 2007; 328(2):62-63. (In Russ.).
33. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinskii A.S. et al. Multicentre study of morphofunctional status of visual analyzer in simultaneous presence in eye glaucoma and age-related macular degeneration with determination of correlations and connections. *Ophthalmology Eastern Europe.* 2013; 4:15-25. (In Russ.).
34. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakynina N.A. et al. Prediction of the disease duration and the age of patients with different stages of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2014; 13(2):60-69. (In Russ.).
35. Kuroedov A.V., Abysheva L.D., Avdeev R.V. et al. The cost-effectiveness ratio study during local hypotensive therapy in patients with advanced primary open angle glaucoma (multicenter study). *Russian Ophthalmological Journal.* 2015; 8(3):10-22. (In Russ.).

36. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмotonуса у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. *Офтальмологические ведомости*. 2015; 8(1):43-60.
37. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмotonуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2015; 16(3):111-123.
38. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукомы*. 2016; 15(2):19-35.
39. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2017; 18(2):74-82.
40. 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.
41. 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 офтальмotonуса. *Национальный журнал глаукомы*. 2018; 17(1):14-28.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Pamberg P. How clinical trial results are changing our thinking about target pressures. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002; 13(2):85-88.
46. Шевелева Л.Н., Леонова А.Г. Сроки развития глаукоматозной экскавации диска зрительного нерва и связь их с различными факторами. *Труды Казахского НИИТБ*. 1968; 1:195-204.
47. van der Valk R., Webers S.A.B., Schouten J.S.A.G et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2005; 112(7):1177-1185.
48. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Е.А. Егорова. Москва: Литтерра; 2004:954.
49. Куроедов А.В. Агрессия против прогрессии: как мы понимаем эффективность комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы). *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2008; 4:143-146.
50. Weinreb R.N., Ong T., Scassellatti Storzolini B. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open-angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99(6):738-745.
51. Andrés-Guerrero V., García-Feijoo J., Konstas A.G. Targeting Schlemm's Canal in the Medical Therapy of Glaucoma: Current and Future Considerations. *Adv Ther*. 2017; 34(5):1049-1069.
52. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. и др. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. Москва; 2001:118.
53. Bucci M.G. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost monotherapy versus latanoprost or pilocarpine in combination with timolol: a randomized, observer-masked multicenter study in patients with open-angle glaucoma. Italian Latanoprost Study Group. *J Glaucoma*. 1999; 8(1):24-30.
54. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э. и др. Результаты клинической оценки нового скринингового метода определения индивидуальной нормы внутриглазного давления. *Вестник офтальмологии*. 2010; 126(2):5-7
55. 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.
36. Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Multicenter study of IOP level in patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma on treatment. *Ophthalmologic vedomosti*. 2015; 8(1):43-60. (In Russ.).
37. Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Optimum upper level of IOP in patients with advanced primary open angle glaucoma in terms of evidence-based medicine. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2015; 8(3):111-123. (In Russ.).
38. Abysheva L.D., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2016; 15(2):19-35. (In Russ.).
39. Abysheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Influence of topical glaucoma hypotensive therapy on the development and progression of dry eye syndrome. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2017; 18(2):74-82. (In Russ.).
40. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U. et al. Suspected glaucoma and early stage glaucoma: differential diagnostic criteria. *Russian Ophthalmological Journal*. 2017; 10(4):5-15. (In Russ.).
41. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Comparison of treatment regimens for patients with primary open-angle glaucoma with signs of disease progression. Part 1. IOP levels. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(1):14-28. (In Russ.).
42. 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.
43. Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 1). *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2011; 3:97-100. (In Russ.).
44. Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian Ophthalmological Journal*. 2013; 6(3):4-7. (In Russ.).
45. Pamberg P. How clinical trial results are changing our thinking about target pressures. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002; 13(2):85-88.
46. Sheveleva L.N., Leonova A.G. Terms of development of glaucomatous excavation of the optic nerve disc and their connection with various factors. *Scientific works of The Kazakh Research Institute of Eye Diseases*. 1968; 1:195-204. (In Russ.).
47. van der Valk R., Webers S.A.B., Schouten J.S.A.G et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2005; 112(7):1177-1185.
48. Ratsional'naya farmakoterapiya v oftalmologii: Rukovodstvo dlya praktikuyuschikh vrachey [Rational pharmacotherapy in ophthalmology: A Guide for Practitioners]. Ed. by E.A. Egorov. Moscow: Litterra; 2004:954 (In Russ.).
49. Kuroyedov A.V. Aggression against progression: how we understand efficiency of combined antiglaucoma drugs (literary review). *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2008; 4:143-146 (In Russ.).
50. Weinreb R.N., Ong T., Scassellatti Storzolini B. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open-angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99(6):738-745.
51. Andrés-Guerrero V., García-Feijoo J., Konstas A.G. Targeting Schlemm's Canal in the Medical Therapy of Glaucoma: Current and Future Considerations. *Adv Ther*. 2017; 34(5):1049-1069.
52. Egorov E.A., Alekseev V.N., Martynova E.B. et al. Pathogenic aspects of primary open-angle glaucoma treatment. Moscow; 2001:118. (In Russ.).
53. Bucci M.G. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost monotherapy versus latanoprost or pilocarpine in combination with timolol: a randomized, observer-masked multicenter study in patients with open-angle glaucoma. Italian Latanoprost Study Group. *J Glaucoma*. 1999; 8(1):24-30.
54. Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E. et al. Results of clinical evaluation of new screening method of individual normal level of intraocular pressure evaluation. *Vestn Oftalmol*. 2010; 126(2):5-7 (In Russ.).
55. 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.

56. Sharma S., Trikha S., Perera S.A., Aung T. Clinical effectiveness of brinzolamide 1%-brimonidine 0.2% fixed combination for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol.* 2015; 24(9):2201-2207.
57. Holló G., Vuorinen J., Tuominen J. et al. Fixed-dose combination of tafluprost and timolol in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: comparison with other fixed-combination products. *Adv Ther.* 2014; 31(9):932-944.
58. Lewis R.A., Levy B., Ramirez N. et al. Fixed-dose combination of AR-13324 and latanoprost: a double-masked, 28-day, randomised, controlled study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2016; 100(3):339-344.
59. 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. *BMC Ophthalmology.* 2014; 19:161-172.
60. Hartleben C., Parra J.C., Batoosingh A. et al. A Masked, randomized, phase 3 comparison of triple fixed-combination bimatoprost/brimonidine/timolol versus fixed-combination brimonidine/timolol for lowering intraocular pressure. *Hindawi J Ophthalmol.* 2017; 9:1-9.
61. Schulzer M. Intraocular pressure reduction in normal-tension glaucoma patients. The Normal Tension Glaucoma Study Group. *Ophthalmology.* 1992; 99(9):1468-1470.
62. Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S. et al. The Low-pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS) study design and baseline characteristics of enrolled patients. *Am J Ophthalmol.* 2011; 151(4): 671-681.
63. Cheng J.W., Cai J.P., Wei R.L. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology.* 2009; 116(7):1243-1249.
64. Kim T.W., Kim M., Lee E.J. et al. Intraocular pressure-lowering efficacy of dorzolamide/timolol fixed combination in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma.* 2014; 23(5):329-332.
65. Igarashi R., Togano T., Sakaue Y. et al. Effect on intraocular pressure of switching from latanoprost and travoprost monotherapy to timolol fixed combinations in patients with normal-tension glaucoma. *J Ophthalmol.* 2014; 2014:720385.
66. Kim J.M., Kim T.W., Kim C.Y. et al. Comparison of the intraocular pressure-lowering effect and safety of brimonidine/timolol fixed combination and 0.5% timolol in normal-tension glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol.* 2016; 60(1):20-26.
67. Kim M., Kim D.M., Park K.H. Intraocular pressure reduction with topical medications and progression of normal-tension glaucoma: a 12-year mean follow-up study. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91(4):e270-275.
68. Komori S., Ishida K., Yamamoto T. Results of long-term monitoring of normal-tension glaucoma patients receiving medical therapy: results of an 18-year follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014; 252(12):1963-1970.
69. Konstas A.G., Hollo G., Astakhov Y.S. et al. Factors associated with long-term progression or stability in exfoliation glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2004; 122(1):29-33.
70. Katz L., Spaeth G., Cantor L. et al. Reversible optic disc cupping and visual field improvement in adults with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1989; 107(5):485-492.
71. Blika S., Saunte E. Timolol maleate in the treatment of glaucoma simplex and glaucoma capsulare. A three-year follow up study. *Acta Ophthalmol.* 1982; 60(6):967-976.
72. Konstas A.G., Mantziris D.A., Cate E.A. et al. Effect of timolol on the diurnal intraocular pressure in exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115(8):975-979.
73. Konstas A.G., Kozobolis V.P., Tsironi S. et al. Comparison of the 24-hour intraocular pressure-lowering effects of latanoprost and dorzolamide/timolol fixed combination after 2 and 6 months of treatment. *Ophthalmology.* 2008; 115:99-103.
74. Konstas A.G., Koliakos G.G., Karabatas C.H. et al. Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humour of patients with exfoliative glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2006; 82(2):319-322.
75. Konstas A.G., Maltezos A., Bufidis T. et al. Twenty-four hour control of intraocular pressure with dorzolamide and timolol maleate in exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Eye (Lond).* 2000; 14(Pt.1):73-77.
76. 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.
56. Sharma S., Trikha S., Perera S.A., Aung T. Clinical effectiveness of brinzolamide 1%-brimonidine 0.2% fixed combination for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol.* 2015; 24(9):2201-2207.
57. Holló G., Vuorinen J., Tuominen J. et al. Fixed-dose combination of tafluprost and timolol in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: comparison with other fixed-combination products. *Adv Ther.* 2014; 31(9):932-944.
58. Lewis R.A., Levy B., Ramirez N. et al. Fixed-dose combination of AR-13324 and latanoprost: a double-masked, 28-day, randomised, controlled study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2016; 100(3):339-344.
59. 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. *BMC Ophthalmology.* 2014; 19:161-172.
60. Hartleben C., Parra J.C., Batoosingh A. et al. A Masked, randomized, phase 3 comparison of triple fixed-combination bimatoprost/brimonidine/timolol versus fixed-combination brimonidine/timolol for lowering intraocular pressure. *Hindawi J Ophthalmol.* 2017; 9:1-9.
61. Schulzer M. Intraocular pressure reduction in normal-tension glaucoma patients. The Normal Tension Glaucoma Study Group. *Ophthalmology.* 1992; 99(9):1468-1470.
62. Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S. et al. The Low-pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS) study design and baseline characteristics of enrolled patients. *Am J Ophthalmol.* 2011; 151(4): 671-681.
63. Cheng J.W., Cai J.P., Wei R.L. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology.* 2009; 116(7):1243-1249.
64. Kim T.W., Kim M., Lee E.J. et al. Intraocular pressure-lowering efficacy of dorzolamide/timolol fixed combination in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma.* 2014; 23(5):329-332.
65. Igarashi R., Togano T., Sakaue Y. et al. Effect on intraocular pressure of switching from latanoprost and travoprost monotherapy to timolol fixed combinations in patients with normal-tension glaucoma. *J Ophthalmol.* 2014; 2014:720385.
66. Kim J.M., Kim T.W., Kim C.Y. et al. Comparison of the intraocular pressure-lowering effect and safety of brimonidine/timolol fixed combination and 0.5% timolol in normal-tension glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol.* 2016; 60(1):20-26.
67. Kim M., Kim D.M., Park K.H. Intraocular pressure reduction with topical medications and progression of normal-tension glaucoma: a 12-year mean follow-up study. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91(4):e270-275.
68. Komori S., Ishida K., Yamamoto T. Results of long-term monitoring of normal-tension glaucoma patients receiving medical therapy: results of an 18-year follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014; 252(12):1963-1970.
69. Konstas A.G., Hollo G., Astakhov Y.S. et al. Factors associated with long-term progression or stability in exfoliation glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2004; 122(1):29-33.
70. Katz L., Spaeth G., Cantor L. et al. Reversible optic disc cupping and visual field improvement in adults with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1989; 107(5):485-492.
71. Blika S., Saunte E. Timolol maleate in the treatment of glaucoma simplex and glaucoma capsulare. A three-year follow up study. *Acta Ophthalmol.* 1982; 60(6):967-976.
72. Konstas A.G., Mantziris D.A., Cate E.A. et al. Effect of timolol on the diurnal intraocular pressure in exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115(8):975-979.
73. Konstas A.G., Kozobolis V.P., Tsironi S. et al. Comparison of the 24-hour intraocular pressure-lowering effects of latanoprost and dorzolamide/timolol fixed combination after 2 and 6 months of treatment. *Ophthalmology.* 2008; 115:99-103.
74. Konstas A.G., Koliakos G.G., Karabatas C.H. et al. Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humour of patients with exfoliative glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2006; 82(2):319-322.
75. Konstas A.G., Maltezos A., Bufidis T. et al. Twenty-four hour control of intraocular pressure with dorzolamide and timolol maleate in exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Eye (Lond).* 2000; 14(Pt.1):73-77.
76. 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.

77. Konstas A.G., Mikropoulos D.G., Embeslidis T.A. et al. 24-hour intraocular pressure control with evening-dosed travoprost/timolol, compared with latanoprost/timolol, fixed combinations in exfoliative glaucoma. *Eye (London)*. 2010; 24(10):1606-1613.
78. Konstas A.G., Holló G., Mikropoulos D. et al. Twenty-four hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(2):209-213.
79. Holló G., Ropo A. Intraocular pressure decrease with preservative-free fixed and unfixed combination of tafluprost and timolol in pseudoexfoliative glaucoma. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(1):13-16.
80. Тачиева Е.С. Влияние пилокарпина на офтальмotonус здоровых, глаукомных глаз и глаукомных глаз с псевдоэксколиативным синдромом. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2004; 1:15-16.
81. Angelilli A., Ritch R., Krupin T. et al. The International Collaborative Exfoliation Syndrome Treatment (ICEST) Study: Results. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50(13):2474.
82. Mastropasqua L., Carpineto P., Ciancaglini M., Gallenga P.E. A 12-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in pigmentary glaucoma. *Ophthalmology*. 1999; 106:550-555.
83. Grierson I., Jonsson M., Cracknell K. Latanoprost and pigmentation. *Jpn J Ophthalmol*. 2004; 48:602-612.
84. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю. Продолжительность гипотензивного действия антиглазкомных препаратов. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2016; 17(4):214-219.
85. Covert D., Robin A.L. Adjunctive glaucoma therapy use associated with travoprost, bimatoprost, and latanoprost. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(5):971-976.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Kobelt, G. Comparative data for all countries. In: Jönsson B., Kriegstein G., eds. Primary open-angle glaucoma. Differences in international treatment patterns and costs. Oxford, England: ISIS Medical Media; 1998:116-126.
90. Куроедов А.В., Криницына Е.А., Сергеева В.М., Городничий В.В. Изменение структуры клинико-эпидемиологических показателей первичной открытоглазной глаукомы за 10 лет у пациентов, поступающих на оперативное лечение. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2017; 18(4):205-212.
91. Inoue K., Okayama R., Higa R. Assessment of ocular hypotensive effect and safety 12 months after changing from an unfixed combination to a latanoprost 0.005% + timolol maleate 0.5% fixed combination. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6:607-612.
92. Manni G., Denis P., Chew P. et al. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2009; 18(4):293-300.
93. 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. *BMC Ophthalmology*. 2010; 10:21-29.
94. Апостолова А.С. Наш опыт применения фиксированной комбинации травопроста 0,004% с тимололом малеатом 0,5% (ДуоТрав, Alcon) в лечении псевдоэксколиативной глаукомы. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2014; 14(3):135-139
95. Inoue K., Okayama R., Higa R., Tomita G. Efficacy and safety of switching to latanoprost 0.005%-timolol maleate 0.5% fixed-combination eyedrops from an unfixed combination for 36 months. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8:1275-1279.
96. Pajic B., Pajic-Eggspuehler B., Hafliger I.O. Comparison of the effects of dorzolamide/timolol and latanoprost/timolol fixed combinations upon intraocular pressure and progression of visual field damage in primary open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(9):2213-2219.
97. Cillino S., Di Pace F., Casuccio A. et al. Deep sclerectomy versus trabeculectomy with low-dosage mitomycin C: four-year follow-up. *Ophthalmologica*. 2008; 222(2):81-87.
77. Konstas A.G., Mikropoulos D.G., Embeslidis T.A. et al. 24-hour intraocular pressure control with evening-dosed travoprost/timolol, compared with latanoprost/timolol, fixed combinations in exfoliative glaucoma. *Eye (London)*. 2010; 24(10):1606-1613.
78. Konstas A.G., Holló G., Mikropoulos D. et al. Twenty-four hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(2):209-213.
79. Holló G., Ropo A. Intraocular pressure decrease with preservative-free fixed and unfixed combination of tafluprost and timolol in pseudoexfoliative glaucoma. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(1):13-16.
80. Tachieva E.S. The influens of pilocarpini on ophthalmotonus of healthy, glaucoma eyes and glaucoma eyes with XFS. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2004; 1:15-16 (In Russ.).
81. Angelilli A., Ritch R., Krupin T. et al. The International Collaborative Exfoliation Syndrome Treatment (ICEST) Study: Results. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50(13):2474.
82. Mastropasqua L., Carpineto P., Ciancaglini M., Gallenga P.E. A 12-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in pigmentary glaucoma. *Ophthalmology*. 1999; 106:550-555.
83. Grierson I., Jonsson M., Cracknell K. Latanoprost and pigmentation. *Jpn J Ophthalmol*. 2004; 48:602-612.
84. Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu. The duration of the hypotensive action of anti-glaucoma medicines. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2016; 17(4):214-219. (In Russ.).
85. Covert D., Robin A.L. Adjunctive glaucoma therapy use associated with travoprost, bimatoprost, and latanoprost. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(5):971-976.
86. 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.
87. Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Aleksandrov A.S. Principles of reduction of ophthalmotonous pressure on 30% by the patients with glaucoma (Review of literature). *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2009; 330(6):40-46. (In Russ.).
88. 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.
89. Kobelt, G. Comparative data for all countries. In: Jönsson B., Kriegstein G., eds. Primary open-angle glaucoma. Differences in international treatment patterns and costs. Oxford, England: ISIS Medical Media; 1998:116-126.
90. Kuroyedov A.V., Krinitsyna E.A., Sergeeva V.M., Gorodnichiy V.V. Changes in the structure of clinical and epidemiological characteristics of primary open-angle glaucoma over 10 years in patients coming to surgical treatment. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2017; 18(4):205-212. (In Russ.).
91. Inoue K., Okayama R., Higa R. Assessment of ocular hypotensive effect and safety 12 months after changing from an unfixed combination to a latanoprost 0.005% + timolol maleate 0.5% fixed combination. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6:607-612.
92. Manni G., Denis P., Chew P. et al. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2009; 18(4):293-300.
93. 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. *BMC Ophthalmology*. 2010; 10:21-29.
94. Apostolova A.S. Our experience of prescription of a fixed combination of travoprost 0.004% and timolol maleate 0.5% (DuoTrav, Alcon) in the treatment of pseudoexfoliative glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2014; 14(3):135-139. (In Russ.).
95. Inoue K., Okayama R., Higa R., Tomita G. Efficacy and safety of switching to latanoprost 0.005%-timolol maleate 0.5% fixed-combination eyedrops from an unfixed combination for 36 months. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8:1275-1279.
96. Pajic B., Pajic-Eggspuehler B., Hafliger I.O. Comparison of the effects of dorzolamide/timolol and latanoprost/timolol fixed combinations upon intraocular pressure and progression of visual field damage in primary open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(9):2213-2219.
97. Cillino S., Di Pace F., Casuccio A. et al. Deep sclerectomy versus trabeculectomy with low-dosage mitomycin C: four-year follow-up. *Ophthalmologica*. 2008; 222(2):81-87.

98. Ehrnrooth P., Lehto I., Puska P., Laatikainen L. Long-term outcome of trabeculectomy in terms of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol.* (Scand). 2002; 80(3):267-271.
99. Gedde S.J., Schiffman J.C., Feuer W.J. et al. Three-year follow-up of the tube versus trabeculectomy study. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148(5):670-684.
100. Shah P., Agrawal P., Khaw P.T. et al. ReGAE 7: long-term outcomes of augmented trabeculectomy with mitomycin C in African Caribbean patients. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 40(4):e176-182.
101. Jayaram H., Strouthidis N.G., Kamal D.S. Trabeculectomy for normal tension glaucoma: outcomes using the Moorfields Safer Surgery technique. *Br J Ophthalmol.* 2016; 100(3):332-338.
102. Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1996; 121(4):349-366.
103. Козлов В.И., Козлова Е.Е., Соколовская Т.В., Сидорова А.В. Причины повышения внутриглазного давления в ближайшие и отдаленные сроки после непроникающей глубокой склерэктомии в хирургии открытого глаукомы. Перспективные направления в хирургическом лечении глаукомы. Сб. научн. ст. Москва; 1997:50-53.
104. Russo V., Scott I.U., Stella A. et al. Nonpenetrating deep sclerectomy with reticulated hyaluronic acid implant versus punch trabeculectomy: a prospective clinical trial. *Eur J Ophthalmol.* 2008; 18(5):751-757.
105. Cheng J.W. Systematic overview of the efficacy of non-penetrating surgery in the treatment of open angle glaucoma. *Med Sci Monit.* 2011; 17(7):110-115.
106. Lin L., Zhao Y.J., Chew P.T. et al. Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother.* 2014; 48(12):1585-1593.
107. Xing Y., Jiang F.G., Li T. Fixed combination of latanoprost and timolol vs the individual components for primary open angle glaucoma and ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* 2014; 18(7):879-890.
108. 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.
109. Japan Glaucoma Society Guidelines for Glaucoma (2nd Edition). Japan; 2006:61.
110. Translation of the Finnish Current Care Guideline for Glaucoma. Finland; 2014:23.
111. Guidelines for Medical Management of primary open-angle glaucoma. All India Ophthalmological Society; 2011:56.
112. ICO Guidelines for Glaucoma Eye Care. International Council of Ophthalmology; 2015:22.
113. Родионова Т.Е., Кадырова Г.Р. О применении метода ступенчатого оценивания при построении описательных моделей. Информационные технологии и нанотехнологии. 2017: 1376-1379. (In Russ.).
114. National Institutes of Health. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. Bethesda, USA. 1992. Publication No. 92-3091:62.
115. Chobanian A.V., Bakris G.L. et al. Seventh report of the Joint National Committee of prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension.* 2003; 42:1206-1252.
116. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112(11):1446-1454.
117. Еричев В.П., Амбарцумян К.Г., Федоров А.А. Клинико-морфологические доказательства влияния консервантов на поверхность глаза при первичной открытоглазной глаукоме. Национальный журнал глаукома. 2014; 13(4):13-22. (In Russ.).
98. Ehrnrooth P., Lehto I., Puska P., Laatikainen L. Long-term outcome of trabeculectomy in terms of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol.* (Scand). 2002; 80(3):267-271.
99. Gedde S.J., Schiffman J.C., Feuer W.J. et al. Three-year follow-up of the tube versus trabeculectomy study. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148(5):670-684.
100. Shah P., Agrawal P., Khaw P.T. et al. ReGAE 7: long-term outcomes of augmented trabeculectomy with mitomycin C in African Caribbean patients. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 40(4):e176-182.
101. Jayaram H., Strouthidis N.G., Kamal D.S. Trabeculectomy for normal tension glaucoma: outcomes using the Moorfields Safer Surgery technique. *Br J Ophthalmol.* 2016; 100(3):332-338.
102. Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1996; 121(4):349-366.
103. Kozlov V.I., Kozlova E.E., Sokolovskaya T.V., Sidorova A.V. Causes of elevated intraocular pressure in the early and late periods after non-penetrating deep sclerectomy in open-angle glaucoma surgery. A promising direction in the surgical treatment of glaucoma. Collection of scientific works. Moscow; 1997:50-53. (In Russ.).
104. Russo V., Scott I.U., Stella A. et al. Nonpenetrating deep sclerectomy with reticulated hyaluronic acid implant versus punch trabeculectomy: a prospective clinical trial. *Eur J Ophthalmol.* 2008; 18(5):751-757.
105. Cheng J.W. Systematic overview of the efficacy of non-penetrating surgery in the treatment of open angle glaucoma. *Med Sci Monit.* 2011; 17(7):110-115.
106. Lin L., Zhao Y.J., Chew P.T. et al. Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother.* 2014; 48(12):1585-1593.
107. Xing Y., Jiang F.G., Li T. Fixed combination of latanoprost and timolol vs the individual components for primary open angle glaucoma and ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* 2014; 18(7):879-890.
108. 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.
109. Japan Glaucoma Society Guidelines for Glaucoma (2nd Edition). Japan; 2006:61.
110. Translation of the Finnish Current Care Guideline for Glaucoma. Finland; 2014:23.
111. Guidelines for Medical Management of primary open-angle glaucoma. All India Ophthalmological Society; 2011:56.
112. ICO Guidelines for Glaucoma Eye Care. International Council of Ophthalmology; 2015:22.
113. Rodionova T.E., Kadyrova G.R. About the application of the step-wise estimation method in the construction of descriptive models. Information technologies and nanotechnologies. 2017: 1376-1379. (In Russ.).
114. National Institutes of Health. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. Bethesda, USA. 1992. Publication No. 92-3091:62.
115. Chobanian A.V., Bakris G.L. et al. Seventh report of the Joint National Committee of prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension.* 2003; 42:1206-1252.
116. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112(11):1446-1454.
117. Еричев В.П., Амбарцумян К.Г., Федоров А.А. Clinical and morphological evidence of the effect of preservatives on the eye surface in primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukom.* 2014; 13(4):13-22. (In Russ.).

Поступила / Received / 07.06.2018

# БИМОПТИК РОМФАРМ

Биматопрост 0,03% - 3 мл, капли глазные

Новый простамид для максимального снижения ВГД



- ❖ Мощный гипотензивный эффект на всех стадиях глаукомы в монотерапии и в сочетании с другими ПГП<sup>2,3,4</sup>
- ❖ Надежная альтернатива при недостаточном эффекте от других простагландинов<sup>3,4,5</sup>
- ❖ Комфортная переносимость (благодаря нейтральному рН и минимальному количеству консерванта)<sup>1,5</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Бимоптик Ромфарм

2. «Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей», Москва, «ГЕОТАР-Медиа», 2015

3. Holmstrom S, Buchholz P, Walt J, Wickstrom J, Aagren M. Analytic review of bimatoprost, latanoprost and travoprost in primary open angle glaucoma. Curr Med Res Opin. 2005 Nov; 21(11):1875-83

Cantor LB, Hoop J, Morgan L, Wudunn D, Catoira Y. Intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost 0.03% and travoprost 0.004% in patients with glaucoma or ocular hypertension. Br J Ophthalmol. 2006; 90:1370-1373

4. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. [http://www.eugs.org/eng/EGS\\_guidelines.asp](http://www.eugs.org/eng/EGS_guidelines.asp). Accessed March 1, 2014

5. Коротких С.А., Жиборкин Г.В., Князева Е.С., Русакова Л.В. Эффективность монотерапии пациентов с первичной открытоугольной глаукомой препаратом Биматопрост 0,03 % (Бимоптик). Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (4)

Перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции

Более подробная информация доступна на сайте [www.rompharma.ru](http://www.rompharma.ru)



Производитель: К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния

Представительство в РФ: Rompharm Company

121596, г. Москва, Ул. Горбунова, д.2, стр. 204, офис 623

Тел./факс: (495) 787-78-44, (495) 269-00-39

# Возможные пути решения вопросов доставки лекарственных препаратов к заднему отделу глаза

**ЕГОРОВ Е.А.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии<sup>1</sup>;

**БАЕВА Н.Г.**, аспирант<sup>1,2</sup>;

**РОМАНОВА Т.Б.**, к.м.н.<sup>1</sup>;

**Мовсисян А.Б.**, клинический ординатор<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Кафедра офтальмологии лечебного факультета им. акад. А.П. Нестерова ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>2</sup> ГБУЗ ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ Москвы, 111539, Российская Федерация, Москва, ул. Вешняковская, 23.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

**Для цитирования:** Егоров Е.А., Баева Н.Г., Романова Т.Б., Мовсисян А.Б. Возможные пути решения вопросов доставки лекарственных препаратов к заднему отделу глаза. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(4):56-62.

## Резюме

**ЦЕЛЬ.** Выявление динамики зрительных функций у больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) с сохраненными зрительными функциями и компенсированным внутриглазным давлением (ВГД) после проведения трофической модифицированной лазерной коагуляции (тМЛК) и последующим субконъюнктивальным введением Ретиналамина в область нанесенных коагулятов на фоне местной вазоконстрикции.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Исследование включало 2 группы — исследуемая (118 глаз) и контрольная (40 глаз) — пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями открытоугольной глаукомы и нормализованным офтальмоскопом. В исследуемой группе проводилась тМЛК с последующим введением Ретиналамина, группе контроля проводилась только тМЛК. У всех пациентов выяснялись жалобы, анамнез заболевания и жизни, а также осуществлялось комплексное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, тонометрию, биомикрофтальмоскопию, автоматическую статическую периметрию с использованием центрального порогового теста. Исследование проводилось в динамике: до начала лечения, на 5 день после проведения тМЛК, через 1 и 5 месяцев после тМЛК.

Трофическая модифицированная лазерная коагуляция состояла из двух этапов: создания зон повышенной проницаемости гематоофтальмического барьера (ГОБ) и введения Ретиналамина в эту область.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследуемой группе отмечается значительное улучшение показателей полей зрения сразу после проведения лечения и длительное сохранение эффекта после лечения. В контрольной группе улучшение показателей зрительных функций достигается лишь сразу после лечения, а уже через один месяц они практически не отличаются от исходных. Тенденция возвращения показателей к исходным значениям выявлена в обеих группах, однако в контрольной группе данное явление зафиксировано к 1 месяцу, тогда как в исследуемой группе оно наблюдается к 5 месяцу после лечения и говорит о продолжительном сохранении положительного эффекта.

**ВЫВОДЫ.** Методика введения Ретиналамина в субконъюнктивальное пространство на фоне местной вазоконстрикции в области нанесенных коагулятов (тМЛК) способствует увеличению проницаемости гематоофтальмического барьера в этой области для лекарственных препаратов, что приводит к улучшению зрительных функций.

Полученные данные говорят об эффективности, безопасности и перспективном использовании тМЛК в сочетании с введением Ретиналамина в качестве нейроретинопротекторной терапии у больных с компенсированной ПОУГ и сохранными зрительными функциями.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** первичная открытоугольная глаукома, глаукомная оптическая нейропатия, нейроретинопротекция, трофическая модифицированная лазеркоагуляция.

## Для контактов:

Егоров Евгений Алексеевич, e-mail: egorov\_ea@rsmu.ru

ENGLISH

## Possible ways to solve the issues of drug delivery to the posterior segment of the eye

**EGOROV E.A.**, Med.Sc.D., Professor, Head of the Ophthalmology Department<sup>1</sup>;

**BAEVA N.G.**, Postgraduate of the Ophthalmology Department<sup>1,2</sup>;

**ROMANOVA T.B.**, Ph.D.<sup>1</sup>;

**Movsisyan A.B.**, Resident<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Ophthalmology Department,

*1 Ostrovitianov str., Moscow, Russian Federation, 117997;*

<sup>2</sup>Filatov City hospital No 15, 23 Veshnyakovskaya str., Moscow, Russian Federation, 111539.

*Conflicts of Interest and Source of Funding:* none declared.

**For citations:** Egorov E.A., Baeva N.G., Romanova T.B., Movsisyan A.B. Possible ways to solve the issues of drug delivery to the posterior segment of the eye. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(4):56-62.

### Abstract

**PURPOSE:** To identify visual functions dynamics in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) with preserved visual functions and compensated intraocular pressure (IOP) after trophic modified laser coagulation (tMLC) and subsequent subconjunctival injection of Retinalamin® to the laser burn sites with local vasoconstriction.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included two groups: main (118 eyes) and control (40 eyes) with moderate and advanced stages of open-angle glaucoma and normalized IOP. Main group patients underwent tMLC followed by Retinalamin® injection, while control group patients' treatment was limited solely to tMLC. All patients underwent a general examination, which consisted of the collection of symptoms, anamnesis vitae and morbi, and a comprehensive ophthalmological examination, including visometry, tonometry, biomicrophthalmoscopy and automated static perimetry using a central threshold test. The study was conducted before treatment, on the 5th day after tMLC, 1 month after tMLC and 5 months after tMLC.

Trophic modified laser photocoagulation was carried out in two stages: the creation of zones of increased permeability in the blood-ocular barrier (BOB) and the injection of Retinalamin® into this area.

**RESULTS:** In the study group, there was a significant improvement in visual fields parameters immediately after the treatment and long-term preservation of the effect after treatment. In the control group, visual functions improvement was achieved only immediately after treatment, and after one month the parameters practically did not differ from baseline. The trend of parameters' return to baseline values was revealed in both groups, but in the control group this phenomenon was registered by the 1 month timepoint, while in the study group the effect lasted longer and the decrease was observed only 5 months after the treatment, indicating a long-term preservation of the positive treatment effect.

**CONCLUSION:** The method of subconjunctival Retinalamin® injection with local vasoconstriction at the laser burn sites (tMLC) showed an increase in local permeability of blood-ocular barrier for drug delivery, resulting in visual functions improvement.

The obtained data suggest the efficacy, safety and promising use of tMLC in combination with Retinalamin® injection as a neuroretinoprotective therapy in patients with compensated POAG and preserved visual functions.

**KEYWORDS:** primary open-angle glaucoma, optic neuropathy glaucoma, neuroretinoprotection, trophic modified laser coagulation.

**Н**а сегодняшний день, учитывая известные этиопатогенетические механизмы, глаукому принято рассматривать как мультифакториальное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей оптиконейропатией, патологическими изменениями полей зрения и гибелью ганглиозных клеток сетчатки [1].

Продолжающееся распространение глаукомы в мире, неясность определенных аспектов патогенеза остаются движущими факторами для подробного и постоянного изучения вопросов патогенеза этого заболевания, а также механизмов, приводящих к нарушению зрительных функций и развитию глаукомной атрофии зрительного нерва.

Выбор направление лечения глаукомы всегда производится с учетом основных звеньев патогенеза глаукоматозного процесса: механического, дисциркуляторного и метаболического, главными пусковыми из которых служат механический и сосудистый, а реализация их действия осуществляется через метаболический фактор, которому как раз и отводится ключевая роль в патогенезе ГОН [2]. Лечение глаукомы проводится с учетом данных аспектов путем применения комплексного подхода, направленного на снижение повышенного уровня офтальмомоторуса, коррекцию общих и местных гемоциркуляторных и метаболических нарушений [3-5].

Однако даже при достаточном и эффективном снижении ВГД возможно дальнейшее прогрессирование функциональных глаукоматозных нарушений. Данный факт актуализирует изучение возможных терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение гибели нейрональных клеток. Комплекс мер, целями которого являются уменьшение дальнейшей дистрофии аксонов и сохранение структуры неповрежденных нейрональных клеток, а также клеток сетчатки, получил название «нейропротекция». Обязательным условием, необходимым для эффективного применения нейропротекторной терапии глаукомы, является компенсированное ВГД [1, 4].

Возможные способы медикаментозного воздействия на метаболизм сетчатки и зрительного нерва имеют достаточно небольшую эффективность в связи с крайне небольшой проницаемостью внутрь глаза через гематоофтальмический барьер (ГОБ) лекарственных препаратов при всех возможных путях их введения.

В метаболических процессах глаза одну из важных ролей играет стекловидное тело, занимающее 2/3 объема глаза. Исследования, посвященные изучению направления движения в стекловидном теле жидкости, продуцирующейся цилиарным телом, подтверждают наличие постоянного, медленного тока с определенной направленностью. Жидкость поступает в заднюю камеру глаза и частично в стекловидное тело, а ее отток происходит как в переднюю камеру глаза, так и в периваскулярные пространства зрительного нерва. Из задних отделов стекловидного тела жидкость отводится преимущественно к сетчатке к зрительному нерву [6, 7]. Таким образом, наличие в стекловидном теле тока жидкости с определенной направленностью и низкой скоростью создает витреальное депо, способное накапливать собственные биологически активные вещества, которые, в свою очередь, воздействуют на процессы жизнедеятельности сетчатки и в особенности зрительного нерва в течение продолжительного времени.

На кафедре офтальмологии РНИМУ имени Н.И. Пирогова в 2000 г. был разработан способ снижения ВГД при помощи проведения транскле-

ральной лазерной циклокоагуляции (ЛЦК). Методика основана на излучении полупроводникового лазера с длиной волны 0,81 мкм, обладающем способностью проникать через слабопигментированные ткани, практически не повреждая их, и адсорбирующемся в богатых меланином структурах, вызывая выраженный термический ожог. Локальное дозированное воспаление, возникающее в зоне лазерного ожога, служит источником биологически активных веществ, а поглощение лазерного излучения пигментным эпителием приводит к нарушению ГОБ и увеличению его проницаемости [8]. При проведении ЛЦК концентрично на 220-270° наносятся 22-25 лазерных коагулятов с помощью офтальмогирургического диодного лазера, световод которого располагается перпендикулярно к поверхности глазного яблока, на расстоянии 3-5 мм от лимба, захватывая не только область цилиарной короны, но и плоской части цилиарного тела. Режим работы лазера: длина волны 0,81 мкм, мощность 1,0 Вт, экспозиция 3,0 сек. Клинически доказано достижение стойкой компенсации офтальмомоторуса и положительная динамика центрального зрения, уменьшение количества скотом. [8,9]

Модификация методики ЛЦК позволила разработать способ создания зон повышенной проницаемости ГОБ, для облегчения доставки лекарственных препаратов к задним отделам глаза. Метод основан на создании участков, лишенных пигментного эпителия, под воздействием лазерного излучения. Лазерные коагуляты наносятся в области проекции плоской части цилиарного тела, затем в области нанесенных коагулятов проводятся субконъюнктивальные инъекции лекарственных препаратов, в сопровождении с инстилляциями вазоконстрикторов [9,10]. Через созданные зоны поврежденного ГОБ лекарственные препараты проходят ГОБ в большем объеме и с медленным витреальным током постепенно попадают непосредственно к поверхности сетчатки и зрительному нерву. Экспериментально и клинически доказано, что для обеспечения плавного равномерного поступления лекарственных препаратов, пролонгации, а также более длительной их элиминации, в качестве депонирующего агента необходимо использование гидроксипропилметилцеллюлозы (вискоэластика) для разведения лекарственных препаратов, приготавливаемых для введения в область увеличенной проницаемости ГОБ [9,10].

Цель настоящей работы — выявление динамики зрительных функций у больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) с сохраненными зрительными функциями и компенсированным ВГД после проведения трофической модифицированной лазерной коагуляции (тМЛК) и последующего субконъюнктивального введения Ретиналамина в область нанесенных коагулятов на фоне местной вазоконстрикции.

**Задачи:**

1. Оценить динамику остроты зрения на фоне проведения тМЛК с последующим субконъюнктивальным введением Ретиналамина.

2. Оценить изменение светочувствительности клеток центральной зоны сетчатки по значению среднего отклонения (MD) на фоне проведения тМЛК с последующим субконъюнктивальным введением Ретиналамина.

3. Оценить динамику состояния чувствительности сетчатки на основании данных периметрии на фоне проведения тМЛК с последующим субконъюнктивальным введением Ретиналамина®.

4. Провести сравнительное исследование изменений зрительных функций на фоне проведения тМЛК и тМЛК в комбинации с последующим введением Ретиналамина.

**Материалы и методы**

В исследовании участвовали 2 группы: исследуемая, в которой проводились тМЛК и последующее введение Ретиналамина, и контрольная группа, в которой проводилась только тМЛК. В исследуемую группу было включено 75 человек (118 глаз) — 48 (64%) женщин и 27 (36%) мужчин с развитой и далеко зашедшей стадиями открытогоугольной глаукомы и нормализованным офтальмотонусом. Группу контроля составили 30 больных (40 глаз): 18 (60%) женщин и 12 (40%) мужчин с развитой и далеко зашедшей стадиями открытогоугольной глаукомы и нормализованным офтальмотонусом. У всех пациентов диагноз установлен в соответствии с актуальной классификацией и подтвержден дополнительными методами обследования.

**Критерии включения:** пациенты обоих полов с развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы, компенсированным ВГД (на фоне местной гипотензивной терапии, после хирургического или лазерного вмешательства) и сохранными зрительными функциями (острота зрения с коррекцией  $\geq 0,1$ ), длительностью заболевания от 1 до 35 лет (в среднем —  $11,24 \pm 5,78$  года). Обязательным условием являлось наличие достаточной прозрачности оптических сред для проведения исследования глазного дна.

**Критерии исключения:** врожденная глаукома; нарушение прозрачности роговицы любой этиологии; наличие любой ретинальной патологии в анамнезе, в том числе перенесенные ретинальные окклюзии; наличие иной патологии зрительного нерва; наличие воспалительной офтальмопатологии острого или хронического характера; отягощенный аллергологический анамнез, данные о гиперчувствительности к исследуемому препарату и любые другие состояния, затрудняющие участие в клиническом исследовании.

Всем пациентам проводили общее обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза заболевания, жизни, а также комплексное офтальмологическое

обследование: визометрию, тонометрию (бесконтактная пневмотонометрия и тонометрия по Маклакову), биомикрофальмоскопию, автоматическую статическую периметрию (Humphrey HFA 750i, «Carl Zeiss Meditec Inc.», США) с использованием центрального порогового теста по программе «Central 24-2 threshold test».

Исследование включало несколько контрольных точек: до начала лечения, на 5 день после проведения тМЛК, через 1 и 5 месяцев после тМЛК.

Трофическая модифицированная лазерная коагуляция проводилась в два этапа:

1 этап — создание зон повышенной проницаемости ГОБ. В условиях операционной под местной анестезией Sol. Proximetacaini 0,5% капельно после 3-х последовательных инстилляций с 5-минутным промежутком в 10 мм от лимба в нижнем наружном квадранте в шахматном порядке, обходя участки истончения склеры, наносили 6-8 коагулятов мощностью 0,5 Вт, экспозиция 3 с. После этого в течение 5 дней после тМЛК в обязательном порядке назначалась местная противовоспалительная терапия — инстилляции непафенака 0,1%;

2 этап — введение препарата в область созданных зон повышенной проницаемости гематоофтальмического барьера. На вторые сутки проводилось субконъюнктивальное введение 0,5 мл ex tempore приготовленного препарата: 5 мг Ретиналамина, растворенного в 1 мл Лидокаина, в объеме 0,5 мл, и 0,3 мл 2% гидроксипропилметилцеллюлозы.

Перед выполнением инъекции за 30 минут инстилировали 0,05% раствор тетризолина, затем препарат применяли 2 раза в день в течение 2-3 дней. Субконъюнктивальная инъекция проводилась под местной инстилляционной анестезией оксибупрокайном 0,4%.

При оценке полученных результатов анализировали динамику остроты зрения, значение индекса среднего отклонения (MD), dB; значение индекса поля зрения (VFI, visual field index), %, рассчитываемые прибором автоматически с учетом собственной базы данных.

Данные, полученные при обследовании, подвергали статистической обработке с помощью программы Microsoft Excel 2010. Для сравнения данных до и после лечения использовали непараметрический W-критерий Уилкоксона, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

**Результаты**

Для анализа изменений остроты зрения вычислялась средняя величина до лечения, затем через 5 дней, 1 и 5 месяцев после лечения. Средняя острая зрения в исследуемой группе до лечения составила  $0,31 \pm 0,13$  ( $p < 0,05$ ), на 5 день после введения Ретиналамина  $0,45 \pm 0,18$  ( $p < 0,05$ ), через один

Таблица 1. Динамика функциональных показателей  
Table 1. Functional parameters dynamics

Исследуемые показатели <i>Parameters</i>	Перед началом лечения <i>Before the treatment</i>	На 5 день после тМЛК <i>5 days after tMLC</i>	Через 1 месяц <i>1 month after the injection</i>	Через 5 месяцев <i>5 month after the injection</i>
Острота зрения <i>Visual acuity</i>	исследуемая группа / <i>study group</i>	0,31±0,13 (p<0,05)	0,45±0,18 (p<0,05)	0,42±0,14 (p<0,05)
	контроль / <i>control</i>	0,34±0,2 (p<0,05)	0,43±0,15 (p<0,05)	0,35±0,19 (p<0,05)
MD, дБ/дБ <i>MD, dB/dB</i>	исследуемая группа / <i>study group</i>	-21,83±5,74 (p<0,05)	-20,67±6,33 (p<0,05)	-21,2±7,11 (p<0,05)
	контроль / <i>control</i>	-20,21±3,95 (p<0,05)	-19,46±5,72 (p<0,05)	-20,12±4,94 (p<0,05)
VFI, % <i>VFI, %</i>	исследуемая группа / <i>study group</i>	31,8±6,5 (p<0,05)	36,7±7,2 (p<0,05)	39,6±5,34 (p<0,05)
	контроль / <i>control</i>	34,0±5,74 (p<0,05)	37,2±4,81 (p<0,05)	38,7±4,46 (p<0,05)

Примечание: MD (mean deviation) – значение индекса среднего отклонения; p – вероятность ошибки.

Notes: MD (mean deviation) – mean deviation from normal values; p – the probability of error.

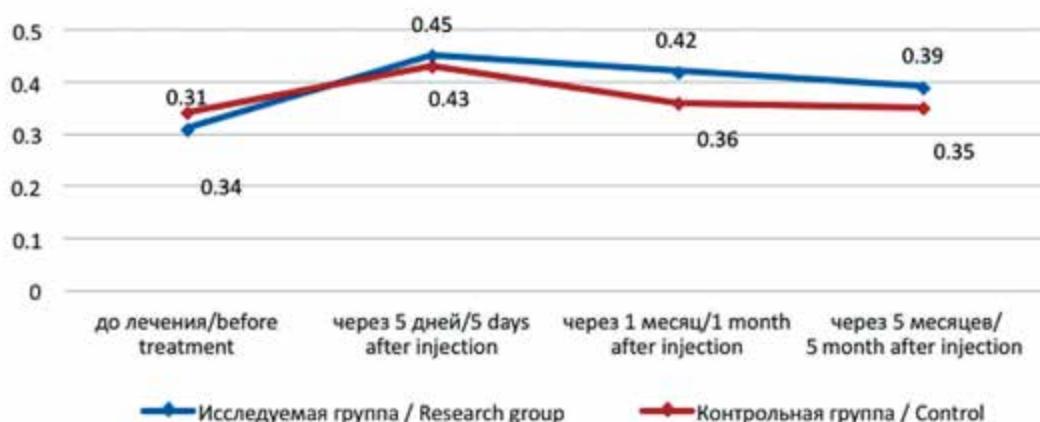
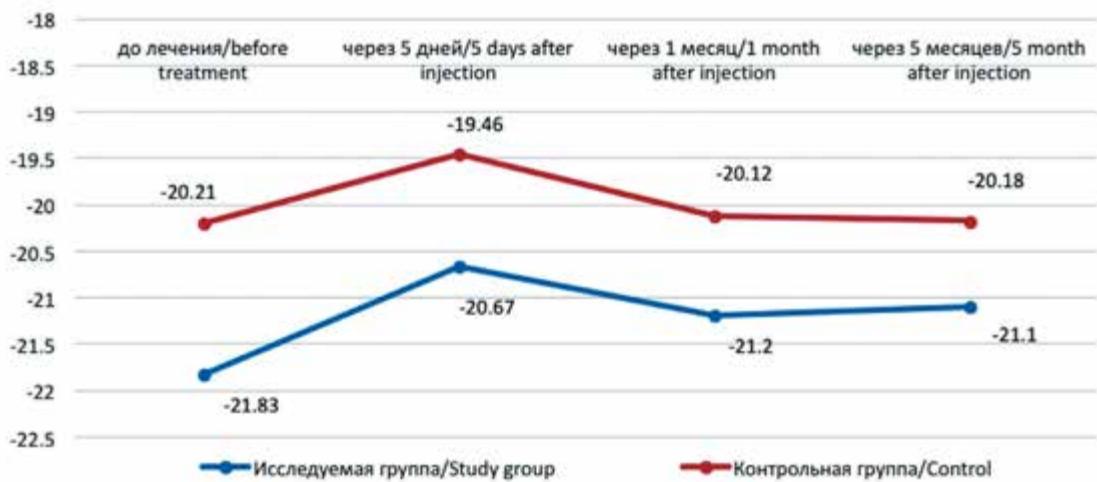


Рис. 1. Динамика остроты зрения

Fig. 1. Visual acuity dynamics

месяц  $0,42 \pm 0,14$  ( $p < 0,05$ ). При анализе данных, полученных через 5 месяцев после лечения, средняя острота зрения составляла  $0,39 \pm 0,15$  ( $p < 0,05$ ). Анализ показателей средних значений остроты зрения выявил ее увеличение сразу после лечения и постепенное снижение в течение всего времени наблюдения. В контрольной группе до лечения острота зрения составила  $0,34 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ), на 5 день после введения Ретиналамина  $0,43 \pm 0,15$  ( $p < 0,05$ ), через один месяц —  $0,36 \pm 0,21$  ( $p < 0,05$ ). При анализе данных, полученных через 5 месяцев после проведения курса терапии, средняя острота зрения составляла  $0,35 \pm 0,19$  ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Существенных отличий между группами не выявлено, за исключением тенденции к более резкому возврату к исходным функциям в контрольной группе, там она отмечается уже через месяц (рис. 1).

В исследуемой группе значение светочувствительности клеток центральной зоны сетчатки по значению среднего отклонения (MD) до лечения составило  $-21,83 \pm 5,74$  дБ ( $p < 0,05$ ), на 5-й день после лечения  $-20,67 \pm 6,33$  дБ ( $p < 0,05$ ), через 1 месяц после лечения  $-21,2 \pm 7,11$  дБ ( $p < 0,05$ ). По данным, полученным через 5 месяцев после лечения, показатель MD составил  $-21,1 \pm 6,58$  ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе MD до лечения составлял  $-20,21 \pm 3,95$  дБ ( $p < 0,05$ ), на 5-й день после лечения  $-19,46 \pm 5,72$  дБ ( $p < 0,05$ ), через 1 месяц после лечения  $-20,12 \pm 4,94$  дБ ( $p < 0,05$ ), через 5 месяцев среднее значение показателя MD составляло  $-20,18 \pm 5,77$  дБ ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Данные периметрии выявили наметившуюся тенденцию: в обеих группах его значения увеличивались, однако в контрольной уже к 1 месяцу после лечения показатель



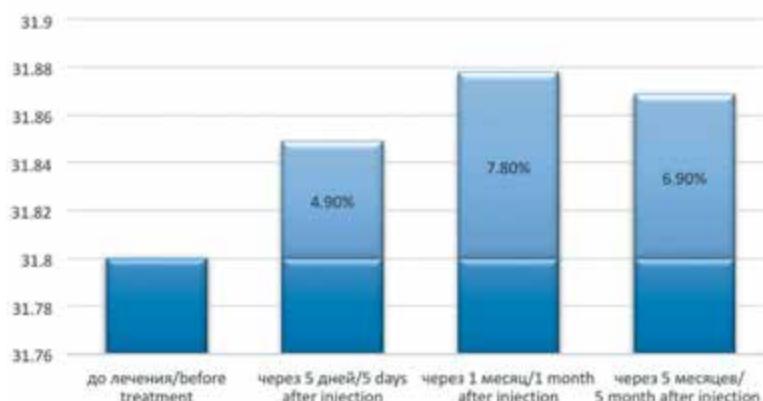
**Рис. 2.** Светочувствительность центральной зоны сетчатки, MD, dB  
**Fig. 2.** Retinal sensitivity, MD, dB

MD мало отличался от исходного, а в группе с введением Ретиналамина значения оставались существенно выше исходных (рис. 2).

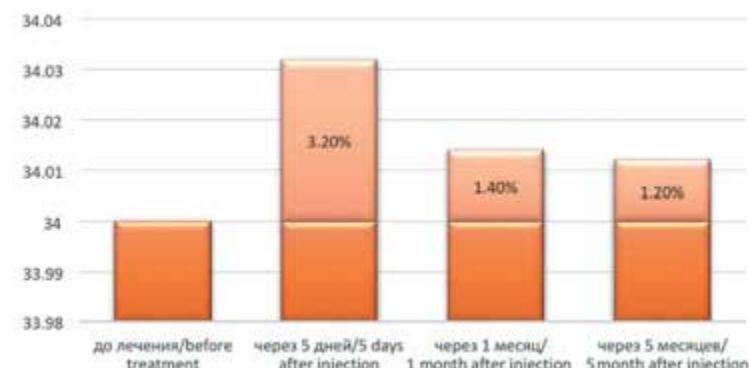
Анализ данных компьютерной периметрии через 5 дней после лечения выявил увеличение VFI в среднем на 4,9% по сравнению с исходным, а через месяц — в среднем на 7,8%. Через 5 месяцев по сравнению с исходными данными отмечалось увеличение показателя на 6,9% (рис. 3). В контрольной группе после лечения отмечалось увеличение на 3,2%, через месяц на 1,4% по сравнению с исходными данными и через 5 месяцев — на 1,2% по сравнению с исходными показателями (рис. 4). В исследуемой группе максимальное увеличение показателей наблюдается отсрочено, через 1 месяц после лечения, тогда как в контрольной группе пик приходится на обследование, проводимое через 5 дней после лечения, а к 1 месяцу значение индекса VFI на 50% возвращается обратно к исходному состоянию (табл. 1).

## Выводы

В группе тМЛК + Ретиналамин отмечается значительное улучшение показателей полей зрения сразу после проведения лечения и длительное сохранение эффекта после лечения. Показатель светочувствительности клеток центральной зоны сетчатки по значению среднего отклонения имеет тенденцию к выраженному подъему после лечения и плавному снижению вплоть до 5 месяца наблюдений, сохраняясь при этом выше исходного. Среднее значение индекса поля зрения говорит о выраженным увеличении чувствительности сетчатки в течение первого месяца, и показатели сохраняются выше исходных к 5 месяцу, несмотря на тенденцию к их снижению. Также отмечалось улучшение средних значений показателей остроты зрения в обеих группах, однако изменения незначительны



**Рис. 3.** Динамика VFI в исследуемой группе тМЛК + Ретиналамин, %  
**Fig. 3.** VFI dynamics in the study group, %



**Рис. 4.** Динамика VFI в контрольной группе тМЛК, %  
**Fig. 4.** VFI dynamics in the control group, %

и не являются определяющими в течении глаукомы. В контрольной группе улучшение показателей зрительных функций достигается лишь сразу после лечения, а уже через один месяц практически не отличаются от исходных. Тенденция возвращения показателей к исходным значениям выявлена

в обеих группах, однако в контрольной группе данное явление зафиксировано уже к 1 месяцу, тогда как в группе тМЛК + Ретиналамин оно наблюдается к 5 месяцу после лечения, с продолжительным сохранением положительного эффекта.

Максимальное значение содержания активного вещества в стекловидном теле достигается при использовании сосудосуживающих препаратов, позволяющих временно уменьшить кровоток в сосудах конъюнктивы и цилиарного тела. Достижение желаемой концентрации в области заднего полюса глаза происходит уже в первые часы после введения. Добавление в состав приготавливаемого препарата гидроксипропилметилцеллюлозы обеспечивает равномерное постепенное поступление и пролонгацию действия Ретиналамина через созданные зоны повышенной проницаемости гематоофтальмического барьера к труднодоступным структурам заднего сегмента глаза.

## Литература

1. Егоров Е.А., Егоров А.Е., Брежнев А.Ю. Нейропротекция при глаукоме: современные возможности и перспективы. *РМЖ. Клиническая Офтальмология*. 2014; 2:108.
2. Нестеров А.П. Глаукома. Москва, МИА; 2008: 357:54-64.
3. Нестеров А.П., Алексеев В.Н., Алексеев И.Б. и др. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей / Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015; 457.
4. Егоров Е.А., Егорова Т.Е. Шрамко Ю.Г. Эффективность применения Ретиналамина у пациентов с компенсированной первичной открытогоугольной глаукомой. *РМЖ. Клиническая Офтальмология*. 2014; 4:188.
5. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ботабекова Т.К. и др. Межнациональное Руководство по Глаукоме. 2013; 1:110.
6. Егоров А.Е., Касимов Э.М., Шрамко Ю.Г. Временное локальное нарушение проницаемости гематоофтальмического барьера как способ введения лекарственных средств для лечения глаукомной оптической нейропатии. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2003; 3(1):43-46.
7. Егоров А.Е., Швец Н.Н. Ограниченнное регулируемое воспаление – метод лечения ишемических и гипоксических заболеваний заднего сегмента глаза. *Вестник РГМУ*. 2006; 51(4):68-75.
8. Кац Д.В., Прокофьева М.И. Касимов Э.М. и др. Сравнительный анализ динамики офтальмотонуса и зрительных функций при использовании различных методов лечения первичной открытогоугольной глаукомы. *РМЖ. Клиническая Офтальмология*. 2005; 2.
9. Егоров А.Е., Кац Д.В., Товстенко Н.Н. Пролонгированные лекарственные средства в офтальмологии. В Всероссийская школа офтальмолога. Сборник научных трудов. М., 2006: 213-217.
10. Егоров А.Е., Швец Н.Н., Кац Д.В. Пролонгированная нейропротекция ГОН. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2008; 9(2):49-51.

Методика введения Ретиналамина в субконъюнктивальное пространство на фоне местной вазоконстрикции в области нанесенных коагулятов показывает увеличение проницаемости гематоофтальмического барьера в этой области для лекарственных препаратов, что проявляется улучшением зрительных функций.

Полученные данные говорят об эффективности, безопасности и перспективном использовании тМЛК в сочетании с введением Ретиналамина® в качестве нейроретинопротекторной терапии у больных с компенсированной ПОУГ и сохранными зрительными функциями. Данный малотравматичный метод характеризуется высокой терапевтической эффективностью, позволяет снизить расходы на лечение за счет снижения частоты инъекций до одной и открывает перспективы для дальнейшего лечения больных глаукомой методом аутобиотерапии и адресной доставки препарата.

## References

1. Egorov E.A., Egorov A.E., Brejnev A.Yu. Neuroprotectin in glaucoma: modern opportunities and perspectives. *PMJ Clinical Ophthalmology*. 2014; 2:108. (In Russ.).
2. Nesterov A.P. Galukoma. [Galucoma]. 2008. 357:54-64. (In Russ.).
3. Nesterov A.P., Alekseev V.N., Alekseev I.B. et al. Glaucoma national guidance for practitioners, 3rd edition. Under the editorship of E.A. Egorov, Yu.S. Astakhov, V.P. Erichev. M.: GEOTAR-Media; 2015: 457. (In Russ.).
4. Egorov E.A., Egorova T.E., Shramko Yu.G. Effectiveness of use of Retinalamine in patients with compensated primary open-angle glaucoma. *PMJ Clinical Ophthalmology*. 2014; 4:188. (In Russ.).
5. Egorov E.A., Astahov Yu.S., Botabekova T.K. et al. Glaucoma international guide. 2013; 1:110. (In Russ.).
6. Egorov A.E., Kasimov E.M., Shramko Yu.G. Temporary local disturbance of the permeability blood-ocular barrier as a way of introducing drugs for treatment of glaucoma optic neuropathy. *Refractive surgery and ophthalmology*. 2003; 3:43-46. (In Russ.).
7. Egorov A.E., Shvets N.N. Limited regulated inflammation – a method of treatment of ischemic and hypoxic diseases of the posterior segment of the eye. *Vestnik RSMU*. 2006; 4(51):68-75. (In Russ.).
8. Katz D.V., Prokofeva M.I., Kasimov E.M. et al. Comparative analysis of the dynamics of IOP and visual function using various methods of treatment of primary open angle glaucoma. *PMJ Clinical Ophthalmology*. 2005; 2. (In Russ.).
9. Egorov A.E., Kats D.V., Tovstenko N.N. Prolonged drugs in ophthalmology. V All-Russian ophthalmologist school. Collection of proceedings. 2006; 213-217. (In Russ.).
10. Egorov A.E., Shvets N.N., Kats D.V. Prolonged neuroprotection GON. *PMJ Clinical Ophthalmology*. 2008; 9(2):49-51. (In Russ.).

Поступила / Received / 09.07.2018

# Обратный меридиональный циклодиализ *ab interno* в хирургическом лечении глаукомы различной этиологии: отдаленные результаты

КУМАР В., д.м.н., профессор кафедры глазных болезней<sup>1</sup>, заведующий офтальмологическим отделением<sup>2</sup>;

ФРОЛОВ М.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней<sup>1</sup>;

ДУШИНА Г.Н., к.м.н., ассистент кафедры глазных болезней<sup>1</sup>;

ШРАДКА А.С., аспирант кафедры глазных болезней<sup>1</sup>;

БЕЗЗАБОТНОВ А.И., врач-офтальмолог офтальмологического отделения<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российской Федерации, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>2</sup>Офтальмологическое отделение ГБУЗ МО «Сходненская городская больница», 141420, Российской Федерации, Московская область, городской округ Химки, мкр. Сходня, ул. Мичуринца, 31А.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

**Для цитирования:** Кумар В., Фролов М.А., Душина Г.Н., Шрадка А.С., Беззаботнов А.И.

Обратный меридиональный циклодиализ *ab interno* в хирургическом лечении глаукомы различной этиологии: отдаленные результаты. Национальный журнал глаукома. 2018; 4:63-73.

## Резюме

**ЦЕЛЬ.** Изучить отдаленные результаты обратного меридионального циклодиализа (ОМЦ) *ab interno* в снижении внутрглазного давления (ВГД) у пациентов с глаукомой различной этиологии.

**МЕТОДЫ.** В анализ включен 21 пациент (21 глаз), которым проводили ОМЦ *ab interno* по поводу глаукомы различной этиологии. ОМЦ проводили с помощью специального сконструированного шпателя на 4-5 часах на глубину 5-6 мм, ширина щели 11-12° окружности радужно-роговичного угла. В исследование вошли 13 пациентов с ранее оперированной глаукомой, 3 пациента с неоваскулярной глаукомой и 8 пациентов со сочетанной патологией. В 6 (29%) случаях операция выполнена в качестве органосохраняющей. Из них болевой синдром имел место у 3-х пациентов. Срок наблюдения составил более 2-х лет. Критериями оценки являлись: динамика ВГД, потребность в дополнительной гипотензивной терапии, повторном хирургическом вмешательстве и наличие послеоперационных осложнений, устранение болевого синдрома, сохранение глаза как органа. Успешность проведенной операции оценивали согласно рекомендациям Всемирной глаукомной ассоциации (World Glaucoma Association). Полученные данные обработаны методом вариационной статистики.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Среднее исходное ВГД составляло 30,2±7,2 мм рт.ст. (95% доверительный интервал (ДИ) 27,0-33,5).

Спустя 2 года после операции ВГД в среднем снизилось на 27,1±17,7% от исходного и составляло 20,0±1,4 мм рт.ст. (95% ДИ 19,2-20,8;  $p=0,0008$ ). Выявлена прямая зависимость снижения ВГД от сохранности циклодиализной щели. Среднее число используемых гипотензивных препаратов до операции составляло 2,6±0,9 (95% ДИ 2,1-2,9), а затем снизилось до 0,8±0,7 (95% ДИ 0,4-1,2;  $p=2E-05$ ). Общий успех от операции достигнут в 67% случаев (полный успех — 24% (5/21), признанный — 43% (9/21)). Неудача имела место в 33% (7/21) случаев вследствие полной облитерации циклодиализной щели. Среди ранних послеоперационных осложнений наиболее часто встречалась гифема — в 19% (4/21) случаев. Болевой синдром устраниен у 2-х из 3-х пациентов. Глаз как анатомический орган сохранен во всех отмеченных случаях.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ОМЦ *ab interno* при сохранной циклодиализной щели позволяет достичь стойкого и длительного гипотензивного эффекта. Причиной неудачи является облитерация циклодиализной щели. После ОМЦ *ab interno* существенно снижается количество используемых гипотензивных средств.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** малоинвазивная хирургия глаукомы, глаукома, обратный циклодиализ, циклодиализ *ab interno*,uveoscleralный путь оттока внутрглазной жидкости, внутрглазное давление.

## Для контактов:

Шрадка Ахмад Салех Солиман, e-mail: sh1988moscow@gmail.com

## ENGLISH

## Reverse meridional cyclodialysis ab interno in surgical management of different types of glaucoma: long-term results

**KUMAR V.**, Med.Sc.D., Professor of the Eye Diseases Department<sup>1</sup>, Head of the Ophthalmic unit<sup>2</sup>;  
**FROLOV M.A.**, Med.Sc.D., Professor, Head of the Eye Diseases Department<sup>1</sup>;  
**DUSHINA G.N.**, Ph.D., assistant professor, Eye Diseases Department<sup>1</sup>;  
**SHRADQA A.C.**, M.D., postgraduate, Eye Diseases Department<sup>1</sup>;  
**BEZZABOTNOV A.I.**, M.D., Ophthalmologist, Ophthalmic unit<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, 6 Mikluho-Maklaya St., Moscow, Russian Federation, 117198;

<sup>2</sup>Ophthalmic unit of Skhodnya City Hospital, 31A Michurina St., Skhodnya, Khimki, Moscow province, Russian Federation, 141420.

*Conflicts of Interest and Source of Funding:* none declared.

**For citations:** Kumar V., Frolov M.A., Dushina G.N., Shradqa A.C., Bezzabotnov A.I. Reverse meridional cyclodialysis ab interno in surgical management of different types of glaucoma: Long-term results. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(4):63-73.

### Abstract

**PURPOSE:** To evaluate long term results of reverse meridional cyclodialysis (RMC) in decreasing intraocular pressure (IOP) in patients with different types of glaucoma.

**METHODS:** The study included twenty-one patients (21 eyes) who underwent RMC for different types of glaucoma. A specially designed cyclodialysis spatula was inserted through a clear corneal incision and ciliary body was gently detached from sclera creating a cleft of 2.5 mm wide and 6-6.5 mm deep. In 13 cases the patient had previously been operated for glaucoma, 3 patients had neovascular glaucoma, 8 patients had combined pathology and in 6 (29%) cases RMC was performed as an organ saving operation. There were also 3 (14%) patients with pain syndrome. Post-operative follow-up was > 2 years. IOP change, use of hypotensive medication(s), need for second surgery and postoperative complications were considered primary outcome measures. Success rates were evaluated using World Glaucoma Association's guidelines. Results were statistically verified.

**RESULTS:** Mean baseline IOP was  $30.2 \pm 7.2$  mm Hg (95% coincidence interval (CI) — 27.0-33.5). At 2 years mean IOP decreased by  $27.1 \pm 17.7\%$  and was  $20 \pm 1.4$  mm Hg (95% CI —

19.2-20.8;  $p=0.0008$ ). A direct correlation between IOP decrease and patency of cyclodialysis cleft was established. Use of hypotensive medication(s) prior to the operation was  $2.6 \pm 0.9$  (95% CI — 2.1-2.9), afterwards was reduced to  $0.8 \pm 0.7$  (95% CI — 0.4-1.2;  $p=2E-05$ ). Total success was achieved in 67% cases (absolute success — in 24% (5/21), qualified — in 43% (9/21) cases. Failure rate was 33% (7/21) and in all such cases the underlying reason was cyclodialysis cleft closure. Hyphema, observed in 19% (4/21) cases, was the most common complication in early postoperative period. Two out of 3 eyes with pain syndrome were cured after RMC. All organ-saving operations were successful.

**CONCLUSION:** 1) There is a statistically significant decrease in IOP after ab interno RMC with patent cyclodialysis cleft in long term period.

2) Ab interno RMC significantly reduces the patient's dependency on hypotensive medication(s) use.

**KEYWORDS:** minimally invasive glaucoma surgery, glaucoma, reverse meridional cyclodialysis, ab interno cyclodialysis, uveoscleral out flow of aqueous humor, intraocular pressure.

### Введение

На сегодняшний день снижение внутриглазного давления (ВГД) является главным направлением в лечении глаукомы [1, 2]. Активация оттока внутрглазной жидкости (ВГЖ) по естественным путям, к которым относится увеосклеральный путь, представляется перспективным направлением в развитии хирургии глаукомы [3-5]. Предложено множество методик, направленных на активацию увеосклерального пути оттока [4-9]. В обзорной статье

Е.В. Карловой [10] описаны различные виды операций и их модификаций, направленных на активацию увеосклерального пути оттока. Первоначальная концепция направления ВГЖ в задний отдел глазного яблока с гипотензивной целью за счет создания прямого сообщения между передней камерой глаза и супрахориоидальным пространством была основана на наблюдениях за пациентами с травматическим и ятрогенным циклодиализом [11]. Первые

**Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту, полу и стадиям развития глаукомы**  
**Table 1. Basic patient characteristics**

	Value (n=21 patients)
Пол, мужской/женский <i>Gender, Male/Female</i>	10 / 11
Средний возраст (лет) <i>Average age (years)</i>	$75,2 \pm 6,9$
Глаза, правый/левый <i>Eyes, right/left</i>	11 / 10
Пациенты с глаукомой без сочетанной патологии <i>Patients with glaucoma only</i>	13
Пациенты с сочетанной патологией <i>Patients with concomitant pathology (cataract and glaucoma)</i>	8
Пациенты, ранее оперированные по поводу глаукомы <i>Patients with previous glaucoma surgery</i>	13
Пациенты с неоваскулярной глаукомой <i>Patients with neovascular glaucoma</i>	3
<b>Стадии глаукомы / Glaucoma stage</b>	
II стадия / II stage	9 глаз / 9 eyes
III стадия / III stage	4 глаза / 4 eyes
IV стадия / IV stage	8 глаз / 8 eyes

попытки создания такого искусственного соустя были выполнены Heine еще в 1900 г. [12]. Однако положительные результаты циклодиализа в качестве гипотензивного хирургического вмешательства при глаукоме были впервые представлены им только в 1905 г. [12]. Механизм действия циклодиализа основан на создании дополнительного пути оттока ВГЖ из передней камеры в супрахориоидальное пространство, что приводит к активации увеосклерального пути оттока. По первоначальной методике Heine выкраивал конъюнктивальный лоскут шириной 8 мм и на расстоянии 5 мм от лимба делал к лимбу концентрический разрез склеры длиной 3 мм. Через этот разрез между ресничным телом и склерой он проводил шпатель вперед настолько, чтобы в передней камере находился конец длиной около 2 мм. Затем шпатель поворачивался приблизительно на 90°, сначала в одну сторону, а затем в другую, что сопровождалось отрывом склеральной шпоры от передней четверти ресничного тела [12]. Как и каждое хирургическое вмешательство, циклодиализ подвергся большому числу модификаций [13–18], с различными модификациями можно дополнительно ознакомиться в обзорной статье С.Ю. Петрова [19]. Однако все они не получили широкую распространённость, так как сопровождались большим количеством осложнений, таких как: гифема, циклохориоидальная отслойка (ЦХО), иридодонез и рубцевание зоны проведения операции. В связи с развитием микрохирургии глаза и появлением микрохирургических инструментов возобновился интерес в проведении данной операции *ab interno* через переднюю камеру

глаза, что позволило комбинировать данную операцию с факоэмульсификацией [20]. Многочисленные модификации циклодиализа, существующие в настоящее время, направлены на повышение эффективности данной манипуляции и уменьшение числа интра- и послеоперационных осложнений.

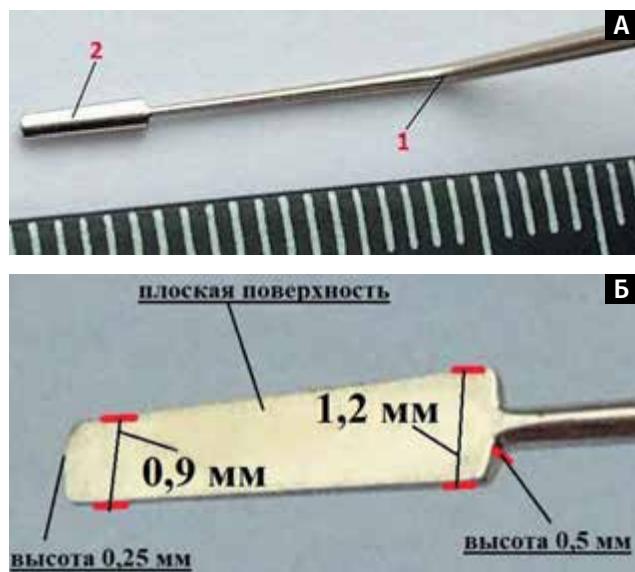
Нами предложен вариант операции для снижения травматизации во время проведения циклодиализа, включающий проведение обратного меридионального циклодиализа (ОМЦ) *ab interno* с помощью специального сконструированного шпателя.

Цель настоящей работы — изучить отдаленные результаты ОМЦ *ab interno* в снижении ВГД у пациентов с глаукомой различной этиологии.

## Материалы и методы

В анализ включен 21 пациент (10 мужчин, 11 женщин, всего 21 глаз) с глаукомой различной этиологии. Средний возраст пациентов составлял  $75,2 \pm 6,9$  года (от 63 до 87 лет). В исследование были включены пациенты как с глаукомой, так и с сочетанной патологией (глаукома и катаракта). Ранее проведенная факоэмульсификация, а также ранее проведенные антиглаукомные операции (АГО) не являлись критериями исключения из исследования. Минимальный срок послеоперационного наблюдения составил 2 года.

Данные о пациентах представлены в табл. 1. Следует отметить, что в исследование вошли 13 (62% случаев) пациентов с ранее оперированной глаукомой, 3 (14%) пациента с неоваскулярной глаукомой и 8 (38%) пациентов с сочетанной патологией.



**Рис. 1.** Офтальмологический шпатель для ОМЦ *ab interno*: А — шпатель (вид сверху) имеет изогнутую под углом 45° рабочую часть (1) и дистальный конец (2) трапециевидной формы с закругленными передними углами, верхняя поверхность сделана выпуклой, а нижняя — плоской; Б — дистальный конец рабочей части (вид снизу), размеры указаны на рисунке

**Fig. 1.** Ophthalmic spatula for RMC *ab interno*: A — the spatula is bent by 45° (1). Distal end of the spatula (2) is of trapezoid shape and have rounded front corners. Upper surface of the spatula is concave shaped and lower surface is flat; B — magnified view of the distal end (view from below). The dimensions are shown in the figure

Болевой синдром имел место у 3-х (14%) пациентов. Зрительные функции отсутствовали у 6 (29%) пациентов, у которых операцию выполняли в качестве органосохраняющей.

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование: визометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, ультразвуковую биомикроскопию (УБМ) и В-сканирование. ВГД измеряли по методике Маклакова, грузом 10,0 г. Состояние циклодиализной щели оценивали с помощью однозеркальной гониолинзы и УБМ (Marvel B-scan with UBM, «Appasamy medical equipments (P) ltd», Индия), с частотой датчика 50 и 30 МГц, мощностью до 30 дБ.

Для сбора клинического материала получено разрешение Комитета по этике медицинского института Российского университета дружбы народов (протокол № 16 от 17 ноября 2016 г.).

**Техника ОМЦ *ab interno*:** операцию проводили по разработанной авторской методике (заявка на патент РФ № 2017118944 от 31.05.2017), которая заключалась в следующем: через роговичный разрез размером 2,0-2,4 мм в переднюю камеру вводили раствор карбахола 0,1% — 0,2 мл (медикаментозное сужение зрачка). Далее переднюю камеру заполняли вискоэластиком (раствор гиалуроновой

кислоты 1,4%). Под контролем хирургической гониолинзы и с помощью специально сконструированного шпателя (патент РФ на полезную модель № 174382 от 11.10.2017 г.) на 4-5 часах проводили меридиональное отслоение цилиарного тела от склеры на глубину 5-6 мм, ширина щели 11-12° окружности радужно-роговичного угла. При геморрагии из зоны манипуляции переднюю камеру промывали сбалансированным солевым раствором (ССР). Далее проводили аспирацию и ирригацию вискоэластика, восстанавливали переднюю камеру ССР. Для профилактики закрытия щели и геморрагии в переднюю камеру вводили пузырь стерильного воздуха. Операцию заканчивали герметизацией разрезов гидратацией стромы роговицы.

На раннем этапе освоения техники операции циклодиализ проводили с помощью обычного хирургического шпателя. Из-за острого конца рабочей части данного шпателя имело место большое число интра- и послеоперационных геморрагий в переднюю камеру. Во избежание данного осложнения, нами был сконструирован шпатель (рис. 1А, Б) для выполнения циклодиализа *ab interno*. Шпатель имеет изогнутую под углом 45° стальную рабочую часть длиной 17 мм и диаметром 0,5-0,6 мм, отличающуюся тем, что дистальный конец рабочей части имеет трапециевидную форму с закругленными передними углами. Нижняя поверхность плоская, а верхняя поверхность выпуклая. Такая конструкция позволяет меридионально отслоить цилиарное тело от склеры и делает проведение данной манипуляции менее травматичным и более безопасным. В результате уменьшается количество интра- и послеоперационных геморрагий.

Все операции выполнены в период с ноября 2015 по март 2016 г. Срок наблюдения составил более 2-х лет. Послеоперационное наблюдение проводили через 1 день, 1 неделю, 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца. При каждом визите пациента проводили гониоскопию и измеряли ВГД, проверяли остроту зрения. Состояние циклодиализной щели фоторегистрировали.

Критериями оценки эффективности и безопасности проведенной операции являлись динамика ВГД, частота осложнений, характер циклодиализной щели, необходимость применения дополнительных гипотензивных средств и проведения повторного хирургического вмешательства.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с определением среднего значения, 95% доверительного интервала (ДИ) и стандартного отклонения с оценкой критерия достоверности (Р) по Стьюденту. Для статистической обработки данных использовались программы Microsoft Office Excel 2016 и IBM SPSS Statistics 22.0.

Успешность проведенной операции оценивали согласно рекомендациям Всемирной глаукомной ассоциации (World Glaucoma Association) [21]. Критериями оценки успеха являлись значение истинного

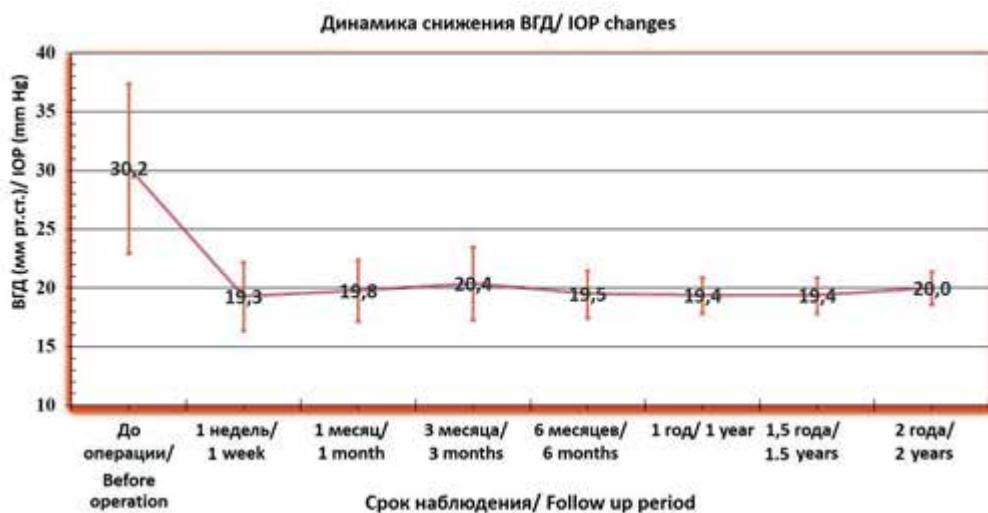
Таблица 2. Динамика снижения ВГД после ОМЦ

Table 2. IOP changes after RMC

Срок наблюдения Follow up period	n	ВГД, мм рт.ст. IOP mm Hg (M±σ)	Снижение ВГД (%) IOP decrease (%) (M±σ)	p
До операции / Before operation	21	30,2±7,2 (95% ДИ/CI 27,0-33,5)	-	-
1 день / 1 day	21	20,0±3,2 (95% ДИ/CI 18,0-21,2)	30,4±15,0	2E-06
1 неделя / 1 week	21	19,3±2,9 (95% ДИ/CI 17,1-19,5)	33,4±15,2	1E-06
1 месяц / 1 month	20	19,8±2,6 (95% ДИ/CI 17,7-20,2)	31,3±16,5	1E-05
3 месяца / 3 months	18	20,4±3,1 (95% ДИ/CI 18,2-20,8)	27,5±18,8	2E-04
6 месяцев / 6 months	15	19,5±2,0 (95% ДИ/CI 18,8-20,2)	28,9±16,4	0,001
12 месяцев / 12 months	14	19,4±1,5 (95% ДИ/CI 18,6-20,3)	29,1±17,1	0,0006
18 месяцев / 18 months	14	19,4±1,5 (95% ДИ/CI 18,5-20,3)	29,5±16,9	0,0006
24 месяца / 24 months	14	20,0±1,4 (95% ДИ/CI 19,2-20,8)	27,1±17,7	0,0008

**Примечание:** M — среднее значение; σ — стандартное отклонение; n — количество пациентов; ДИ — доверительный интервал; p — критерий достоверности по Стьюденту.

**Note:** M — mean; σ — standard deviation; n — number of patients; ДИ — CI — confidence interval; p — Student's t-test.



**Рис. 2.** Графическое изображение динамики снижения ВГД у пациентов после проведенного ОМЦ ab interno

**Fig. 2.** Diagram showing IOP changes after RMC ab interno

ВГД ( $P_0$ ) ≤ 21, 18, 15 и 12 мм рт.ст. и снижение ВГД не менее чем на 20, 30, 40 и 40% от исходного в зависимости от стадий развития глаукомы (I, II, III и IV соответственно), а также  $P_0 > 6$  мм рт.ст.

Успех считался полным, если давление цели удалось достигнуть без гипотензивных средств, признанный успех — на дополнительной гипотензивной терапии. Неудача — если давление цели не удалось достигнуть и при необходимости в повторном хирургическом вмешательстве.

Для анализа данных тонометрическое ВГД переводили в  $P_0$ , используя таблицу Нестерова - Вургахта - Киселева - Таняшиной [22].

## Результаты

Динамика снижения ВГД после ОМЦ ab interno представлена в табл. 2. Среднее исходное ВГД составляло  $30,2 \pm 7,2$  мм рт.ст. (95% ДИ 27,0-33,5). Через 24 месяца после операции ВГД снизилось

Таблица 3. Среднее число используемых гипотензивных средств  
 Table 3. Use of hypotensive medication(s)

Срок наблюдения Follow up period	n	Гипотензивные средства Hypotensive medication(s) (M±σ)	p
До операции / Before operation	21	2,6±0,9	–
1 день / 1 day	21	0,1±0,4	6E-10
1 неделя / 1 week	21	0,3±0,7	5E-08
1 месяц / 1 month	20	0,6±0,8	1E-05
3 месяца / 3 months	18	0,6±0,8	2E-08
6 месяцев / 6 months	15	0,6±0,8	4E-06
12 месяцев / 12 months	14	0,8±0,9	4E-05
18 месяцев / 18 months	14	0,8±0,7	2E-05
24 месяца / 24 months	14	0,8±0,7	2E-05

Примечание: М — среднее значение; σ — стандартное отклонение; n — количество пациентов; p — критерий достоверности по Стьюденту.

Note: M — mean; σ — standard deviation; n — number of patients; DI — CI — confidence interval; p — Student's t-test.



Рис. 3. Снижение количества гипотензивных препаратов, применяемых пациентами после операции в различные сроки наблюдения

Fig. 3. Reduction of hypotensive medication(s) use after RMC at various follow up time-points

на  $27,1 \pm 17,7\%$  от исходного и составило  $20,0 \pm 1,4$  мм рт.ст. (95% ДИ 19,2-20,8, n=14; p=0,0008). Графическое изображение динамики снижения ВГД после операции представлено на рис. 2.

Среднее количество используемых гипотензивных препаратов до операции составило  $2,6 \pm 0,9$  (95% ДИ 2,1-2,9). В табл. 3 представлены данные

о количестве назначенных гипотензивных препаратов. Из таблицы следует, что через 24 месяца после операции число используемых гипотензивных препаратов снизилось до  $0,8 \pm 0,7$  (95% ДИ 0,4-1,2, n=14; p=2E-05). Графическое изображение снижения количества гипотензивных препаратов в различные сроки наблюдения представлено на рис. 3.

**Таблица 4. Успех выполненного ОМЦ**  
**Table 4. RMC success rate at various follow up time-points**

Срок наблюдения <i>Follow up period</i>	Полный успех <i>Absolute success</i> n (%)	Признанный успех <i>Qualified success</i> n (%)	Неудача <i>Failure</i> n (%)
1 день / 1 day	20 (95)	1 (5)	0
1 неделя / 1 week	17 (81)	4 (19)	0
1 месяц / 1 month	13 (62)	7 (33)	1 (5)
3 месяца / 3 months	13 (62)	5 (24)	3 (14)
6 месяцев / 6 months	10 (47)	5 (24)	6 (29)
12 месяцев / 12 months	6 (29)	8 (38)	7 (33)
18 месяцев / 18 months	5 (24)	9 (43)	7 (33)
24 месяцев / 24 months	5 (24)	9 (43)	7 (33)

**Примечание:** n — количество пациентов.

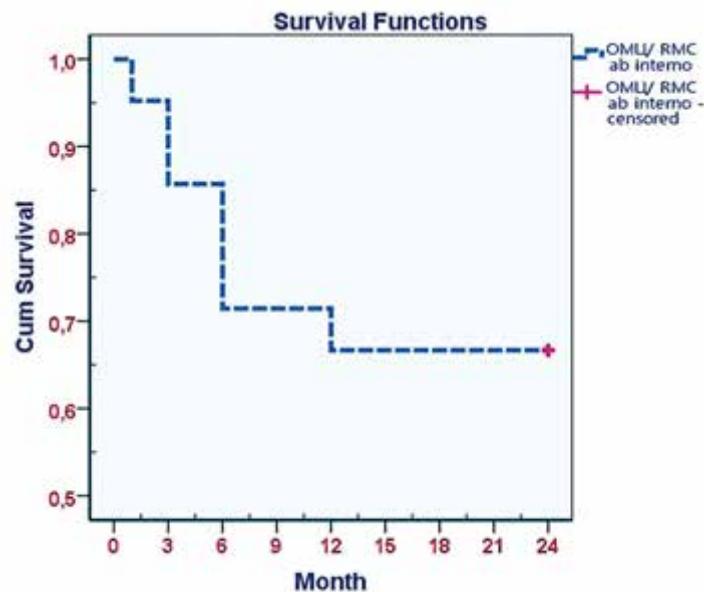
**Note:** n — number of patients.

Анализ результатов показал, что спустя 2 года после ОМЦ *ab interno* общий успех от операции достигнут в 67% случаев (полный успех — 24% (5/21), признанный — 43% (9/21)), а неудача — в 33% случаев (7/21). В табл. 4 представлены результаты успеха от проведенной операции за весь период наблюдения.

Успех после оперативного вмешательства иллюстрирован на кривой выживаемости Каплана – Мейера (рис. 4). Из кривой следует, что неудачу ОМЦ в основном наблюдали в первые 6 месяцев после операции, где потребовалось проведение повторного хирургического вмешательства для компенсации ВГД. В остальных случаях для компенсации ВГД было достаточно назначения гипотензивных препаратов.

Во всех случаях признанного успеха была назначена инстилляционная гипотензивная терапия (0,005% латанопрост, 0,5% тимолол, 2% дозоламид, 0,15% бримонидин или их комбинация), на фоне которой ВГД снизилось до значений, не превышающих давление цели.

Во всех случаях неудачи — 33% (7/21) случаев потребовалось проведение повторной АГО для компенсации ВГД. Повторное хирургическое вмешательство на сроке наблюдения 1 месяц после операции потребовалось одному пациенту, на сроке наблюдения 3 месяца — 2 пациентам, на сроке наблюдения 6 месяцев — 3 пациентам и еще одному пациенту на сроке наблюдения 12 месяцев после операции. Во всех этих случаях причиной неудачи была полная облитерация созданной циклодиализной щели (рис. 5). АГО фильтрующего характера проводили 3 пациентам. Остальным 4 пациентам был проведен повторный ОМЦ *ab interno* с дополн-



**Рис. 4.** Кривая выживаемости Каплана – Мейера для оценки вероятности успеха гипотензивной операции

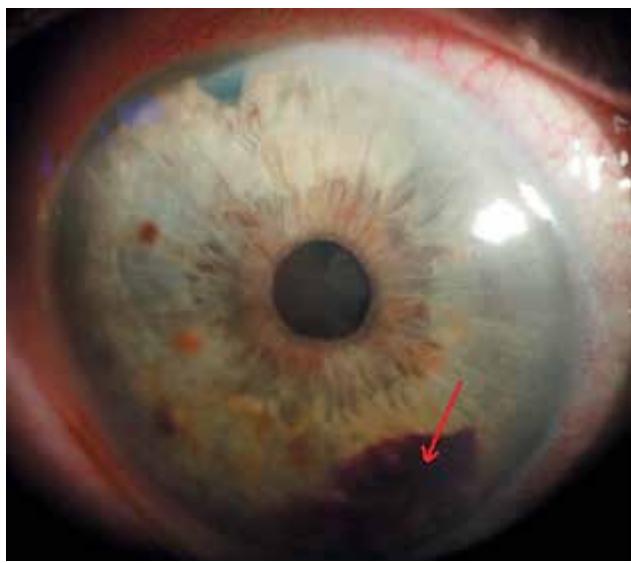
**Fig. 4.** Kaplan – Meier survival curve showing survival rate at various follow up time-points

нительным введением металлического имплантата собственной конструкции (патент РФ на полезную модель № 175984 от 25.12.2017) в циклодиализную щель. В результате у 1 пациента ВГД нормализовалось (срок наблюдения 1,5 года после операции, ВГД 18 мм рт.ст. без применения гипотензивных препаратов). Второму пациенту понадобилось назначение гипотензивной терапии через 3 месяца после повторной операции (срок наблюдения 1,5 года, ВГД 20 мм рт.ст. на режиме латанопрост 0,005%).



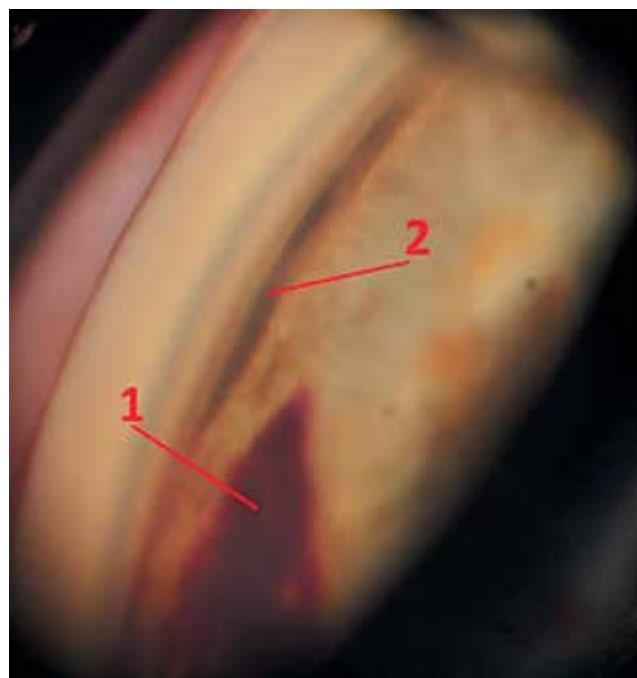
**Рис. 5.** Гониоскопическое изображение угла передней камеры глаза. Циклодиализная щель закрылась в результате фиброза (красная стрелка). Срок наблюдения — 6 месяцев после операции

**Fig. 5.** Gonioscopic view of the anterior chamber angle. Cyclodialysis cleft is closed due to fibrosis (red arrow). Follow up time-point — 6 months after surgery



**Рис. 6.** Биомикроскопическое изображение переднего отрезка глаза. Срок наблюдения — 3 дня после операции. Видна прожилка крови (красная стрелка)

**Fig. 6.** Slit lamp photography showing hypopyrexia in anterior chamber (red arrow). Follow up time-point — 3 days after surgery



**Рис. 7.** Гониоскопическое изображение угла передней камеры глаза, ранний послеоперационный период. На 3-й день после операции видна прожилка крови (1), циклодиализная щель в открытом состоянии (2)

**Fig. 7.** Gonioscopic view of anterior chamber angle, early postoperative period. Follow up time-point — 3 days after surgery. Hemorrhage (1), open cyclodialysis cleft (2)

Имеющийся болевой синдром до операции устранен в 2-х случаях из 3-х. В третьем случае, спустя 6 месяцев после операции, отмечались вновь появившиеся боли на фоне повышения ВГД. Данному пациенту проводили повторный циклодиализ с введением металлического имплантата в циклодиализную щель, после чего наблюдали купирование болевого синдрома и нормализацию ВГД с помощью гипотензивной терапии. Сохранение глаза как анатомического органа достигнуто во всех намеченных случаях.

Наиболее часто в раннем послеоперационном периоде наблюдали гифему (рис. 6, 7), связанную с проведением циклодиализа. Данное осложнение имело место в 19% (4/21) случаев, встречалось у пациентов с далеко зашедшей или развитой стадиями глаукомы и наблюдалось у пациентов с неоваскуляризацией угла передней камеры. Во всех случаях гифема резорбировалась самостоятельно через 3-5 дней после операции.

В позднем послеоперационном периоде осложнений не наблюдали (рис. 8). По данным УБМ, циклодиализная щель находилась в открытом состоянии (рис. 9). Явных признаков воспалительной реакции не было отмечено ни в одном случае.

## Обсуждение

Одним из родоначальников операции «циклодиализ» является Леопольд Гейне (Leopold Heine). Первая публикация была сделана им в 1905 г. в Немецком медицинском еженедельнике [12]. Идея циклодиализа была основана на наблюдениях Эрнста Фукса (Ernst Fuchs) и Теодора Аксенфельда (Theodor

Axenfeld) за послеоперационной ЦХО. Циклодиализ, по мнению многих офтальмохирургов, имеет выраженный, но кратковременный гипотензивный эффект из-за облитерации циклодиализной щели [23–25]. В дальнейшем циклодиализ подвергся различным модификациям с целью повышения эффективности и снижения количества интра- и послеоперационных осложнений. На сегодняшний день существуют различные способы хирургического лечения глаукомы путем проведения циклодиализа, направленные на сообщение передней камеры глаза с супрахориоидальным пространством [3–9].

В 1910 г. Эльшниг предложил отслоение цилиарного тела на большем протяжении, не менее чем на треть его окружности. При этом он пользовался узким изогнутым шпателем собственной конструкции, изгиб которого соответствовал изгибу внутренней части склеры [13].

В 1929 г. Lenard пытался повысить эффективность операции путем еще более широкого отслоения цилиарного тела. Liebermann (1933) пытался отслоить хориоидею к заднему полюсу глаза, полагая что этим сможет повысить эффективность вмешательства. O'Brien также увеличивал протяженность циклодиализа, он вводил шпатель Laird (Laird) непосредственно в переднюю камеру. Далее проталкивая и вытягивая шпатель, он отделял ресничное тело от склеральной шпоры па протяжении половины его окружности.

Кроме модификации Эльшнига, определенное распространение получила комбинация циклодиализа с задней склерэктомией (трепаноциклоидализ). О положительных результатах данного вмешательства сообщали Н.В. Косицын (1956), Т.А. Шатилова (1956), Е.П. Зеленский (1956), Ф.А. Ромашенков (1963).

M. Klemm et al. (1995), проанализировав результаты проведения циклодиализа ab interno у 69 пациентов (98 глаз) с глаукомой, пришли к выводу об эффективности вмешательства, поскольку общий успех от операции был достигнут в 77% случаев [26].

P.J. Rowan (1998) сообщил о высокой эффективности комбинированной операции циклодиализа ab interno с хирургией катаракты, где общий успех от операции был достигнут в 74% случаев (всего было прооперировано 50 пациентов) [27].

С.А. Кочергин с соавт. (2008) сообщили о высокой безопасности и достаточной гипотензивной эффективности одномоментного проведения факоэмульсификации с циклодиализом ab interno в лечении пациентов с сочетанной патологией. Циклодиализ выполняли с помощью шпателья через роговичный тоннель шириной 2,8 мм и длиной 2 мм. В углу передней камеры у корня радужки производили отслоение цилиарного тела от склеры с 5 до 6 часов на протяжении 2 мм. Критерием успешного выполнения циклодиализа являлось появление капельки крови в передней камере в зоне манипуляции. Авторы сообщают о том, что причиной неудачи являлось рубцевание в зоне созданного пути оттока ВГЖ [20].



Рис. 8. Гониоскопическое изображение угла передней камеры глаза, поздний послеоперационный период (срок наблюдения — 2 года). Хорошо визуализируется сохранившаяся циклодиализная щель (красная стрелка). Отсутствуют признаки воспалительного процесса

**Fig. 8.** Gonioscopic view of anterior chamber angle, late postoperative period (follow up time-point — 2 years). The cyclodialysis cleft is clearly visualized (red arrow). There are no signs of inflammation



Рис. 9. Ультразвуковая биомикроскопия переднего отрезка глаза. Сохраненная циклодиализная щель (красная стрелка). Срок наблюдения — 2 года после операции

**Fig. 9.** Ultrasound biomicroscopy of the anterior segment of the eye. Patent cyclodialysis cleft may be clearly visualized (red arrow). Follow up time-point — 2 years after surgery

Предложенный нами ОМЦ ab interno заключается в проведении циклодиализа протяженностью 11-12° окружности радужно-роговичного угла, что является достаточным для надежного сообщения передней камеры глаза с супрахориоидальным пространством, и при этом не отмечаются такие осложнения, как: ЦХО, иридодонез и нестабильность связочного аппарата хрусталика. Меридиональное отслоение цилиарного тела от склеры на глубину 5-6 мм обеспечивает прямое сообщение между передней камерой глаза и супрахориоидальным пространством, что приводит к активации естественного (uveosclerального) пути оттока ВГЖ.

Предложенный нами способ хирургического лечения глаукомы — ОМЦ ab interno — малотравматичен и легко выполним под контролем хирургической гониолинзы, при соответствующей квалификации офтальмохирурга.

По нашим данным, динамика снижения ВГД составила более 27% от исходного за весь период послеоперационного наблюдения, что доказывает высокую эффективность предложенного нами способа хирургического лечения глаукомы. Это подтверждается тем фактом, что спустя 2 года после операции среднее число используемых гипотензивных препаратов сократилось до  $0,8 \pm 0,7$  ( $p=2E-05$ ), что позволило повысить качество жизни пациентов и существенно уменьшить затраты на гипотензивные препараты.

Высокая частота встречаемости послеоперационной гифемы (19%) объясняется тем, что данное осложнение в основном наблюдали на этапе усвоения манипуляции и при применении обыкновенного хирургического шпателя с острым концом. Применение специально сконструированного шпателья с тупым дистальным концом рабочей части

позволило практически полностью исключить возникновение данного осложнения.

В ситуациях, где решался вопрос об энуклеации либо эвисцерации глазного яблока, мы отдавали предпочтение гипотензивной операции ОМЦ ab interno. Это позволяло сохранить глаз как анатомический орган, что психологически и физически немаловажно для пациента. ОМЦ ab interno стал альтернативой энуклеации либо эвисцерации глазного яблока при болящем глаукоме.

В нашем исследовании основной причиной неудачи являлась облитерация созданной циклодиализной щели, что указывает на необходимость повышения эффективности данной операции путем создания приспособления для имплантации в созданную циклодиализную щель, чтобы поддержать щель в открытом состоянии, это является задачей нашей дальнейшей работы.

Таким образом, можно достоверно говорить о целесообразности использования представленного ОМЦ ab interno в хирургическом лечении глаукомы различной этиологии, а также, базируясь на полученных результатах, можно рекомендовать данный способ для применения в широкой клинической практике.

## Выводы

На основании длительных наблюдений сформулированы следующие выводы.

1. ОМЦ ab interno при сохранной циклодиализной щели позволяет достичь стойкого и длительного гипотензивного эффекта. Причиной неудачи является закрытие циклодиализной щели.
2. После ОМЦ ab interno существенно снижается количество используемых гипотензивных средств.

## References

1. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание, исправленное и дополнение. Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 456.
2. Terminology and Guidelines for Glaucoma. European Glaucoma Society, 4th ed. Savon, PubliComm; 2014: 195.
3. Johnson M., McLaren J.W., Overby D.R. Unconventional aqueous humor outflow: A review. *Exp Eye Res.* 2017; 158:94-111. doi: 10.1016/j.exer.2016.01.017.
4. Фролов М.А., Фролов А.М., Казакова К.А. Комбинированные методы лечения при сочетании катаракты и глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2017; 133(4):42-46. doi: 10.17116/oftalma2017133442-46.
5. Romera-Romero P., Loscos-Arenas J., Moll-Udina A., Romanic-Buballo N. et al. Two-year results after deep sclerectomy with nonabsorbable uveoscleral implant (Esnoper-Clip): surgical area analysis using anterior segment optical coherence tomography. *J Glaucoma.* 2017; 26(10):929-935. doi: 10.1097/IJG.0000000000000756.
6. Kammer J.A., Mundy K.M. Suprachoroidal devices in glaucoma surgery. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2015; 22(1):45-52. doi: 10.4103/0974-9233.148348.
7. Gigon A., Shaarawy T. The suprachoroidal route in glaucoma surgery. *J Curr Glaucoma Pract.* 2016; 10(1):13-20. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1197.
8. Natsional'noe rukovodstvo po glaukome: dlya praktikuyushchikh vrachei, 3-e izdanie, ispravlennoe i dopolnenie. [National guidelines for glaucoma: for practicing physicians, 3rd edition, amended and supplemented]. Ed by E.A. Egorov, Yu.S. Astakhov, V.P. Erichev. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 456. (In Russ.).
9. Terminology and Guidelines for Glaucoma. European Glaucoma Society, 4th ed. Savon, PubliComm; 2014: 195.
10. Johnson M., McLaren J.W., Overby D.R. Unconventional aqueous humor outflow: A review. *Exp Eye Res.* 2017; 158:94-111. doi: 10.1016/j.exer.2016.01.017.
11. Frolov M.A., Frolov A.M., Kazakova K.A. Combination treatment for cataract and glaucoma. *Vestnik oftalmologii.* 2017; 133(4):42-46. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2017133442-46.
12. Romera-Romero P., Loscos-Arenas J., Moll-Udina A., Romanic-Buballo N. et al. Two-year results after deep sclerectomy with nonabsorbable uveoscleral implant (Esnoper-Clip): surgical area analysis using anterior segment optical coherence tomography. *J Glaucoma.* 2017; 26(10):929-935. doi: 10.1097/IJG.0000000000000756.
13. Kammer J.A., Mundy K.M. Suprachoroidal devices in glaucoma surgery. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2015; 22(1):45-52. doi: 10.4103/0974-9233.148348.
14. Gigon A., Shaarawy T. The suprachoroidal route in glaucoma surgery. *J Curr Glaucoma Pract.* 2016; 10(1):13-20. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1197.

8. Erb C. Suprachoroidal minimally invasive glaucoma surgery: Procedures and clinical outcome. *Ophthalmologe*. 2018; 115(5):370-380. doi: 10.1007/s00347-017-0594-8.
9. Loscos-Arenas J., Parera-Arranz A., Romera-Romera P., Castellvi-Manent J. et al. Deep sclerectomy with a new nonabsorbable uveoscleral implant (Esnoper-Clip): 1-year outcomes. *Glaucoma*. 2015; 24(6):421-425. doi: 10.1097/IJG.0000000000000253.
10. Карлова Е.В. Хирургическая активацияuveосклерального оттока при глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2014; 3:77-87.
11. Fuchs E. Ablösung der Aderhaut nach Staroperationen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1900; 51:199-224. doi: 10.1007/bf02135233.
12. Heine L. Die Cyclodialyse, eine neue glaukomoperation. *Dtsch Med Wochenschr*. 1905; 824-826.
13. Elsching A. Zur Wirkungsweise der Cyclodialyse. *Ber dtsch ophthal Ges*. 1932; 49:277-280.
14. Blaskovics L. Cyclodialysis inversa. *Szemeszet*. 1935; 70:5-21.
15. Flierenga H.J. Cyclodialysis combined with posterior trephining. *Brit J Ophthalmol*. 1952; 36(9):518-519. doi: 10.1136/bjo.36.9.518.
16. Gills J.P., Paterson C.A., Paterson M.E. Mode of action of cyclodialysis implants in man. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1967; 6(2):141-144.
17. Фридман Ф.Е., Кодзов М.Б., Еричев В.П., Дао-Тхи-Лам Х. Ультразвуковой циклодиализ в хирургии при афакии. *Вестник офтальмологии*. 1993; 4:8-10.
18. Корнилова Г.Г. Комбинированный циклодиализ с использованием аллотрансплантов-дренажей в лечении вторичной глаукомы. *Офтальмология*. 2002; 1:13-16.
19. Петров С.Ю., Вострухин С.В., Асламазова А.Э., Шерстнева Л.В. Современная микроинвазивная хирургия глауком. *Вестник офтальмологии*. 2016; 132(3):96-102. doi: 10.17116/oftalma2016132396-102.
20. Кочергин С.А., Алексеев И.Б., Дайбан Т., Яшина Л.В. Роль однократной факоэмультсификации с циклодиализом «ab interno» в лечении больных с катарактой и первичной открытогоугольной глаукомой. *РМЖ. Клиническая Офтальмология*. 2008; 3:104.
21. Shaarawy T.M., Sherwood M.B., Grehn F. eds. Guidelines on design and reporting of glaucoma surgical trials. World Glaucoma Association. Amsterdam, Kugler publ., 2008, 2009. 83.
22. Краснов М.М. Микрохирургия глауком, 2-е издание. М.: Медицина; 1980: 248.
23. Колесникова Л.Н., Панцырева Л.П., Свирина А.В. Дилятация супрахориоидального пространства в комбинации с циклодиализом. *Вестник офтальмологии*. 1976; 4:18-20.
24. Устинова Е.И. Микрохирургический вариант фильтрующей иридэктомии при глаукоме. *Офтальмологический журнал*. 1980; 2:107-109.
25. Demeler U. Direkte Cycloexie nach operativer und traumatischer cyclodialyse. *Ophthalmology*. 1984; 81:466-468.
26. Klemm M., Schwartz R., Niefer H., Wiezorek R. et al. Results of cyclodialysis combined goniotomy in treatment of dysgenetic glaucoma. *Ophthalmologe*. 1995; 92(4):531-535.
27. Rowan P.J. Combined cyclodialysis and cataract surgery. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998; 29(12):962-968.
8. Erb C. Suprachoroidal minimally invasive glaucoma surgery: Procedures and clinical outcome. *Ophthalmologe*. 2018; 115(5):370-380. doi: 10.1007/s00347-017-0594-8.
9. Loscos-Arenas J., Parera-Arranz A., Romera-Romera P., Castellvi-Manent J. et al. Deep sclerectomy with a new nonabsorbable uveoscleral implant (Esnoper-Clip): 1-year outcomes. *Glaucoma*. 2015; 24(6):421-425. doi: 10.1097/IJG.0000000000000253.
10. Karlova E.V. Surgical activation of uveoscleral outflow in glaucoma patients. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2014; 3:77-87. (In Russ.).
11. Fuchs E. Ablösung der Aderhaut nach Staroperationen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1900; 51:199-224. doi: 10.1007/bf02135233.
12. Heine L. Die Cyclodialyse, eine neue glaukomoperation. *Dtsch Med Wochenschr*. 1905; 824-826.
13. Elsching A. Zur Wirkungsweise der Cyclodialyse. *Ber dtsch ophthal Ges*. 1932; 49:277-280.
14. Blaskovics L. Cyclodialysis inversa. *Szemeszet*. 1935; 70:5-21.
15. Flierenga H.J. Cyclodialysis combined with posterior trephining. *Brit J Ophthalmol*. 1952; 36(9):518-519. doi: 10.1136/bjo.36.9.518.
16. Gills J.P., Paterson C.A., Paterson M.E. Mode of action of cyclodialysis implants in man. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1967; 6(2):141-144.
17. Friedman F.E., Kodzov M.B., Erichov V.P., Dao-Tchi-Lam Kh. Ultrasonic cyclodialysis in aphakia surgery. *Vestnik oftal'mologii*. 1993; 4:8-10. (In Russ.).
18. Kornilaeva G.G. Combined with the use of allografts cyclodialysis drainage in the treatment of secondary glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2002; 1:13-16. (In Russ.).
19. Petrov S.Yu., Vostrukhini S.V., Aslamazova A.E., Sherstneva L.V. Modern methods of minimally invasive glaucoma surgery. *Vestnik oftal'mologii*. 2016; 132(3):96-102. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2016132396-102.
20. Kochergin S.A., Alexeev I.B., DaibanTaufik, Yashina L.V. The role of single-stage phacoemulsification combined with cyclodialysis «ab interno» in the treatment of cataract and primary open-angle glaucoma. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2008; 3:104. (In Russ.).
21. Shaarawy T.M., Sherwood M.B., Grehn F. eds. Guidelines on design and reporting of glaucoma surgical trials. World Glaucoma Association. Amsterdam, Kugler publ., 2008, 2009. 83.
22. Krasnov M.M. Mikrokhirurgiya glaukom. [Microsurgery of glaucoma] 2nd edition. Moscow: Meditsina Publ.; 1980. 248. (In Russ.).
23. Kolesnikova L.N., Pantysreva L.P., Svirin A.V. Dilation of the suprachoroidal space in combination with cyclodialysis. *Vestnik oftal'mologii*. 1976; 4:18-20. (In Russ.).
24. Ustinova E.I. Microsurgical version of filtering iridectomy for glaucoma. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 1980; 2:107-109. (In Russ.).
25. Demeler U. Direkte Cycloexie nach operativer und traumatischer cyclodialyse. *Ophthalmology*. 1984; 81:466-468.
26. Klemm M., Schwartz R., Niefer H., Wiezorek R. et al. Results of cyclodialysis combined goniotomy in treatment of dysgenetic glaucoma. *Ophthalmologe*. 1995; 92(4):531-535.
27. Rowan P.J. Combined cyclodialysis and cataract surgery. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998; 29(12):962-968.

Поступила / Received / 07.08.2018

# Люксфен®

Бримонидин 0,2% 5 мл

## ТЬМА ОТСТУПАЕТ

- Снижение офтальмотонуса до 10-12 мм рт.ст., контроль 12 часов<sup>1</sup>
- Нейропротекторные свойства даже в условиях повышенного офтальмотонуса<sup>2,3,4</sup>
- Дополнительное увлажнение поверхности глаза за счет поливинилового спирта<sup>5</sup>
- Кратность применения – 2 раза в сутки<sup>1</sup>
- Производится в Европейском Союзе, в соответствии со стандартами GMP<sup>\*1</sup>



Рег. номер: ЛП-001434 от 16.01.2012

1. Инструкция по применению лекарственного препарата ЛЮКСФЕН. 2. Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A., Calkins D.J. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. Mol Neurodegener. 2011; 6: 4. 3. Lopez-Herrera M.P.L., Mayor-Torroglosa S., de Imperial J.M., Villegas-Perez M.P., Vidal-Sanz M. Transient ischemia of the retina results in altered retrograde axoplasmic transport: neuroprotection with brimonidine. Exp Neurol. 2002; 178: 243-258. 4. Cun-Jian Dong, William A. Hare and Larry Wheeler, Neural Mechanisms Underlying Brimonidine's Protection of Retinal Ganglion Cells in Experimental Glaucoma, Glaucoma – Basic and Clinical Concepts, book edited by Shimon Rumelt, Published: November 11, 2011. 5. Kim C.Y., Hong S., Seong G.J. Brimonidine 0.2% versus brimonidine Purite 0.15% in Asian ocular hypertension J Ocul Pharmacol Ther. 2007 6. Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Синдром «сухого глаза»: диагностика, патогенез, лечение, ГУ «Уфимский НИИ глазных болезней» АН РБ, материалы Международной научно-практической конференции по офтальмохирургии «Восток-Запад» – 2011.

\*Стандарт GMP (Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика) — система нормативных правил и указаний в отношении производства: лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, продуктов питания, пищевых добавок, активных ингредиентов, контролирующая производство в Европейском Союзе и других странах.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Полную информацию Вы можете получить в ООО «ВАЛЕАНТ»: 115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5.

Тел.: +7 (495) 510 28 79 [www.valeant.com](http://www.valeant.com)

Реклама RUS-OFH-LUX-03-2018-1060



VALEANT

BAUSCH+LOMB

# Опыт применения Проксофелина у больных открытоугольной глаукомой I-II стадий и системной артериальной гипертензией

АЛЕКСЕЕВ И.Б., д.м.н., профессор<sup>1</sup>;

САМОЙЛЕНКО А.И., к.м.н., врач-офтальмолог<sup>2</sup>;

БЕЛКИН В.Е., врач-офтальмолог<sup>2</sup>;

АБРАМОВА О.И., ординатор<sup>1</sup>;

АЙЛАРОВА А.К., аспирант, врач-офтальмолог<sup>1,2</sup>;

СОШИНА М.М., аспирант, врач-офтальмолог<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1;

<sup>2</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Минздрава РФ, Филиал № 1 «Глазная клиника»; 123001, Москва, Мамоновский пер., д. 7.

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

**Для цитирования:** Алексеев И.Б., Самойленко А.И., Белкин В.Е., Абрамова О.И., Айларова А.К., Сошина М.М.

Опыт применения Проксофелина у больных открытоугольной глаукомой I-II стадий и системной артериальной гипертензией. Национальный журнал глаукома. 2018; 4:75-78.

## Резюме

**ЦЕЛЬ.** Изучить эффективность гипотензивного действия Проксофелина у пациентов с системной артериальной гипертензией.

**МЕТОДЫ.** В анализ было включено 32 пациента (37 глаз), страдающих системной артериальной гипертензией. Всем пациентам определялись острота и поля зрения, проводилась пневмотонометрия, тонография, гониоскопия, биомикроскопия и офтальмоскопия. Влияние инстилляций Проксофелина на глаз изучалось через 14 дней от начала ежедневного 2-кратного использования. Для решения вопроса о влиянии Проксофелина на системную гемодинамику пациентам предлагалось самостоятельно производить 3-кратное измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в утреннее, дневное и вечернее время суток.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Через 2 недели после начала использования Проксофелина истинное внутриглазное давление ( $P_0$ ) снизилось до  $14,8 \pm 1,8$  мм рт.ст. за счет увеличения легкости оттока (С) до  $0,166 \pm 0,029$   $\text{мм}^3/\text{мин}/\text{мм рт.ст.}$  и угнетения продукции водянистой влаги (F) на  $0,74 \pm 0,18$   $\text{мм}^3/\text{мин}$ . Нормализация коэффициента Беккера (КБ) обусловлена снижением  $P_0$  и уменьшением ретенции камерной влаги. Изменений остроты и полей зрения, а также офтальмоскопической картины ни у одного из пациентов отмечено не было. Отмечается тот факт, что из 28 пациентов спервые выявленной глаукомой у 2 (7%) больных отмечался слабоположительный эффект, а именно: наблюдалось

незначительное снижение  $P_0$  на 1-2 мм рт.ст. Возможно, это связано с выраженной пигментацией угла передней камеры (УПК) 3+/4+, а также наличием синехий, возникших на фоне перенесенного иридоциклита. Систематические инстилляции Проксофелина не вызывали значительных колебаний системного АД. Ни один пациент не отмечал изменений в характерных для него значениях sistолического и диастолического давления, а также изменения пульса. Однако пациенты с кризовым течением гипертонической болезни не фиксировали в период инстилляций спонтанного повышения АД, характерного для них ранее.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проксофелин является эффективным препаратом для снижения ВГД при открытоугольной глаукоме. Гипотензивный эффект достигается за счет увеличения оттока и снижения продукции водянистой влаги, что определяет физиологичность его гипотензивного действия. В связи с наблюдением малого эффекта у 2-х пациентов (6% из 32 пациентов), необходимы дополнительные исследования эффективности Проксофелина в отношении вторичной глаукомы, обусловленной претрабекулярным блоком. Достоверных данных о влиянии Проксофелина на системный кровоток в результате исследования не выявлено. Необходимо более детальное изучение влияния Проксофелина на системную гемодинамику.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** глаукома, гипотензивная терапия, Проксофелин, внутриглазное давление.

## Для контактов:

Абрамова Ольга Игоревна, e-mail: abramovao2019@mail.ru

## ENGLISH

# Proxofeline in patients with mild and moderate open-angle glaucoma combined with arterial hypertension

**ALEKSEEV I.B.**, Med.Sc.D., Professor<sup>1</sup>;

**SAMOYLENKO A.I.**, Ph.D.<sup>2</sup>;

**BELKIN V.E.**, M.D.<sup>2</sup>;

**ABRAMOVA O.I.**, resident<sup>1</sup>;

**AYLAROVA A.K.**, postgraduate, M.D.<sup>1,2</sup>;

**SOSHINA M.M.**, postgraduate, M.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Department of Ophthalmology; 2/1 Barrikadnaja str., Moscow, Russian Federation, 123995;

<sup>2</sup>S.P. Botkin State Budgetary Hospital of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Branch No 1 «Eye clinic»; 7 Mamonovskiy lane, Moscow, Russian Federation, 123001.

*Conflicts of Interest and Source of Funding:* none declared.

**For citations:** Alekseev I.B., Samoylenko A.I., Belkin V.E., Abramova O.I., Aylarova A.K., Soshina M.M.

Proxofeline in patients with mild and moderate open-angle glaucoma combined with arterial hypertension.

*Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2018; 17(4):75-78.

## Abstract

**PURPOSE:** To study the efficacy of Proxofeline in patients with open-angle glaucoma and arterial hypertension.

**METHODS:** 32 patients (37 eyes) with mild and moderate open-angle glaucoma were included into the study. All patients underwent a complex ophthalmological examination: visual acuity, perimetry, tonometry, tonography, gonioscopy and ophthalmoscopy before the treatment and 14 days after the treatment. All patients received Proxofeline instillation twice daily (in the morning and in the evening) and had blood pressure (BP) and heart rate measured 3 times a day.

**RESULTS:** After 14 days of Proxofeline instillations intraocular pressure (IOP,  $P_0$ ) decreased to  $14.8 \pm 1.8$  mm Hg due to an increase in aqueous outflow facility ( $C$ ) to  $0.166 \pm 0.029$  and the decrease of aqueous humor production ( $F$ ) to  $0.74 \pm 0.18$ . Becker coefficient normalization is caused by  $P_0$  decrease and aqueous humor retention reduction. No changes in visual acuity, perimetric parameters

or ophthalmoscopic findings were registered. A mild positive IOP dynamics with a decrease by 1-2 mm Hg was noted in 2 patients (7% of 28 patients). It might be due to a pronounced 3+/4+ anterior chamber angle pigmentation, as well as the presence of synechia that appeared after iridocyclitis. Proxopheline instillations did not cause significant fluctuations in systemic blood pressure. No changes in pulse, systolic and diastolic pressure values were registered in any patients.

**CONCLUSION:** Proxopheline is an effective drug for reducing IOP in patients with open-angle glaucoma. The hypotensive effect is achieved by increasing the outflow and reducing the production of aqueous humor. Additional research is needed to clarify Proxopheline efficacy in patients with secondary glaucoma caused by a pre trabecular block and its influence on general hemodynamics.

**KEYWORDS:** open-angle glaucoma, hypotensive therapy, intraocular pressure, Proxofeline.

Глаукома — одно из наиболее распространенных глазных заболеваний, приводящее к серьезным и необратимым изменениям и значительной потере зрения, вплоть до полной слепоты [1]. В структуре инвалидности вследствие заболевания органа зрения глаукома занимает первое место [2]. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУТ) является полиэтиологичным заболеванием [3]. Большинством исследователей поддерживается теория о мультифакторности ПОУТ.

К общим факторам риска, способствующим развитию глаукомы, относят сахарный диабет, нарушения свертываемости крови, диэнцефальную патологию, гипотиреоз, а также нарушения системного кровотока, такие как артериальная гипо- и гипертензия [4-7]. Общие нарушения сосудистого кровотока приводят к местным изменениям гидродинамики глаза с последующим развитием дистрофических процессов в тканях глаза, в том числе в дренажном аппарате и зрительном нерве [6]. Теорию о суще-

ствовании прямой зависимости показателей гидродинамики глаза от общего артериального давления и расстройств центральной гемодинамики разделяют целый ряд исследователей. Артериальная гипотония рассматривается рядом автором как фактор риска, способный более чем вдвое ускорять прогрессирование глаукоматозного процесса [7, 8].

Несмотря на то что лечение глаукомы должно быть направлено на устранение факторов риска, улучшение кровообращения и обменных процессов, основным и обязательным условием для стабилизации зрительной функции и максимального замедления глаукомного процесса является снижение внутриглазного давления (ВГД) до нормальных величин [9].

Метод консервативного лечения повышенного ВГД начинается с подбора адекватной гипотензивной терапии. Механизм действия антиглаукоматозных препаратов может быть основан как на снижении продукции внутрглазной жидкости (ВГЖ), так и на улучшении ее оттока [9]. Помимо местного воздействия некоторые препараты способны оказывать влияние на общую гемодинамику и системный кровоток, что актуально для больных с сопутствующей артериальной гипертензией. Одним из таких препаратов является оригинальный отечественный комбинированный препарат Проксофелин (производитель — ФГУП «Московский эндокринный завод»).

Препарат Проксофелин содержит смесь бета1,2-альфа1-адреноблокатора, а именно бутиламиногидроксипропоксиленоксиметил метилоксадиазола, и альфа-адреностимулятора, такого как клонидина гидрохлорид (клофелин). В 1 мл препарата содержится 2,5 мг клонидина гидрохлорида и 10 мг бутиламиногидроксипропоксиленоксиметил метилоксадиазола. Препарат рекомендован для снижения ВГД у пациентов в возрасте не старше 80 лет с первичной открытоглазной, закрытоглазной, вторичной глаукомой в I и II стадиях заболевания с умеренно повышенным и высоким ВГД. Проксофелин не содержит миотиков, что дает ему ряд преимуществ перед препаратами, содержащими пилокарпин. Не оказывает влияния на аккомодацию, рефракцию и величину зрачка. Проксофелин относится к комбинированным глазным каплям — снижение ВГД происходит за счет уменьшения продукции водянстой влаги и увеличения ее оттока. Это обеспечивает более выраженное снижение ВГД по сравнению с монопрепаратами, а также удобство в применении. Препарат закапывают в конъюнктивальный мешок по 1 капле 2 раза в сутки. Эффект наступает через 15-20 минут после инстилляции, достигает максимума через 2-6 часов и сохраняется 24 часа. Неизбирательные бета-блокаторы, к которым относится бутиламиногидроксипропоксиленоксиметил метилоксадиазола, могут вызывать спастическое состояние бронхов, замедление пульса, снижение системного артериального давления (АД), что обуславливает противопоказания к применению данного препарата

у пациентов с системной гипотонией, выраженной сердечной недостаточностью, брадикардией, бронхиальной астмой и обструктивными заболеваниями легких. Клонидина гидрохлорид как альфа-адреностимулятор также может вызвать снижение системного АД. Таким образом, из-за возможной суммации эффекта данных веществ на системный кровоток Проксофелин рекомендован к назначению у пациентов с артериальной гипертензией.

## Материалы и методы

В анализ было включено 32 пациента (37 глаз), страдающих системной артериальной гипертензией. Из них 28 пациентов (32 глаза) с впервые выявленной открытоглазной глаукомой и 4 пациента (5 глаз) с открытоглазной глаукомой II стадии, использующих в качестве гипотензивного средства препарат группы бета-блокаторов. До назначения Проксофелина и проведения контрольных исследований бета-блокаторы отменялись за 14 дней.

Всем пациентам исследовали остроту и поля зрения, проводили пневмотонометрию, тонографию, гониоскопию, биомикроскопию и офтальмоскопию. Влияние инстилляций Проксофелина на глаз изучалось через 14 дней от начала систематического 2-кратного использования. Для решения вопроса о влиянии Проксофелина на системную гемодинамику пациентам предлагалось самостоятельно производить 3-кратное измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в утреннее, дневное и вечернее время суток.

## Результаты

Изменения гидродинамики глаз представлены в табл. 1. Через 2 недели после начала использования Проксофелина истинное ВГД ( $P_0$ ) снизилось до  $14,8 \pm 0,29$  мм рт.ст. за счет увеличения легкости оттока (С) до  $0,166 \pm 0,021$   $\text{мм}^3/\text{мин}/\text{мм}$  рт.ст. и угнетения водянстой влаги (F) до  $0,74 \pm 0,18$   $\text{мм}^3/\text{мин}$ . Нормализация коэффициента Беккера (КБ) обусловлена снижением  $P_0$  и уменьшением ретенции камерной влаги. Изменений остроты и полей зрения, а также офтальмоскопической картины ни у одного из пациентов отмечено не было.

Отмечается, что из 28 пациентов с впервые выявленной глаукомой у 2 (7%) больных отмечался слабоположительный эффект, а именно: наблюдалось незначительное снижение  $P_0$  на 1-2 мм рт.ст. Возможно, это связано с выраженной пигментацией угла передней камеры (УПК) 3+/4+, а также наличием синехий, возникших на фоне перенесенного иридоциклита.

Систематические инстилляции Проксофелина не вызывали значительных колебаний системного АД. Ни один пациент не отмечал изменения в характерных для него значениях систолического и диастолического давления, а также изменения пульса. Однако пациенты с кризовым течением

**Таблица 1. Влияние Проксофелина на показатели гидродинамики глаза ( $M\pm m$ )**  
**Table 1. Proxopheline effect on ocular hydrodynamics parameters ( $M\pm m$ )**

Сроки наблюдения <i>Follow-up timepoint</i>	n	Показатели гидродинамики <i>Hydrodynamics parameters</i>			
		$P_0$ (мм рт.ст.) (mm Hg)	C (мм <sup>3</sup> /мин / мм рт.ст.) (mm <sup>3</sup> /min/mm Hg)	F (мм <sup>3</sup> /мин) (mm <sup>3</sup> /min)	KБ ( $P_0/C$ )
Исходное / Baseline	37	17,5±2,1	0,118±0,033	0,87±0,21	152,7±32,1
Через 2 недели / In 2 weeks	37	14,8±1,8*	0,166±0,029*	0,74±0,18*	98,5±10,5*

**Примечание:** n — число глаз; \* — достоверная разница между измерениями  $p<0,01$ .

**Note:** n — number of eyes; \* — significant difference  $p<0,01$ .

гипертонической болезни не фиксировали в период инстилляций спонтанного повышения АД, характерного для них ранее.

У 4-х пациентов (13% из 32 пациентов) инстилляция Проксофелина вызвала кратковременное чувство дискомфорта, выражющееся в легком пощипывании или ощущении инородного тела.

У 2-х пациентов (6% из 32 пациентов) инстилляция Проксофелина вызвала аллергическую реакцию в виде покраснения конъюнктивы глазного яблока и век, которая проходила самостоятельно через 2-3 дня после отмены препарата. Несмотря на возникновения побочного эффекта, пациенты не обращались к врачу, самостоятельно не отменяли препарат и продолжали его систематическое использование в течение 14 дней. По результатам тонографии, Проксофелин показал свою эффективность у данных пациентов, но из-за возникновения аллергической реакции был заменен на другой препарат.

## Литература

- Егоров Е.А. Глаукома. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 824.
- Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 456.
- Алябьева Ж.Ю., Егоров Е.А., Тагирова С.Б. Роль сосудистого фактора в патогенезе глаукоматозной оптической нейропатии. *RMJ Клиническая офтальмология*. 2002; 2:61-63.
- Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. Москва: МЕДпресс-информ; 2006: 136.
- Нестеров А.П. Глаукома. Москва: Медицинское информационное агентство МИА; 2008: 360.
- Кунин Т.А., Свирина Т.А. Гемодинамика глаз у здоровых лиц в зависимости от возраста и уровня артериального давления. *Глаукома*. 2002; 1:10-13.
- Алексеев В.Н., Короеv A.O. Ночная гипотония как фактор риска у больных первичной открытогоугольной глаукомой. *Глаукома*. 2008; 1:30-32.
- Нестеров А.П., Алябьева Ж.Ю. Нормотензивная глаукома: современный взгляд на патогенез, диагностику, клинику и лечение. *Глаукома*. 2005; 3:66-74.
- Нестеров А.П. Первичная глаукома. Москва: Медицина; 1995: 242.

## Заключение

Проксофелин является эффективным препаратом для снижения ВГД при открытогоугольной глаукоме.

Гипотензивный эффект достигается за счет увеличения оттока и снижения продукции водянистой влаги, что определяет физиологичность его гипотензивного действия.

В связи с наблюдением малого эффекта у 2-х пациентов (6% из 32 пациентов), необходимы дополнительные исследования эффективности Проксофелина в отношении вторичной глаукомы, обусловленной претрабекулярным блоком.

Достоверных данных о влиянии Проксофелина на системный кровоток в результате исследования не выявлено. Необходимо более детальное изучение влияния Проксофелина на системную гемодинамику.

## References

- Egorov E.A. Glaucoma. Natsional'noe rukovodstvo [Glaucoma. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media Publ; 2013: 824 p.
- Egorov E.A., Astahov Yu.S. Natsional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyushchih vrachei [Glaucoma. National guide for practicing doctors]. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015: 456 p. (In Russ).
- Alyabyeva Zh.Yu., Egorov Ye.A., Tagirova S.B. The role of vascular factor in pathogenesis of glaucomatous optical neuropathy. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2002; 2:61-63. (In Russ).
- Kurysheva N.I. Glaukomnaya opticheskaya neyropatiya [Glaucomatous optic neuropathy]. Moscow: Medpress-inform Publ.; Russian Federation 2006: 136 p. (In Russ).
- Nesterov A.P. Glaukoma [Glaucoma]. Moscow: Medical news agency MIA; 2008: 360 p. (In Russ).
- Kunin T.A., Svirina T.A. Hemodynamics of the eyes in healthy individuals depending on the age and blood pressure level. *Glaucoma*. 2002; 1:10-13. (In Russ).
- Alekseev V.N., Koroev A.O. Night hypotension as a risk factor in patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma*. 2008; 1:30-32. (In Russ).
- Nesterov A.P., Alyabyeva Zh.Yu. Normotensive glaucoma: modern view on pathogenesis, diagnosis, clinic and treatment. *Glaucoma*. 2005; 3:66-74. (In Russ).
- Nesterov A.P. Pervichnaya glaukoma [Primary glaucoma]. Moscow, Meditsina Publ.; 1995: 242 p. (In Russ).

Поступила / Received / 03.07.2018



## Постоянное использование



### ХИЛО-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота

При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза»;  
до и после хирургического лечения. Лидер продаж в Германии\*  
Препарат года с 2007 по 2015 в Германии\*\*

До 3-й степени сухости



### ХИЛОМАКС-КОМОД® 0,2% гиалуроновая кислота

Длительное интенсивное увлажнение  
Высокая концентрация и высокая вязкость  
При тяжелых формах синдрома «сухого глаза»

1-4 степень сухости



### ХИЛОЗАР-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + декспантенол

Увлажнение глаз и заживление повреждений  
Дневной уход. Вместо мази в течение дня  
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», способствует  
заживлению повреждений глазной поверхности

До 3-й степени сухости



### ХИЛОПАРИН-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + гепарин

Увлажнение и восстановление  
Уход при раздражении роговицы и конъюнктивы  
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», включая хроническое  
воспаление роговицы

До 3-й степени сухости



### ПАРИН-ПОС® Гепарин НОВИНКА

Защищает и поддерживает роговицу, конъюнктиву и веки. Бережная помощь  
при раздражении глаз. 24-х часовая быстрая и надежная защита от раздражения глаз

1-4 степень сухости



## Защита в ночное время



### Вита-ПОС® Витамин А

Защита ваших глаз в ночное время. Улучшает свойства слезной пленки  
Ночной уход при всех формах синдрома «сухого глаза»

1-4 степень сухости



# Закрытоугольная глаукома с плоской радужкой

**МАРКОВА А.А.**, врач-офтальмолог отделения амбулаторной хирургии и консервативных методов лечения<sup>1</sup>;

**ГОРБУНОВА Н.Ю.**, кандидат медицинских наук, заведующая глаукомным отделением<sup>1,2</sup>;

**ПОЗДЕЕВА Н.А.**, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Чебоксарский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ,  
428028, Российской Федерации, Чебоксары, пр. Тракторостроителей, д. 10;

<sup>2</sup>ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, 428032, Российской Федерации,  
Чебоксары, ул. Красная площадь, д. 3.

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

**Для цитирования:** Маркова А.А., Горбунова Н.Ю., Поздеева Н.А. Закрытоугольная глаукома с плоской радужкой. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(4):80-90.

## Резюме

Статья представляет собой обзор отечественной и зарубежной литературы по проблеме закрытоугольной глаукомы (ЗУГ) с плоской радужкой, методам ее диагностики и лечения. Было проанализировано более 80 источников отечественной и зарубежной литературы, касающихся проблем диагностики и лечения ЗУГ с плоской радужкой. Отмечены различия в классификации этого заболевания в зарубежной практике, а именно выделение отдельно конфигурации плоской радужки и синдрома плоской радужки, что оказывает влияние на выбор способа лечения. В ходе проведения анализа обзора выявлены особенности диагностики данной формы глаукомы. Подавляющее большинство авторов указывает на наличие средней глубины передней камеры у пациентов с ЗУГ с плоской радужкой. Однако встречаются работы, доказывающие

обратное. Также выявлены особенности строения и положения цилиарного тела и его отростков по результатам проведения оптической когерентной томографии переднего сегмента и ультразвуковой биомикроскопии. Что касается методов лечения, то в случае ЗУГ с плоской радужкой назначение медикаментозных гипотензивных препаратов не является терапией выбора. Предпочтение отдается лазерным и хирургическим методам лечения. Однако в настоящее время нет единого мнения о наиболее эффективных и безопасных способах, приводящих к открытию угла передней камеры и стабилизации уровня внутриглазного давления.

**Ключевые слова:** первичная закрытоугольная глаукома с плоской радужкой, внутриглазное давление, цилиарные отростки.

## ENGLISH

# Angle-closure glaucoma with plateau iris

**МАРКОВА А.А.**, M.D., department of ambulatory surgery and conservative treatment<sup>1</sup>;

**ГОРБУНОВА Н.Ю.**, Ph.D., head of the glaucoma department<sup>1,2</sup>;

**ПОЗДЕЕВА Н.А.**, Med.Sc.D., deputy director for science<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Cheboksary branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution,  
10 pr. Traktorstroiteley, Cheboksary, Russian Federation, 428028;

<sup>2</sup>Postgraduate Medical Institute, 3 Red Square, Cheboksary, Russian Federation, 428032.

*Conflicts of Interest and Source of Funding:* none declared.

**For citations:** Markova A.A., Gorbunova N.Y., Pozdeyeva N.A. Angle-closure glaucoma with plateau iris. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(3):80-90.

## Для контактов:

Маркова Анна Александровна, e-mail: dr.anya@list.ru

Поступила в печать: 25.03.2018

Received for publication: March 25, 2018

**Abstract**

The article is a review of Russian and foreign literature on the problem of angle-closure glaucoma with a plateau iris, methods of its diagnostics and treatment. More than 80 sources of Russian and foreign literature about the problems of diagnostics and treatment of angle-closure glaucoma (PACG) with a plateau iris were analyzed. There are differences in the classification of this disease in foreign practice, namely the differentiation of plateau iris configuration and plateau iris syndrome, which influences the choice of treatment. The analysis pointed out the specifics of diagnostics of this form of glaucoma. The prevailing majority of authors note that patients with PACG with plateau iris have an average depth of the anterior chamber.

However, there are studies that prove the opposite. The review also reveals features of the structure and position of the ciliary body and its processes based on the results of anterior segment optical coherence tomography and ultrasonic biomicroscopy. As for the treatment methods, in case of PACG with a plateau iris, hypotensive medication cannot be considered the therapy of choice. Preference is given to laser and surgical methods of treatment. However, at present, there is no consensus on the most effective and safe methods leading to the anterior chamber angle opening and intraocular pressure level stabilization.

**Key words:** primary angle-closure glaucoma with a plateau iris, intraocular pressure, ciliary processes.

Глаукома входит в число наиболее тяжелых глазных патологий, способных привести к значительному снижению зрения и инвалидизации. По результатам исследования, проведенного в 2010 г., 44,7 млн человек в мире страдают глаукомой, и по прогнозам это число возрастет к 2020 г. до 58,6 млн по всему миру [1, 2]. По данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ, в 2009 г. уровень общей заболеваемости составлял 918,0 случаев на 100 000 взрослого населения, первичная заболеваемость взрослого населения — 109,2 случая на 100 000 взрослого населения [3, 4]. При этом инвалидность вследствие глаукомы занимает 1 место среди офтальмопатологии по всей России. В исследованиях Quigley et al. показано, что количество ослепших от глаукомы превышает 6,7 млн человек, что составляет 13% от общего числа слепых на Земле [5]. Многие авторы отмечают, что при своевременной диагностике и рационально проведенном лечении слепоты можно было избежать примерно в 40% случаев [6-8].

Наиболее неблагоприятным течением и прогнозом характеризуется первичная закрытоугольная глаукома (ЗУГ), которая возникает, как правило, у лиц старше 40 лет и составляет до 30% всех случаев первичной глаукомы [9]. Частота заболеваемости этой формой в разных странах несколько отличается в зависимости от расовой принадлежности. Так, соотношение открытогоугольной и закрытоугольной форм у лиц азиатского происхождения составляет 1:3. У населения Китая также преобладает ЗУГ, частота встречаемости которой почти в 3 раза выше [10]. Эту особенность многие авторы связывают с отличием в анатомическом строении глаз данного населения, а именно с наличием короткой оптической оси глаза. В основе данной формы лежит временная или постоянная блокада дренажной системы в углу передней камеры (УПК) корнем радужки или гониосинехиями.

Различают три основных патогенетических механизма блокады УПК: блокада на уровне радужки (относительный зрачковый блок), на уровне цилиарного тела (синдром плоской радужки) и на уровне

хрусталика (хрусталиковый блок) [11]. Наиболее часто встречается закрытоугольная форма глаукомы с относительным зрачковым блоком, в основе которого лежит нарушение сообщения между передней и задней камерой, что приводит к повышению объема и давления в задней камере. Это в свою очередь вызывает смещение вперед иридохрусталиковой диафрагмы и блокаду трабекулярной зоны корнем радужной оболочки.

Более редко встречается ЗУГ с плоской радужкой. В исследованиях 2016 г. наличие конфигурации плоской радужки было обнаружено в трети всех случаев ПЗУГ [12]. Н. Mochizuki et al. в свою очередь исследовали частоту встречаемости плоской конфигурации радужки в случаях первичной глаукомы. Такое состояние радужки было обнаружено на парном глазу в 37,0% с острой ЗУГ, в 34,6% — с хронической ЗУГ, в 19,2% — с открытоугольной глаукомой (ОУГ) [13]. D.A. Filho et al. также сообщали, что конфигурация плоской радужки встречается у 10,2% пациентов с ОУГ [14].

Впервые подобную клиническую картину описали H.S. Gradle и H.S. Sugar, когда наблюдали ЗУГ у нескольких пациентов с нормальной глубиной передней камеры. В 1955 г. A. Higgett и R. Smith описывали два случая ЗУГ у молодых пациентов, имеющих закрытый УПК на фоне центральной плоской поверхности радужки с резким подъемом ее корня на периферии. P.A. Chandler описывал 37-летнюю женщину с перемежающимся закрытием УПК и глаукомой, несмотря на выполненную базальную иридэктомию [15]. Впервые термин «платообразный тип радужной оболочки» применил R. Törnquist в 1958 г., когда описал случай острого приступа ЗУГ у 44-летней женщины с нормальной глубиной передней камеры, плоской поверхностью радужки, периферическая часть которой была приподнята и резко закруглена назад и вниз, что приводило к сужению УПК [16].

В прошлом патогенетическая основа данной формы ЗУГ была исключительно умозрительной. R. Törnquist предположил, что в основе заболевания

лежит особенность строения или положения цилиарного тела, что приводит к сужению или закрытию УПК [17]. О. Barkan в своей работе полагал, что при данном состоянии имеет место непропорциональный размер хрусталика и аномальная узость перилентального пространства, часто сочетающиеся с ротацией цилиарных отростков к экватору хрусталика [18]. Р.А. Chandler и W.M. Grant высказывались о существовании ротации вперед цилиарных отростков, аналогичной тому, что может происходить при хориоидальной энфузии или склерокомпрессионных оперативных вмешательствах [19]. R.F. Lowe полагал, что суть заболевания заключается в аномалии размера и строения корня радужки, что приводит к блокаде трабекулярной зоны на фоне расширения зрачка даже при условии ранее выполненной базальной иридотомии [20].

Впервые классификацию плоской радужки предложил M. Wand et al. Он выделил так называемую конфигурацию плоской радужки (plateau iris configuration, PIC), которая является дооперационным состоянием. При наличии конфигурации плоской радужки она имеет переднее положение относительно структур УПК, что приводит к сужению иридокорнеального угла и возникновению ЗУГ. Часто это состояние устраняется после проведения периферической лазерной иридэктомии. Помимо этого, он выделял синдром плоской радужки (plateau iris syndrome, PIS), который в свою очередь является послеоперационным состоянием, когда, несмотря на проведение иридэктомии, при расширении зрачка наблюдается закрытие УПК и развитие острого приступа ЗУГ [21]. В последующем данной классификации придерживались различные исследователи, и она используется в зарубежной практике в настоящее время [20-23].

В свою очередь, синдром плоской радужки может быть полным и неполным [24]. При полном синдроме, который встречается более часто, при закрытии УПК наблюдается повышение ВГД. При неполном синдроме уровень ВГД не изменяется. Дифференциальным фактором в этом случае является положение радужки относительно структур УПК. Если УПК закрывается радужкой выше трабекулярной сети или линии Швальбе, то происходит повышение уровня ВГД, тогда как если закрытие частичное и не затрагивает верхнюю часть трабекулярной сети, подъем уровня ВГД не наблюдается.

Синдром плоской радужки (PIS) общепризнан в качестве этиологической причины закрытия УПК в сравнительно молодом возрасте [14, 21]. По результатам Сингапурского исследования, распространенность PIS по данным ультразвуковой биомикроскопии у лиц старше 50 лет после выполнения базальной иридотомии соответствует примерно 32% [25]. В исследовании R. Stieger et al. показано, что распространенность PIS у лиц моложе 60 лет с рецидивирующими симптомами закрытия УПК,

несмотря на выполненную иридэктомию, составляет 54% [26]. Пациенты с PIS, как правило, молодого возраста, женского пола. При этом гипертрофическая рефракция в этих случаях встречается реже, чем при ЗУГ с относительным зрачковым блоком. Помимо этого, было доказано, что существует генетический фактор в возникновении PIS, наследование обычно происходит по аутосомно-домinantному типу с неполной пенетрантностью [27]. В отечественной классификации А.П. Нестерова - А.Я. Бунина (1975, 1976) данная градация отсутствует, выделяется только одна форма первичной ЗУГ — с плоской радужкой [28].

В основе патогенеза заболевания лежит особенность строения и положения радужки и цилиарного тела. В этом случае корень радужки короткий, а отростки цилиарного тела увеличены в размере и ротированы вперед. Это приводит к механическому смещению корня радужки, сужению или полному закрытию УПК за счет периферической складки радужки и затруднению оттока внутриглазной жидкости через трабекулярную сеть [29]. Помимо этого, корень радужки смещается кпереди относительно ресничной части цилиарного тела, что еще больше закрывает угол передней камеры. В результате затрудняется отток внутриглазной жидкости через трабекулярную сеть, что вызывает повышение внутриглазного давления (ВГД) и развитие глаукомы.

Существуют некоторые диагностические особенности данной формы глаукомы. Во-первых, глубина передней камеры. Согласно многочисленным публикациям, несмотря на наличие закрытого УПК, глубина передней камеры значительно не уменьшается [21, 30, 31]. Однако существуют несколько исследований, в ходе которых было выявлено, что на глазах с конфигурацией плоской радужки глубина передней камеры была достоверно меньше, чем в норме. Так, M.A. Mandell et al. исследовали 318 глаз 318 пациентов с синдромом плоской радужки и со зрачковым блоком. Глубину передней камеры измеряли от внутренней поверхности роговицы до передней поверхности хрусталика с использованием ультразвуковой биомикроскопии. Было обнаружено, что средняя глубина передней камеры у пациентов со зрачковым блоком (137 глаз) составила  $2,17 \pm 0,30$  мм, тогда как у пациентов с синдромом плоской радужки (181 глаз) —  $2,04 \pm 0,30$  мм [32]. В исследовании T. Mansoori et al. было обнаружено, что глубина передней камеры у пациентов с синдромом плоской радужки составила  $1,73 \pm 0,93$  мм [33].

Второй особенностью является выявление «двугорбого» профиля радужки при выполнении гониоскопии с корнеокомпрессией. При этом первый «горб» обусловлен прилеганием радужки к передней поверхности хрусталика, второй — наличием увеличенных и ротированных кпереди цилиарных отростков [34, 35].

Подтвердить диагноз ЗУГ с плоской радужкой позволяет проведение ультразвуковой биомикроскопии (УБМ), которая имеет основное значение в диагностике ЗУГ с плоской радужкой. Исследование переднего сегмента с помощью этого метода позволяет проводить анализ поперечного сечения радужно-роговичного угла с очень хорошей визуализацией цилиарного тела. В сравнении с гониоскопией и биомикроскопией, УБМ имеет преимущество, так как позволяет хорошо визуализировать цилиарные отростки и склеральную шпору, которая образует фиксированный анатомический ориентир, в то время как радужка и цилиарное тело являются динамическими характеристиками, которые изменяются относительно освещения и аккомодации. Помимо этого также возможно оценить другие факторы риска на глазах с ЗУГ, такие как присутствие зрачкового блока и состояние хрусталика.

УБМ позволяет проводить мониторинг пациентов, которым была выполнена лазерная периферическая иридэктомия, для того чтобы оценить состояние радужки и задней камеры, а также при необходимости определиться с тактикой дальнейшего лечения (ириодиопластика, хирургия хрусталика, фильтрационная хирургия и т. д.) [36].

В 1992 г. C.J. Pavlin et al. с помощью УБМ исследовал анатомические особенности переднего сегмента восьми пациентов с клиническим диагнозом «синдром плоской радужки». Во всех случаях цилиарные отростки были ротированы кпереди, вызывая блокаду трабекулярной зоны корнем радужки, что не наблюдалось на здоровых глазах и глазах со зрачковым блоком [37].

В ходе многочисленных работ были выявлены следующие особенности при проведении УБМ у пациентов при наличии ЗУГ с плоской радужкой [14]:

- 1) плоская центральная поверхность радужки с подъемом в области корня и последующим наклоном параллельно поверхности роговицы по направлению к корнеосклеральной борозде;
- 2) переднее положение цилиарного тела;
- 3) отсутствие иридоцилиарной борозды;
- 4) увеличенные и длинные цилиарные отростки, ротированные кпереди;
- 5) иридоангулярный контакт.

Все вышеперечисленное приводит к закрытию УПК и возникновению иридотрабекулярного контакта, несмотря на выполненную ранее периферическую лазерную иридэктомию [12, 38, 39].

Помимо этого, с помощью УБМ возможно замерить параметры, характеризующие вид синдрома (полный, неполный) для прогнозирования дальнейшего течения заболевания. В работе D.A. Filho et al. вид синдрома определяли по положению радужки относительно структур УПК. Так, полный синдром характеризовался положением радужки на уровне линии Швальбе или на уровне верхней трети

трабекулярной сети, что, по мнению авторов, сопровождается высоким риском спонтанного или индуцированного расширением зрачка повышения ВГД. При неполном синдроме корень радужки располагается на уровне нижней трети трабекулярной сети, при этом резкого повышения ВГД, как правило, не наблюдается [14].

В 2010 г. D.A. Filho et al. с помощью УБМ определили, что по сравнению со здоровым глазами при полном и неполном синдроме плоской радужки наблюдается уменьшение глубины передней камеры, уменьшение ширины УПК на расстоянии 500 мкм от склеральной шпоры, значительное (в 4 раза) снижение расстояния между задней поверхностью радужки и цилиарными отростками и уменьшение расстояния между трабекулой и цилиарными отростками [40].

Кроме того, выполнение УБМ позволяет дифференцировать состояние «псевдоплоской» радужки, которое может возникать при наличии кист цилиарного тела. Как правило, это единичные, реже множественные, кисты пигментного эпителия, которые могут вызвать ротацию цилиарного тела и закрытие УПК. Чаще всего клинически их наличие не проявляется, однако они могут вызывать развитие ЗУГ [41, 42].

Если говорить о способах лечения, то вначале следует остановиться на вопросе о целесообразности и эффективности медикаментозной терапии. В проспективном исследовании C.J. Pavlin et al. были представлены результаты эффективного применения 2% раствора пилокарпина при синдроме плоской радужки на 10 глазах 10 пациентов после выполненной иридэктомии [43]. Однако в исследовании N. Yasuda et al. изучались долгосрочные результаты эффективности гипотензивной терапии в случае ЗУГ с плоской радужкой без выполнения иридэктомии в анамнезе и было обнаружено, что в 43% случаев у пациентов на фоне применения пилокарпина наблюдались повторные приступы глаукомы. Это позволило авторам сделать вывод о малой эффективности долгосрочной терапии [44]. Кроме того, учитывая, что ЗУГ с плоской радужкой встречается в более молодом возрасте, а пилокарпин вызывает миоз и способен индуцировать развитие катараракты, встает вопрос о комплаентности применяемой терапии.

Одним из способов хирургического лечения является выполнение лазерной иридэктомии, которая устраняет зрачковый блок, часто наблюдающийся на глазах с плоской конфигурацией радужки [25]. Однако периферическая иридэктомия не изменяет анатомическую особенность строения цилиарного тела, а следовательно, не влияет на расположенные кпереди цилиарные отростки, которые препятствуют обратному смещению корня радужки и открытию трабекулярной зоны, что было подтверждено различными авторами [4, 14]. L.A. Polikoff et al.

исследовали влияние лазерной иридэктомии на анатомию переднего отрезка глаза пациентов с конфигурацией плоской радужки. Было выявлено, что на одном из трех глаз наблюдалось прогрессирование развития периферических передних синехий в течение 3-летнего периода наблюдения [45]. J.S. Choi и Y.Y. Kim в своей работе также продемонстрировали, что вероятность прогрессирования ЗУГ оказалась высокой на глазах с плоской конфигурацией радужки, даже несмотря на выполненную иридэктомию. Эти данные показывают, что проведение только лазерной иридэктомии не является эффективным лечением ЗУГ с плоской радужкой [46].

Поэтому был предложен еще один способ лазерного лечения — аргоновая лазерная иридопластика, суть которой заключается в нанесении коагулятов диаметром от 200 до 500 мкм, продолжительностью 0,2-0,6 сек, мощностью 150-300 мВт в области корня радужки, что должно сопровождаться сокращением и оттягиванием периферической части радужки от УПК и соответственно открытием дренажной зоны. Эффективность данной методики в лечении ЗУГ с плоской радужкой была подтверждена рядом работ различных авторов [47-50]. В исследовании R. Ritch et al. были продемонстрированы долгосрочные результаты применения аргонлазерной периферической иридопластики в лечении синдрома плоской радужки. После 6 лет наблюдения в 87% случаев (у 20 из 23 глаз) авторы наблюдали сохранение открытого УПК после однократного вмешательства. В остальных случаях (3 глаза) повторное закрытие происходило в среднем через 5 лет после операции, однако после проведения повторной иридопластики УПК снова открывался. Фильтрационная хирургия не потребовалась ни в одном случае за весь период наблюдения. Тем не менее в ряде случаев возможно развитие повторного закрытия УПК и необходимость повторных процедур иридопластики [15, 51]. Это связано с тем, что её выполнение не меняет анатомическую структуру цилиарного тела и положение цилиарных отростков, а следовательно, не устраняет причину закрытия УПК при синдроме плоской радужки.

Если говорить о хирургическом лечении, то у данной категории пациентов патогенетически обосновано выполнение факоэмульсификации катаракты или прозрачного хрусталика. A. Nonaka et al. сообщает об открытии УПК, что, по его мнению, связано не только с устранением зрачкового блока, который всегда наблюдается на глазах с плоской конфигурацией радужки, но и с ослаблением переднего расположения цилиарных отростков [52]. K. Hayashi показал, что после факоэмульсификации катаракты глубина передней камеры и ширина угла приближаются к показателям ОУГ и здоровых глаз [53]. Однако H.V. Tran et al. провели ультразвуковое исследование переднего отрезка

до и после экстракции катаракты на глазах с синдромом плоской радужки, и ни на одном из шести глаз исследование не показало изменение конфигурации цилиарного тела, несмотря на то что глубина передней камеры увеличивалась, а угол был открыт [54]. Авторы предположили, что наличие постоянного иридоцилиарного соединения после операции связано с тем, что радужка и ресничная часть цилиарного тела сдвигаются вместе.

Кроме того, в работе B.N. Choy et al. представлены два случая острого приступа ЗУГ на глазах с искусственным хрусталиком. В первом случае, приступ глаукомы диагностировался у 69-летней пациентки, перенесшей в анамнезе в 1990 г. лазерную иридэктомию по поводу закрытого УПК обоих глаз, в 2012 г. — аргонлазерную периферическую иридопластику. Через 1 год после вмешательств наблюдалось резкое повышение ВГД до 48 мм рт.ст. и узкий, местами полностью закрытый УПК по данным гониоскопии и УБМ. Пациентке были назначены инстилляции пилокарпина на длительный период. Повторных вмешательств не проводилось.

Во втором случае наблюдался мужчина, которому были выполнены факоэмульсификация катаракты с имплантацией заднекамерной интраокулярной линзы, витрэктомия через плоскую часть цилиарного тела и эндолазеркоагуляция сетчатки по поводу диабетической ретинопатии. Через 3 недели после операции был зафиксирован подъем ВГД до 44 мм рт.ст. При проведении гониоскопии визуализировался закрытый УПК без признаков наличия синехий и новообразованных сосудов, в связи с чем была выполнена периферическая лазерная иридэктомия. Через 2 месяца случился еще один приступ повышения ВГД и по результатам оптической когерентной томографии переднего отрезка был выставлен диагноз синдрома плоской радужки, по поводу чего была проведена периферическая аргонлазерная иридопластика [55].

При длительном течении заболевания довольно часто за счет закрытия УПК прикорневой складкой радужки формируются гониосинехии, которые могут быть причиной затруднения оттока ВГЖ. В таком случае показано проведение гониосинехиолизиса [56], который приводит к восстановлению дренажной функции и снижению ВГД. Однако говорить о благоприятном прогнозе можно в том случае, если протяженность передних гониосинехий составляет более 50% окружности угла на протяжении не более 6 месяцев. Проведение гониосинехиолизиса противопоказано при вторичном закрытии угла, неоплазии, рубце, длительном течении глаукомного процесса, хроническомuveite и врожденной аномалии угла. Помимо этого, процедуру можно комбинировать с лазерной иридотомией, факоэмульсификацией с имплантацией ИОЛ и лазерной иридопластикой [57, 58]. Гониосинехиолизис проводится через парacentез

роговицы, выполненный с противоположной по отношению к периферическим передним синехиям стороны. После введения в переднюю камеру вискоэластика при помощи шпателя, иглы или ножа для гониотомии повторяющимися давящими движениями по окружности отделяют радужку от трабекулы, не допуская возникновения циклодиализа. Вискоэластик удаляют из передней камеры путем вымывания.

Впервые техника гониосинхиолизиса была описана D.G. Campbell, который использовал для этого ирригационный шпатель и вискоэластик для восстановления передней камеры при прямой визуализации угла [59]. B.J. Shingleton успешно применил эту процедуру в комбинации с факоэмульсификацией катаракты у пациентов с ПЗУГ, что позволило снизить уровень ВГД и уменьшить протяженность закрытия УПК [60].

Еще одним способом лечения ЗУГ с плоской радужкой является выполнение фильтрационной хирургии (синустрабекулэктомия, глубокая склерэктомия), которая применяется при наличии у пациента выраженной декомпенсации ВГД на фоне гипотензивной терапии и наличия гониосинхий большой протяженности в течение длительного времени [31]. Однако проведение этих хирургических вмешательств сопряжено с высоким риском осложнений как в раннем послеоперационном периоде (выраженная гипотония, приводящая к отслойке сосудистой оболочки, возможность развития гифемы, или возникновение зрачкового блока с развитием злокачественной глаукомы), так и в отдаленные сроки (кистозность фильтрационной подушки, гипертензия за счет рубцевания интрасклеральных путей оттока, стойкая гипотония, прогрессирование катаракты) [29]. Согласно результатам 11 рандомизированных клинических исследований, частота развития гипотонии составляет 16,7% случаев, мелкой передней камеры — 8-43%, клинически значимой отслойки сосудистой оболочки — 4-30%, гифемы — 4-43% случаев, кистозной фильтрационной подушки — 11-16%, избыточного рубцевания — 9%, индуцированной катаракты — в среднем в 8% наблюдений [61].

Исходя из всего перечисленного, большой интерес представляют хирургические вмешательства, способные устраниить патогенетический механизм закрытия угла передней камеры, а именно положение отростков цилиарного тела.

В начале 90-х годов прошлого столетия была разработана методика эндоскопической лазерной циклофотокоагуляции цилиарных отростков (ЭЦФК) как способа лечения различных форм глаукомы. Суть процедуры заключается в селективном воздействии на эпителий цилиарных отростков, что приводит к снижению продукции внутриглазной жидкости, под непосредственным визуальным контролем.

Устройство для эндоскопической лазерной циклофотокоагуляции E2 (Endo Optiks, Little Silver, NJ, USA) имеет наконечник, включающий в себя диодный лазер, который излучает импульсное или непрерывное излучение длиной волны 810 нм, ксеноновый источник света 175 Вт, гелий-неоновый прицельный луч и оптоволоконную видеокамеру. Все четыре элемента передаются через оптоволоконный зонд различного диаметра (от 19 до 23 G), который может быть помещен внутрь глаза через роговичный лимбальный разрез или через плоскую часть цилиарного тела. При доступе через плоскую часть перед использованием зонда выполняют витрэктомию через склеральный доступ. Если процедура выполняется в комбинации с факоэмульсификацией, то коагуляцию выполняют после имплантации интраокулярной линзы. Переднюю камеру и цилиарную борозду расширяют при помощи когезивного вискоэластика. Зонд помещают под контролем микроскопа через расширенный зрачок и затем по направлению к цилиарному телу до тех пор, пока не появится изображение 6-8 отростков. Это соответствует расстоянию 2 мм между кончиком зонда и цилиарными отростками, которое необходимо для доставки максимальной лазерной энергии. Мощность применяемой энергии может колебаться от 200 до 1200 мВт, обычно параметры воздействия соответствуют мощности 500 мВт при экспозиции 0,5-2 сек. Луч прицела направляют на центр отростка, и воздействие лазером продолжают по всей длине отростка до момента его побеления и сморщивания. Во время лечения может выполняться склерокомпрессия для визуализации отростков. Протяженность воздействия может варьировать от 90 до 360°. По окончании процедуры вискоэластик должен быть удален и разрез герметизирован [62].

За счет возможности визуально контролировать ход абляции уменьшается риск как избыточного, так и недостаточного лечения и увеличивается вероятность адекватного воздействия. Это позволяет избежать избыточной коагуляции и развития стойкой гипотонии и фтизиса глазного яблока в послеоперационном периоде или субкомпенсации внутриглазного давления за счет недостаточного объема воздействия. Помимо этого, возможно визуализировать особенности строения цилиарного тела, которые могут приводить к сужению угла передней камеры (новообразования, кисты цилиарного тела).

В работе M.B. Pantcheva et al. продемонстрированы сравнительные результаты острых структурных и гистопатологических изменений в кадaverных глазах после эндоскопической и трансклеральной циклофотокоагуляции по сравнению с интактными образцами. Авторы наблюдали гистологические изменения при проведении световой и сканирующей электронной микроскопии

при проведении обеих методик. В сравнении с интактными тканями человеческого глаза, в которых не было видимых структурных изменений, при гистологическом исследовании тканей глаз, пролеченных методом транссклеральной циклофотокоагуляции, было продемонстрировано значительное повреждение. В областях, подвергшихся воздействию лазера, выявлялось разрушение пигментного и беспигментного цилиарного эпителия и капилляров в цилиарных отростках, со слипанием пигмента, коагуационными изменениями и разрушением стромы отростка. В некоторых областях потеря архитектоники распространялась на цилиарную мышцу. В отличие от этого, в тканях, обработанных методом ЭЦФК, выявлялась потеря ажурного вида стромы цилиарных отростков с разрушением беспигментного и слипанием пигментного эпителия, с минимальным или полным отсутствием коагуационных изменений тканей за пределами цилиарных отростков. Сканирующая электронная микроскопия показала нормальную длину и бархатистый внешний вид цилиарных отростков в интактных тканях и обширные участки сморщивания цилиарных отростков и слаживания цилиарного эпителия после воздействия методом ЭЦФК. Ткани, на которые воздействовали методом транссклеральной коагуляции, имели обширные участки нарушения архитектоники, проникающие в плоскую часть цилиарного тела и строму радужки. Цилиарные отростки, пролеченные методом эндоскопической коагуляции, не поменяли структурную организацию, несмотря на полный курс лечения, и не наблюдалось появление областей распада, которые встречались при проведении транссклеральной методики. Эти данные могут быть объяснены более точным воздействием на цилиарный эпителий при проведении эндоскопической коагуляции и использованием более низкого уровня лазерной энергии за счет прямого воздействия и прекращения лечения при визуализации побеления и сморщивания тканей-мишеней [63].

С тех пор в литературе существует множество публикаций, показывающих эффективность и безопасность этого метода в лечении первичных и вторичных форм глаукомы различных стадий, применяемого как самостоятельно, так и в комбинации с экстракцией катаракты [64-79].

В течение последних нескольких лет стали появляться зарубежные публикации о применении ЭЦФК в качестве способа лечения ЗУГ с плоской радужкой (эндоскопическая лазерная циклопластика) [80-83], суть которой заключается в воздействии лазером низкой мощности в области средней и задней трети цилиарных отростков. Это приводит к их сокращению и смещению назад, соответственно в этом же направлении подтягивается корень радужки и открывается УПК и трабекулярная сеть.

Помимо этого механизма не исключается гипотензивный эффект за счет частичного снижения продукции внутриглазной жидкости.

D.W. Podbiekski et al. провели ретроспективный анализ 58 пациентов с ЗУГ с плоской радужкой, которым была выполнена ультразвуковая факоэмульсификация катаракты с имплантацией заднекамерной интраокулярной линзы в сочетании с ЭЦФК. Через три месяца после операции среднее значение ВГД ( $P_0$ ) снизилось с 17,3 до 13,3 мм рт.ст., а среднее количество применяемых противоглаукомных препаратов сократилось с 1,7 до 0,7. По данным УБМ и гониоскопии визуализировалось расширение УПК в послеоперационном периоде. Из осложнений наблюдался отек роговицы у 3 пациентов, у 1 пациента — переднийuveит, у 2 — гифема. Все осложнения купировались на фоне консервативного лечения. Ни в одном случае не наблюдалась выраженная гипотония [80].

D.A. Hollander et al. в своей работе также выполняли комбинированное вмешательство по поводу синдрома плоской радужки на 9 глазах 6 пациентов. Воздействие на цилиарные отростки проводили в среднем на протяжении 180° (диапазон 120-360°). Период наблюдения составил  $73,7 \pm 34$  месяца (от 11 до 122 месяцев). При этом, по данным УБМ, наблюдалось наличие открытого УПК и уплощение цилиарных отростков в области воздействия, в интактных зонах, несмотря на наличие интраокулярной линзы, УПК был закрыт. Наблюдалось снижение ВГД с  $25,2 \pm 10,9$  до  $17,1 \pm 5,3$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ), количество применяемых гипотензивных препаратов уменьшилось с  $3,4 \pm 1,0$  до  $1,9 \pm 1,5$ , ( $p < 0,01$ ) при последнем посещении. Ни в одном случае не наблюдалось хронического воспаления, болей в глазах, ухудшения зрения, отслойки сетчатки, выраженной стойкой гипотонии [83].

Таким образом, учитывая совершенствование диагностического оборудования, постановка диагноза ЗУГ с плоской радужкой на сегодняшний день не представляет значительных затруднений и позволяет проводить адекватный мониторинг за данной группой пациентов. Если же говорить о способах лечения, то в настоящее время нет окончательной точки зрения о наиболее правильной тактике и методах оперативного лечения. Появляющиеся в последнее время сообщения о комбинированных операциях по удалению хрусталика и лазерном воздействии на цилиарное тело и его отростки представляют обнадеживающие результаты в послеоперационном периоде. Однако их выполнение требует специализированной аппаратуры и определенных хирургических навыков, поэтому пока этот способ лечения ЗУГ с плоской радужкой не получил широкого применения в повседневной практике хирургов.

## Литература

- Rhee D. Glaucoma. In: The Merck Manual Home Health Handbook. Wiley 2013; 2352.
- Saladin K.S. Anatomy & Physiology: The Unity of Form and Function. 6th. New York: McGraw-Hill; 2011: 1136.
- Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. Новые подходы к гипотензивной терапии первичной открытогоугольной глаукомы. *Cons. Medicum. Приложение*. 2001; 12:3-9.
- ФГУ «ЦНИИОИЗ Росздрава» Заболеваемость населения России в 2009 году. Статистические материалы. Часть II. М.; 2010.
- Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(3):262-267. doi: org/10.1136/bjo.2005.081224.
- Akpek E., Smith R. Overview of age-related ocular conditions. *Am J Managed Care*. 2013; 19(5):67-75.
- Silva J.C., Bateman J.B., Counteras F. Eye disease and care in Latin America and the Caribbean. *Surv Ophthalmol*. 2002; 47(3):267-274.
- Шмырева В.Ф., Зиангирова Г.Г., Мазурова Ю.В., Петров С.Ю. Клинико-морфологическая характеристика дренажной зоны склеры при глаукоме нормального внутриглазного давления. *Вестник офтальмологии*. 2007; 123(6):32-35.
- Аветисов С.Э. Офтальмология. Национальное руководство. Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008:944.
- Грищук А.С., Юрьева Т.Н. Мищенко Т.С., Микова О.И. Эпидемиологические аспекты в изучении первичной глаукомы. *Сибирский медицинский журнал*. 2012; 113(6):23-26.
- Файзиева У.С. Закрытоугольная глаукома: диагностика, клиника и лечение. *Российская офтальмология онлайн*. 2012. <http://www.eyepress.ru/article.aspx?10291>
- Mansoori T., Sarvepally V.K., BalaKrishna N. Plateau iris in primary angle closure glaucoma: An Ultrasound Biomicroscopy Study. *J Glaucoma*. 2016; 25(2):82-86.
- Yoshiaki K., Mochizuki H., Kusanagi K. Plateau Iris. B: Glaucoma. Basic and Clinical Concepts. *InTech*; 2011; 523-534. doi: org/10.5772/18917.
- Filho D.A., Cronemberger S., Merula R.V., Calixto N. Plateau Iris. *Arq Bras Oftalmol*. 2008; 71(5):752-758. doi: org/10.1590/s0004-27492008000500029.
- Ritch R., Tham C.C., Lam D.S. Long-term success of argon laser peripheral iridoplasty in the management of plateau iris syndrome. *Ophthalmol*. 2004; 111(1):104-108.
- Törnquist R. Angle-closure glaucoma in an eye with a plateau type of iris. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1958; 36(3):419-423.
- Lowe R.F. Plateau iris. *Aust J Ophthalmol*. 1981; 9(1):71-73.
- Barkan O. Narrow-angle glaucoma. Pupillary block and the narrow-angle mechanism. *Am J Ophthalmol*. 1954; 37(3): 332-350.
- Chandler P.A., Grant W.M. Lectures on Glaucoma. Philadelphia: Lea and Febiger. 1965.
- Lowe R.F. Primary angle-closure glaucoma. Postoperative acute glaucoma after phenylephrine eye-drops. *Am J Ophthalmol*. 1968; 65(4):552-554.
- Wand M., Grant W.M., Simmons R.J., Hutchinson B.T. Plateau iris syndrome. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol. Otolaryngol*. 1977; 83(1):122-130.
- Godel V., Stein R., Feiler-Ofry V. Angle-closure glaucoma following peripheral iridectomy and mydriasis. *Am J Ophthalmol*. 1968; 65(4):555-560.
- Lowe RF. Plateau iris. *Aust J Ophthalmol*. 1981; 9(1):71-73.
- Lowe R.F., Ritch R. Angle-closure glaucoma: clinical types. In: Ritch R., Shields M.B., Krupin T. eds. The Glaucomas. V. 2. St. Louis: C.V. Mosby Co; 1996:823-840.
- Kumar R.S., Baskaran M., Chew P.T., Friedman D.S., Handa S., Lavanya R. Prevalence of plateau iris in primary angle closure suspects an ultrasound biomicroscopy study. *Ophthalmology* 2008; 115(3): 430-434.
- Stieger R., Kniestedt C., Sutter F., Bachmann L., Stuermer J. Prevalence of plateau iris syndrome in young patients with recurrent angle closure. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007; 35(5):409-413.

## References

- Rhee D. Glaucoma. In: The Merck Manual Home Health Handbook. Wiley 2013; 2352.
- Saladin K.S. Anatomy & Physiology: The Unity of Form and Function. 6th. New York: McGraw-Hill; 2011: 1136.
- Alekseev V.N., Martynova E.B. New approaches to hypotensive therapy of primary open-angle glaucoma. *Cons Medicum Appendix*. 2001; 12:3-9. (In Russ.).
- Federal research institute «Health organization and informatics» of Ministry of Health of the Russian Federation. Morbidity of population of Russia in 2009. Statistical data. Part II. Moscow; 2010. (In Russ.).
- Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(3):262-267. doi: org/10.1136/bjo.2005.081224.
- Akpek E., Smith R. Overview of age-related ocular conditions. *Am J Managed Care*. 2013; 19(5):67-75.
- Silva J.C., Bateman J.B., Counteras F. Eye disease and care in Latin America and the Caribbean. *Surv Ophthalmol*. 2002; 47(3):267-274.
- Шмырева В.Ф., Зиангирова Г.Г., Мазурова Ю.В., Петров С.Ю. Клиническая и морфологическая характеристика дренажной зоны склеры при глаукоме нормального внутриглазного давления. *Вестник офтальмологии*. 2007; 123(6):32-35. (In Russ.).
- Avetisov S.E. Oftal'mologiya. Natsional'noe rukovodstvo. [Ophthalmology. National guidelines]. Edited by: S.E. Avetisov, E.A. Egorov, L.K. Moshetov, V.V. Neroev, Kh.P. Takchidi. Moscow, GEOTAR-Media Publ.; 2008:944 p. (In Russ.).
- Grishchuk A.S., Yur'eva T.N., Mishchenko T.S., Mikova O.I. The modern literature review on the prevalence, risk factors, detection and epidemiological forecasting of primary glaucoma is presented in the paper. *Siberian Medical Journal*. 2012; 113(6):23-26. (In Russ.).
- Faizieva U.S. Angle-closure glaucoma: diagnosis, clinic and treatment. *Rossiiskaya oftal'mologiya onlain*. 2012. Available from: <http://www.eyepress.ru/article.aspx?10291> (In Russ.).
- Mansoori T., Sarvepally V.K., BalaKrishna N. Plateau iris in primary angle closure glaucoma: An Ultrasound Biomicroscopy Study. *J Glaucoma*. 2016; 25(2):82-86.
- Yoshiaki K., Mochizuki H., Kusanagi K. Plateau Iris. B: Glaucoma. Basic and Clinical Concepts. *InTech*; 2011; 523-534. doi: org/10.5772/18917.
- Filho D.A., Cronemberger S., Merula R.V., Calixto N. Plateau Iris. *Arq Bras Oftalmol*. 2008; 71(5):752-758. doi: org/10.1590/s0004-27492008000500029.
- Ritch R., Tham C.C., Lam D.S. Long-term success of argon laser peripheral iridoplasty in the management of plateau iris syndrome. *Ophthalmol*. 2004; 111(1):104-108.
- Törnquist R. Angle-closure glaucoma in an eye with a plateau type of iris. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1958; 36(3):419-423.
- Lowe R.F. Plateau iris. *Aust J Ophthalmol*. 1981; 9(1):71-73.
- Barkan O. Narrow-angle glaucoma. Pupillary block and the narrow-angle mechanism. *Am J Ophthalmol*. 1954; 37(3): 332-350.
- Chandler P.A., Grant W.M. Lectures on Glaucoma. Philadelphia: Lea and Febiger. 1965.
- Lowe R.F. Primary angle-closure glaucoma. Postoperative acute glaucoma after phenylephrine eye-drops. *Am J Ophthalmol*. 1968; 65(4):552-554.
- Wand M., Grant W.M., Simmons R.J., Hutchinson B.T. Plateau iris syndrome. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol. Otolaryngol*. 1977; 83(1):122-130.
- Godel V., Stein R., Feiler-Ofry V. Angle-closure glaucoma following peripheral iridectomy and mydriasis. *Am J Ophthalmol*. 1968; 65(4):555-560.
- Lowe RF. Plateau iris. *Aust J Ophthalmol*. 1981; 9(1):71-73.
- Lowe R.F., Ritch R. Angle-closure glaucoma: clinical types. In: Ritch R., Shields M.B., Krupin T. eds. The Glaucomas. V. 2. St. Louis: C.V. Mosby Co; 1996:823-840.
- Kumar R.S., Baskaran M., Chew P.T., Friedman D.S., Handa S., Lavanya R. Prevalence of plateau iris in primary angle closure suspects an ultrasound biomicroscopy study. *Ophthalmology* 2008; 115(3): 430-434.
- Stieger R., Kniestedt C., Sutter F., Bachmann L., Stuermer J. Prevalence of plateau iris syndrome in young patients with recurrent angle closure. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007; 35(5):409-413.

27. Etter J.R., Affel E.L., Rhee D.J. High prevalence of plateau iris configuration in family members of patients with plateau iris syndrome. *J Glaucoma*. 2006; 15(5):394-398.
28. Национальное руководство по глаукоме. Под редакцией Егорова Е.А., Астахова Ю.С., Щуко А.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
29. Llinas A., Dorairaj S., Liebmann J., Ritch R. Plateau iris syndrome in a child. *Eye*. 2008; 22(4):597-602. doi: org/10.1038/sj.eye.6703088
30. Gradle H.S., Sugar H.S. Concerning the chamber angle: III. A clinical method of goniometry. *Am J Ophthalmol*. 1940; 23(10):1135-1139.
31. Nagory S., Laroche D. Treating plateau iris. *Glaucoma Today*. 2012; 12:38-40.
32. Mandell M.A., Pavlin C.J., Weisbrod D.J., Simpson E.R. Anterior chamber depth in plateau iris syndrome and pupillary block as measured by ultrasound biomicroscopy. *Am J of Ophthalmol*. 2003; 136(5):900-903.
33. Mansoori T. Anterior chamber depth in plateau iris syndrom. *J Glaucoma*. 2016; 27(7):e730.
34. Rogers G.M., Alward W.L.M., Fingert J.H. Plateau Iris. EyeRounds.org. December 21, 2011; Available from: <http://EyeRounds.org/cases/143-plateau-iris.htm>.
35. Kiuchi Y., Kanamoto T., Nakamura T. Double hump sign in indentation gonioscopy is correlated with presence of plateau iris configuration regardless of patent iridotomy. *J Glaucoma*. 2009; 18(2):161-164.
36. Puech M. UBM and glaucoma: diagnosis and follow-up of plateau iris. Extrait du mensuel Réalités. *Ophtalmologiques*. 2013; 204:1-5.
37. Pavlin C.J., Ritch R., Foster F.S. Ultrasound biomicroscopy in plateau iris syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1992; 113(4):390-395.
38. Khurana M., Sushmitha S. Anterior segment imaging in a angle-closure disease. *Sci J Med & Res Foun*. 2017; 35(2):8-14.
39. Mochizuki H., Takenaka J., Sugimoto Y. et al. Comparison of the prevalence of plateau iris configurations between angle-closure glaucoma and open-angle glaucoma using ultrasound biomicroscopy. *J Glaucoma*. 2011; 20(5):315-318.
40. Filho D.A., Cronemberger S., Ferreira D.M., Mérula R.V., Calixto N. Plateau iris configuration in eyes with narrow-angle: an ultrasound biomicroscopic study. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2010; 73(2):155-160.
41. Azuara-Blanco A., Spaeth G.L., Araujo S.V., Augsburger J.J., Terebuh A.K. Plateau iris syndrome associated with multiple ciliary body cysts. Report of three cases. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114(6):666-668.
42. Pathak-Ray V., Ahmed II K. Phaco-endocycloplasty: A novel technique for management of ring iridociliary cyst presenting as acute angle closure. *Oman J Ophthalmology*. 2016; 9(1):63-65.
43. Pavlin C.J., Foster F.S. Plateau iris syndrome: changes in angle opening associated with dark, light, and pilocarpine administration. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128(3):288-291. doi: org/10.1016/s0002-9394(99)00149-x.
44. Yasuda N., Kageyama M. The long-term effects of local medication on intraocular pressure control in primary angle-closure glaucoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1998; 92(10):1644-1649.
45. Polikoff L.A., Chanis R.A., Toor A., Ramos-Esteban J.C., Fahim M.M., Gagliuso D.J. The effect of laser iridotomy on the anterior segment anatomy of patients with plateau iris configuration. *J Glaucoma*. 2005; 14(2):109-113. doi: org/10.1097/01.jtg.0000151687.96785.03.
46. Choi J.S., Kim Y.Y. Progression of peripheral anterior synechiae after laser iridotom. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140(6):1125-1127. doi: org/10.1016/j.ajo.2005.06.018.
47. Crowston J.G., Medeiros F.A., Mosaed S., Weinreb R.N. Argon laser iridoplasty in the treatment of plateau-like iris configuration as result of numerous ciliary body cysts. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139(2):381-383.
48. Walsh A., Pavlin C., Yamane R., Crema A.S. Estudo do segmento anterior com biomicroscopia ultra-sônica em bloqueio pupilar. *Rev Bras Oftalmol*. 1995; 54(6):7-17.
49. Ritch R., Tham C.C., Lam D.S. Argon laser peripheral iridoplasty (ALPI): an update. *Surv Ophthalmol*. 2007; 52(3):279-288.
50. Liu J., Lamba T., Belyea D.A. Peripheral laser iridoplasty opens angle in plateau iris by thinning the cross-sectional tissues. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7:1895-1897. doi: 10.2147/OPTH.S47297.
51. Ritch R., Liebmann J.M. Argon laser peripheral iridoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1996; 27(4):289-300.
52. Nonaka A., Kondo T., Kikuchi M., Yamashiro K., Fujihara M., Iwawaki T., Yamamoto K., Kurimoto Y. Angle widening and alteration of ciliary process configuration after cataract surgery for primary angle closure. *Ophthalmology*. 2006; 113(3):437-441. doi: org/10.1016/j.ophtha.2005.11.018.
53. Etter J.R., Affel E.L., Rhee D.J. High prevalence of plateau iris configuration in family members of patients with plateau iris syndrome. *J Glaucoma*. 2006; 15(5):394-398.
54. Natsional'noe rukovodstvo po glaukome [National guidelines for glaucoma]. Edited by: Egorova E.A., Astakhova Yu.S., Shchuko A.G. Moscow, GEOTAR-Media Publ.; 2008. (In Russ.).
55. Llinas A., Dorairaj S., Liebmann J., Ritch R. Plateau iris syndrome in a child. *Eye*. 2008; 22(4):597-602. doi: org/10.1038/sj.eye.6703088
56. Gradle H.S., Sugar H.S. Concerning the chamber angle: III. A clinical method of goniometry. *Am J Ophthalmol*. 1940; 23(10):1135-1139.
57. Nagory S., Laroche D. Treating plateau iris. *Glaucoma Today*. 2012; 12:38-40.
58. Mandell M.A., Pavlin C.J., Weisbrod D.J., Simpson E.R. Anterior chamber depth in plateau iris syndrome and pupillary block as measured by ultrasound biomicroscopy. *Am J of Ophthalmol*. 2003; 136(5):900-903.
59. Mansoori T. Anterior chamber depth in plateau iris syndrom. *J Glaucoma*. 2016; 27(7):e730.
60. Rogers G.M., Alward W.L.M., Fingert J.H. Plateau Iris. EyeRounds.org. December 21, 2011; Available from: <http://EyeRounds.org/cases/143-plateau-iris.htm>.
61. Kiuchi Y., Kanamoto T., Nakamura T. Double hump sign in indentation gonioscopy is correlated with presence of plateau iris configuration regardless of patent iridotomy. *J Glaucoma*. 2009; 18(2):161-164.
62. Puech M. UBM and glaucoma: diagnosis and follow-up of plateau iris. Extrait du mensuel Réalités. *Ophtalmologiques*. 2013; 204:1-5.
63. Pavlin C.J., Ritch R., Foster F.S. Ultrasound biomicroscopy in plateau iris syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1992; 113(4):390-395.
64. Khurana M., Sushmitha S. Anterior segment imaging in a angle-closure disease. *Sci J Med & Res Foun*. 2017; 35(2):8-14.
65. Mochizuki H., Takenaka J., Sugimoto Y. et al. Comparison of the prevalence of plateau iris configurations between angle-closure glaucoma and open-angle glaucoma using ultrasound biomicroscopy. *J Glaucoma*. 2011; 20(5):315-318.
66. Filho D.A., Cronemberger S., Ferreira D.M., Mérula R.V., Calixto N. Plateau iris configuration in eyes with narrow-angle: an ultrasound biomicroscopic study. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2010; 73(2):155-160.
67. Azuara-Blanco A., Spaeth G.L., Araujo S.V., Augsburger J.J., Terebuh A.K. Plateau iris syndrome associated with multiple ciliary body cysts. Report of three cases. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114(6):666-668.
68. Pathak-Ray V., Ahmed II K. Phaco-endocycloplasty: A novel technique for management of ring iridociliary cyst presenting as acute angle closure. *Oman J Ophthalmology*. 2016; 9(1):63-65.
69. Pavlin C.J., Foster F.S. Plateau iris syndrome: changes in angle opening associated with dark, light, and pilocarpine administration. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128(3):288-291. doi: org/10.1016/s0002-9394(99)00149-x.
70. Yasuda N., Kageyama M. The long-term effects of local medication on intraocular pressure control in primary angle-closure glaucoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1998; 92(10):1644-1649.
71. Polikoff L.A., Chanis R.A., Toor A., Ramos-Esteban J.C., Fahim M.M., Gagliuso D.J. The effect of laser iridotomy on the anterior segment anatomy of patients with plateau iris configuration. *J Glaucoma*. 2005; 14(2):109-113. doi: org/10.1097/01.jtg.0000151687.96785.03.
72. Choi J.S., Kim Y.Y. Progression of peripheral anterior synechiae after laser iridotom. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140(6):1125-1127. doi: org/10.1016/j.ajo.2005.06.018.
73. Crowston J.G., Medeiros F.A., Mosaed S., Weinreb R.N. Argon laser iridoplasty in the treatment of plateau-like iris configuration as result of numerous ciliary body cysts. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139(2):381-383.
74. Walsh A., Pavlin C., Yamane R., Crema A.S. Estudo do segmento anterior com biomicroscopia ultra-sônica em bloqueio pupilar. *Rev Bras Oftalmol*. 1995; 54(6):7-17.
75. Ritch R., Tham C.C., Lam D.S. Argon laser peripheral iridoplasty (ALPI): an update. *Surv Ophthalmol*. 2007; 52(3):279-288.
76. Liu J., Lamba T., Belyea D.A. Peripheral laser iridoplasty opens angle in plateau iris by thinning the cross-sectional tissues. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7:1895-1897. doi: 10.2147/OPTH.S47297.
77. Ritch R., Liebmann J.M. Argon laser peripheral iridoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1996; 27(4):289-300.
78. Nonaka A., Kondo T., Kikuchi M., Yamashiro K., Fujihara M., Iwawaki T., Yamamoto K., Kurimoto Y. Angle widening and alteration of ciliary process configuration after cataract surgery for primary angle closure. *Ophthalmology*. 2006; 113(3):437-441. doi: org/10.1016/j.ophtha.2005.11.018.

53. Hayashi K., Hayashi H., Nakao F., Hayashi F. Changes in anterior chamber angle width and depth after intraocular lens implantation in eyes with glaucoma. *Ophthalmology*. 2000; 107(4):698-703. doi: org/10.1016/s0161-6420(00)00007-5.
54. Tran H.V., Liebmann J.M., Ritch R. Iridociliary apposition in plateau iris syndrome persists after cataract extraction. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(1):40-43. doi: org/10.1016/s0002-9394(02)01842-1.
55. Choy B.N., Chan J.C., Chien C.P., Lai J.S. Recurrent acute angle-closure attack due to plateau iris syndrome after cataract extraction with or without argon laser peripheral iridoplasty: a case report. *BMC Ophthalmology*. 2016; 16:64. doi: 10.1186/s12886-016-0244-y.
56. Harasymowycz P.J., Papameathakis D.G., Ahmed I. et al. Phacoemulsification and goniosynechiolysis in the management of unresponsive primary angle closure. *J Glaucoma*. 2005; 14(3):186-189.
57. Teekhasaenee C., Ritch R. Combined phacoemulsification and goniosynechialysis for uncontrolled chronic angle-closure glaucoma after acute angle-closure glaucoma. *Ophthalmology*. 1999; 106(4):669-675.
58. Lai J.S., Tham C.C., Lam D.S. The efficacy and safety of combined phacoemulsification, intraocular lens implantation, and limited goniosynechialysis, followed by diode laser peripheral iridoplasty, in the treatment of cataract and chronic angle-closure glaucoma. *J Glaucoma*. 2001; 10(4):309-315.
59. Shingleton B.J., Chang M.A., Bellows A.R. et al. Surgical goniosynechialysis for angle-closure glaucoma. *Ophthalmology*. 1990; 97(5):551-556.
60. Басинский С.Н. Частота осложнений и сравнительная эффективность хирургического лечения первичной открытогоугольной глаукомы. *РМЖ Клиническая Офтальмология*. 2011; 2:67-69.
61. Kaplowitz K., Kuei A., Klenofsky B., Abazari A., Honkanen R. The use of endoscopic cyclophotocoagulation for moderate to advanced glaucoma. *Acta Ophthalmologica*. 2015; 93(5):395-401. doi: 10.1111/aos.12529.
62. Pantcheva M.B., Kahook M.Y., Schuman J.S., Rubin M.W., Noecker R.J. Comparison of acute structural and histopathological changes of the porcine ciliary processes after endoscopic cyclophotocoagulation and transscleral cyclophotocoagulation. *Clin Exper Ophthalmol*. 2007; 35(3):270-274. doi: org/10.1111/j.1442-9071.2006.01415.x.
63. Азнабаев М.Т., Азнабаев Б.М., Кригер Г.С., Кидралеева С.Г. Эндоскопическая лазеркоагуляция цилиарных отростков у больных с тяжелыми некомпенсированными формами глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 1999; 15(6):6-7.
64. Berke S.J. Endolaser cyclophotocoagulation in glaucoma management. *Techniques in Ophthalmol*. 2006; 4(2):74-81. doi: org/10.1097/00145756-200606000-00008.
65. Carter B.C., Plager D.A., Neely D.E., Sprunger D.T., Sondhi N., Roberts G.J. Endoscopic diode laser cyclophotocoagulation in the management of aphakic and pseudophakic glaucoma in children. *J AAPOS*. 2007; 11(1):34-40. doi: org/10.1016/j.jaapos.2006.08.015.
66. Hayashi K., Hayashi H., Nakao F., Hayashi F. Changes in anterior chamber angle width and depth after intraocular lens implantation in eyes with glaucoma. *Ophthalmol*. 2000; 107(4):698-703. doi: org/10.1016/s0161-6420(00)00007-5.
67. Clement C.I., Kampougeris G., Ahmed F., Cordeiro M.F., Bloom P.A. Combining phacoemulsification with endoscopic cyclophotocoagulation to manage cataract and glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013; 41(6):546-551. doi: org/10.1111/ceo.12051.
68. Francis B.A., Kawji A.S., Vo N.T., Dustin L., Chopra V. Endoscopic cyclophotocoagulation in the management of uncontrolled glaucoma with prior aqueous tube shunt. *J Glaucoma*. 2011; 20(8):523-527. doi: org/10.1097/jg.0b013e3181f46337.
69. Gowri J. Murthy, Praveen R. Murthy, Krishna R. Murthy, Vinay V. Kukarni, K.R. Murthy A study of endoscopic cyclophotocoagulation for the treatment of refractory glaucomas. *Indian J Ophthalmol*. 2009; 57(2):127-132. doi: org/10.4103/0301-4738.45502.
70. Huang T., Wang Y.J., Chen J.Q., Yu M.B., Jin C.J., Wang T. Effect of endocyclophotocoagulation on survival of corneal grafts. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2007; 43(4):313-318.
71. Janet C., Richard A.C., Shan C.L., Andres E.C., Jorge A.A. Endoscopic photocoagulation of the ciliary body for treatment of refractory glaucomas. *Am J Ophthalmol*. 1997; 124(6):787-796. doi: org/10.1016/s0002-9394(14)71696-4.
72. Kahook M.Y., Noecker R.J. Endoscopic cyclophotocoagulation. *Glaucoma today*. 2006; 11:24-29.
73. Lee P.F. Argon laser photoocoagulation of the ciliary processes in cases of aphakic glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1979; 97(11):2135-2138. doi: org/10.1001/archophth.1979.01020020453008.
53. Hayashi K., Hayashi H., Nakao F., Hayashi F. Changes in anterior chamber angle width and depth after intraocular lens implantation in eyes with glaucoma. *Ophthalmology*. 2000; 107(4):698-703. doi: org/10.1016/s0161-6420(00)00007-5.
54. Tran H.V., Liebmann J.M., Ritch R. Iridociliary apposition in plateau iris syndrome persists after cataract extraction. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(1):40-43. doi: org/10.1016/s0002-9394(02)01842-1.
55. Choy B.N., Chan J.C., Chien C.P., Lai J.S. Recurrent acute angle-closure attack due to plateau iris syndrome after cataract extraction with or without argon laser peripheral iridoplasty: a case report. *BMC Ophthalmology*. 2016; 16:64. doi: 10.1186/s12886-016-0244-y.
56. Harasymowycz P.J., Papameathakis D.G., Ahmed I. et al. Phacoemulsification and goniosynechiolysis in the management of unresponsive primary angle closure. *J Glaucoma*. 2005; 14(3):186-189.
57. Teekhasaenee C., Ritch R. Combined phacoemulsification and goniosynechialysis for uncontrolled chronic angle-closure glaucoma after acute angle-closure glaucoma. *Ophthalmology*. 1999; 106(4):669-675.
58. Lai J.S., Tham C.C., Lam D.S. The efficacy and safety of combined phacoemulsification, intraocular lens implantation, and limited goniosynechialysis, followed by diode laser peripheral iridoplasty, in the treatment of cataract and chronic angle-closure glaucoma. *J Glaucoma*. 2001; 10(4):309-315.
59. Shingleton B.J., Chang M.A., Bellows A.R. et al. Surgical goniosynechialysis for angle-closure glaucoma. *Ophthalmology*. 1990; 97(5):551-556.
60. Basinskii S.N. The frequency of complications and the comparative efficiency of surgical treatment of primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2011; 2:67-69. (In Russ.).
61. Kaplowitz K., Kuei A., Klenofsky B., Abazari A., Honkanen R. The use of endoscopic cyclophotocoagulation for moderate to advanced glaucoma. *Acta Ophthalmologica*. 2015; 93(5):395-401. doi: 10.1111/aos.12529.
62. Pantcheva M.B., Kahook M.Y., Schuman J.S., Rubin M.W., Noecker R.J. Comparison of acute structural and histopathological changes of the porcine ciliary processes after endoscopic cyclophotocoagulation and transscleral cyclophotocoagulation. *Clin Exper Ophthalmol*. 2007; 35(3):270-274. doi: org/10.1111/j.1442-9071.2006.01415.x.
63. Aznabaev M.T., Aznabaev B.M., Kriger G.S., Kidrakeeva S.G. Endoscopic laser photoocoagulation of the ciliary processes in patients with severe uncompensated forms of glaucoma. *Vestn oftalmol*. 1999; 115(6):6-7. (In Russ.).
64. Berke S.J. Endolaser cyclophotocoagulation in glaucoma management. *Techniques in Ophthalmol*. 2006; 4(2):74-81. doi: org/10.1097/00145756-200606000-00008.
65. Carter B.C., Plager D.A., Neely D.E., Sprunger D.T., Sondhi N., Roberts G.J. Endoscopic diode laser cyclophotocoagulation in the management of aphakic and pseudophakic glaucoma in children. *J AAPOS*. 2007; 11(1):34-40. doi: org/10.1016/j.jaapos.2006.08.015.
66. Hayashi K., Hayashi H., Nakao F., Hayashi F. Changes in anterior chamber angle width and depth after intraocular lens implantation in eyes with glaucoma. *Ophthalmol*. 2000; 107(4):698-703. doi: org/10.1016/s0161-6420(00)00007-5.
67. Clement C.I., Kampougeris G., Ahmed F., Cordeiro M.F., Bloom P.A. Combining phacoemulsification with endoscopic cyclophotocoagulation to manage cataract and glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013; 41(6):546-551. doi: org/10.1111/ceo.12051.
68. Francis B.A., Kawji A.S., Vo N.T., Dustin L., Chopra V. Endoscopic cyclophotocoagulation in the management of uncontrolled glaucoma with prior aqueous tube shunt. *J Glaucoma*. 2011; 20(8):523-527. doi: org/10.1097/jg.0b013e3181f46337.
69. Gowri J. Murthy, Praveen R. Murthy, Krishna R. Murthy, Vinay V. Kukarni, K.R. Murthy A study of endoscopic cyclophotocoagulation for the treatment of refractory glaucomas. *Indian J Ophthalmol*. 2009; 57(2):127-132. doi: org/10.4103/0301-4738.45502.
70. Huang T., Wang Y.J., Chen J.Q., Yu M.B., Jin C.J., Wang T. Effect of endocyclophotocoagulation on survival of corneal grafts. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2007; 43(4):313-318.
71. Janet C., Richard A.C., Shan C.L., Andres E.C., Jorge A.A. Endoscopic photocoagulation of the ciliary body for treatment of refractory glaucomas. *Am J Ophthalmol*. 1997; 124(6):787-796. doi: org/10.1016/s0002-9394(14)71696-4.
72. Kahook M.Y., Noecker R.J. Endoscopic cyclophotocoagulation. *Glaucoma today*. 2006; 11:24-29.
73. Lee P.F. Argon laser photoocoagulation of the ciliary processes in cases of aphakic glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1979; 97(11):2135-2138. doi: org/10.1001/archophth.1979.01020020453008.

74. Lima F.E., Carvalho D.M., Avila M.P. Phacoemulsification and endoscopic cyclophotocoagulation as primary surgical procedure in coexisting cataract and glaucoma. *Arq Bras Oftalmol.* 2010; 73(5):419-422.
75. Lindfield D., Ritchie R.W., Griffiths M.F. 'Phaco-ECP': combined endoscopic cyclophotocoagulation and cataract surgery to augment medical control of glaucoma. *BMJ Open.* 2012; 2(3). doi: org/10.1136/bmjopen-2011-000578.
76. Plager D.A., Neely D.E. Intermediate-term results of endoscopic diode laser cyclophotocoagulation for pediatric glaucoma. *J AAPOS.* 1999; 3(3):131-137. doi: org/10.1016/s1091-8531(99)70057-1.
77. Uram M. Ophthalmic laser microendoscope ciliary process ablation in the management of neovascular glaucoma. *Ophthalmology.* 1992; 99(12):1823-1828. doi: org/10.1016/s0161-6420(92)31718-x.
78. Yip L.W., Yong S.O., Earnest A., Ji J., Lim B.A. Endoscopic cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma: an Asian experience. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2009; 37(7):692-697. doi: org/10.1111/j.1442-9071.2009.02120.x.
79. Richter G.M., Coleman A.L. Minimally invasive glaucoma surgery: current status and future prospects. *Clin Ophthalmol.* 2016; 10:189-206. doi: org/10.2147/ophth.s80490.
80. Podbielski D.W., Varma D. K., Tam D.Y., Ahmed I.I. Endocycloplasty. A new technique for managing angle-closure glaucoma secondary to plateau iris syndrome. *Glaucoma Today.* 2010; 10:29-31.
81. Larkin H. Endocycloplasty often effective for angle-closure glaucoma due to plateau iris. *Eurotimes stories.* 2016; 9.
82. Francis B.A., Pouw A., Jenkins D., Babic K., Vakili G., Tan J., Chopra V., Green R. Endoscopic cycloplasty (ECPL) and lens extraction in the treatment of severe plateau iris syndrome. *J Glaucoma.* 2016; 25(3):128-133. doi: org/10.1097/ijg.0000000000000156.
83. Hollander D.A., Pennesi M.E., Alvarado J.A. Management of plateau iris syndrome with cataract extraction and endoscopic cyclophotocoagulation. *Exper Eye Res.* 2017; 158(5):190-194. doi: 10.1016/j.exer.2016.07.018.
74. Lima F.E., Carvalho D.M., Avila M.P. Phacoemulsification and endoscopic cyclophotocoagulation as primary surgical procedure in coexisting cataract and glaucoma. *Arq Bras Oftalmol.* 2010; 73(5):419-422.
75. Lindfield D., Ritchie R.W., Griffiths M.F. 'Phaco-ECP': combined endoscopic cyclophotocoagulation and cataract surgery to augment medical control of glaucoma. *BMJ Open.* 2012; 2(3). doi: org/10.1136/bmjopen-2011-000578.
76. Plager D.A., Neely D.E. Intermediate-term results of endoscopic diode laser cyclophotocoagulation for pediatric glaucoma. *J AAPOS.* 1999; 3(3):131-137. doi: org/10.1016/s1091-8531(99)70057-1.
77. Uram M. Ophthalmic laser microendoscope ciliary process ablation in the management of neovascular glaucoma. *Ophthalmology.* 1992; 99(12):1823-1828. doi: org/10.1016/s0161-6420(92)31718-x.
78. Yip L.W., Yong S.O., Earnest A., Ji J., Lim B.A. Endoscopic cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma: an Asian experience. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2009; 37(7):692-697. doi: org/10.1111/j.1442-9071.2009.02120.x.
79. Richter G.M., Coleman A.L. Minimally invasive glaucoma surgery: current status and future prospects. *Clin Ophthalmol.* 2016; 10:189-206. doi: org/10.2147/ophth.s80490.
80. Podbielski D.W., Varma D. K., Tam D.Y., Ahmed I.I. Endocycloplasty. A new technique for managing angle-closure glaucoma secondary to plateau iris syndrome. *Glaucoma Today.* 2010; 10:29-31.
81. Larkin H. Endocycloplasty often effective for angle-closure glaucoma due to plateau iris. *Eurotimes stories.* 2016; 9.
82. Francis B.A., Pouw A., Jenkins D., Babic K., Vakili G., Tan J., Chopra V., Green R. Endoscopic cycloplasty (ECPL) and lens extraction in the treatment of severe plateau iris syndrome. *J Glaucoma.* 2016; 25(3):128-133. doi: org/10.1097/ijg.0000000000000156.
83. Hollander D.A., Pennesi M.E., Alvarado J.A. Management of plateau iris syndrome with cataract extraction and endoscopic cyclophotocoagulation. *Exper Eye Res.* 2017; 158(5):190-194. doi: 10.1016/j.exer.2016.07.018.

Поступила / Received / 25.03.2018



Уважаемые читатели!  
Вы можете оформить подписку на журнал  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА»**  
по каталогу «Газеты и журналы» агентства  
Роспечать в любом отделении связи.  
Подписной индекс:

37353

# Влияние тафлупроста на суточные колебания офтальмотонуса при первичной открытоугольной глаукоме

**ПЕТРОВ С.Ю.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы;

**ВОЛЖАНИН А.В.**, аспирант;

**КРАВЧИК М.В.**, аспирант;

**МАЗУРОВА Ю.В.**, врач-офтальмолог, заведующая III хирургическим отделением;

**САПАРОВА Л.М.**, врач-офтальмолог.

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

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

**Для цитирования:** Петров С.Ю., Волжанин А.В., Кравчик М.В., Мазурова Ю.В., Сапарова Л.М.

Влияние тафлупроста на суточные колебания офтальмотонуса при первичной открытоугольной глаукоме.

Национальный журнал глаукома. 2018; 17(4):91-96.

## Резюме

Терапия глаукомы направлена на стабилизацию офтальмотонуса. Патологические суточные колебания внутриглазного давления (ВГД), как и его среднее значение в течение 24 часов, являются значимым фактором риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. (ПОУГ). Для коррекции офтальмотонуса используется ряд фармакологических препаратов, которые оказывают различное влияние на офтальмотонус,

в том числе и в зависимости от времени их применения. Тафлупрост, относящийся к простагландинам, обладает значимым гипотензивным действием и способен эффективно уменьшать размах суточных колебаний у пациентов с ПОУГ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** глаукома, суточные колебания ВГД, внутриглазное давление, тафлупрост, аналоги простагландинов.

## ENGLISH

# Effect of tafluprost on the diurnal intraocular pressure fluctuations in patients with primary open-angle glaucoma

**PETROV S.YU.**, Med.Sc.D., leading research associate of Glaucoma Dept.;

**VOLZHANIN A.V.**, postgraduate student;

**KRAVCHIK M.V.**, postgraduate student;

**MAZUROVA Yu.V.**, M.D., chief of III Surgical Dept.;

**SAPAROVA L.M.**, M.D.

Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021.

*Conflicts of Interest and Source of Funding:* none declared.

**For citations:** Petrov S.Yu., Volzhanin A.V., Kravchik M.V., Mazurova Yu.V., Saparova L.M.

Effect of tafluprost on the diurnal intraocular pressure fluctuations in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2018; 17(3):91-96.

## Для контактов:

Петров Сергей Юрьевич, e-mail: post@glaucomajournal.ru

Поступила в печать: 11.09.2018

Received for publication: September 11, 2018

**Abstract**

Glaucoma therapy is directed towards intraocular pressure stabilization. Pathological diurnal fluctuations of intraocular pressure (IOP), as well as its average value during 24 hours, is a significant risk factor or primary open-angle glaucoma (POAG) progression. Currently, a whole range pharmacological drugs is used for IOP correction. They differ in hypoten-

sive effect degree, which, in turn, can depend on the time of administration. Tafluprost, a prostaglandin analogue, has a significant hypotensive effect and can effectively decrease diurnal IOP fluctuations amplitude in patients with POAG.

**KEYWORDS:** glaucoma, diurnal IOP fluctuations, intraocular pressure, tafluprost, prostaglandin analogues.

Глаукома на протяжении многих лет занимает одно из первых мест среди причин, приводящих к снижению зрительных функций [1, 2].

Распространённость этой патологии с годами неуклонно растет [3]. В мире глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты [4]. Данное заболевание становится глобальной медико-социальной проблемой, влекущей за собой значительные финансовые и общественные потери [5]. В настоящее время единственным эффективным методом сохранения зрительных функций при глаукоме является снижение внутриглазного давления (ВГД) [6, 7]. Для достижения этой цели используются различные методы: лекарственные препараты, лазерные воздействия и хирургические вмешательства [8]. Выбор начальной терапии осуществляется индивидуально для каждого пациента с учетом уровня ВГД на момент обращения к врачу, стадии и формы глаукомы, возраста и соматического статуса. В большинстве случаев предпочтение отдается медикаментозной коррекции офтальмotonуса [8, 9]. Среди всего ряда лекарственных средств, использующихся для снижения ВГД, несомненным преимуществом обладают производные простагландинов вследствие их высокой эффективности и малого количества побочных действий, в том числе и системных [10, 11].

Пристальное внимание уделяется значению офтальмotonуса как ведущему фактору риска развития глаукомного процесса. Каждый дополнительный 1 мм рт.ст. увеличивает риск прогрессирования глаукомы на 19% [12].

Оценке подвергается среднее измерение ВГД в течение суток, изучается разница между значениями офтальмotonуса, полученными в разное время в различных условиях [13-16]. Известно, что ВГД не является статичным параметром, константой. Значение офтальмotonуса подвергается динамическим изменениям, существует представление о суточных флюктуациях ВГД. Показано, что в большинстве случаев максимальные цифры фиксируются утром, затем ВГД постепенно снижается [17].

Термином «колебание (или флюктуация) ВГД» в литературе обозначается разность между измерениями как в течение одних суток, так и на протяжении нескольких дней, недель, месяцев или даже лет. Под суточными колебаниями ВГД понимают разницу, измеренную в течение определенного дня или

24-часового цикла. Краткосрочными колебаниями принято называть разницу ВГД в течение временного промежутка от нескольких дней до месяцев. Долгосрочные колебания описывают флюктуацию ВГД в течение нескольких месяцев и лет [16].

В 1952 г. S. Duke-Elder доказал, что разница между самыми высокими и самыми низкими значениями офтальмotonуса у здорового человека не превышает 5 мм рт.ст. [18]. В 1960 г. S. Drance подтверждено то, что амплитуда суточных колебаний ВГД свыше 5 мм рт.ст. характеризует глаукомный процесс [19]. D. Peng, анализируя суточный офтальмotonус у пациентов с подозрением на глаукому, обнаружил, что в 67% случаев амплитуда изменений ВГД, измеренного за одни сутки, превышает 6 мм рт.ст. [20].

B. Bergea, одним из первых изучавший флюктуации ВГД в качестве фактора риска прогрессии глаукомного процесса, показал значение как среднего значения офтальмotonуса, так и его изменения в течение 24 часов на примере 76 пациентов с глаукомой [21]. S. Astrani обнаружил связь между суточными колебаниями ВГД и прогрессированием заболевания у 64 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). По данным автора, если амплитуда 3,1 мм рт.ст. соответствует условному риску прогрессирования глаукомы, равному 1, то при значениях, превышающих 5,4 мм рт.ст., данный показатель увеличивается более чем в 5 раз [22].

Установлена взаимосвязь между средним значением ВГД и его суточными колебаниями. B. Bengtsson и A. Heijl в 2005 г. на группе из 90 пациентов показали, что разница между самым высоким и самым низким ВГД в течение суток увеличивается на 0,17 мм рт.ст. по мере возрастания среднего уровня офтальмotonуса на 1 мм рт.ст. [23]. Сходные данные, свидетельствующие об увеличении амплитуды колебаний ВГД с повышением среднего значения офтальмotonуса, получил B. Bengtsson в 2007 г. при анализе результатов проспективного рандомизированного многоцентрового клинического исследования Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) [24].

Существуют гипотезы, объясняющие значимость суточных флюктуаций ВГД в патогенезе глаукомы. Колебания офтальмotonуса у здорового человека помимо относительно малой амплитуды характеризуются цикличностью. Нерегулярные

изменения ВГД, в свою очередь, приводят к истощению компенсаторных возможностей организма, обеспечивающих гомеостаз структур зрительного нерва [25]. Хаотичные высокоамплитудные колебания ВГД вызывают неравномерные гидродинамические нагрузки на зрительный нерв, что способствует деформации решетчатой пластины склеры, и, как следствие, происходит гибель нервных волокон зрительного нерва и прогрессирование глаукомной оптической нейропатии [26, 27].

Влияние различных препаратов на параметры ВГД активно изучается. Показано, что ингибиторы карбоангидразы обладают сопоставимой ночной и дневной эффективностью и способны одинаково регулировать офтальмotonус в различное время суток [28]. Имеются свидетельства того, что бетаблокаторы, несмотря на значимое снижение ВГД, не так эффективно действуют вочные часы, как в дневные [29]. Доказано, что бримонидин является средством, чей гипотензивный эффект ночью уменьшается [28, 29]. Было показано, что препараты, относящиеся к группе аналогов простагландинов, равномерно снижают внутриглазное давление на протяжении всего суточного периода. Данный эффект не зависит от того, в какое время суток применяется лекарство [30].

Среди производных простагландина особую нишу занимает препарат тафлупрост, молекула которого была синтезирована в 2003 г. Препарат является первым на отечественном рынке коммерчески доступным аналогом простагландина без консерванта, выпускаемым в форме тюбик-капельниц одноразового применения. Появление аналога простагландина без консерванта особенно важно для пациентов с заболеванием поверхности глаза и глаукомой. При переводе с латанопроста на тафлупрост (при условии плохой переносимости первого) в течение 12 недель после смены терапии количество наблюдений с положительной динамикой симптомов заболевания глазной поверхности составило 50%, что является доказательством хорошей переносимости бесконсервантовой формы [31].

Тафлупрост также примечателен своим строением. Считается, что фторированная молекула тафлупростовой кислоты обладает в 12 раз более высоким средством к рецепторам, чем кислота латанопроста [32]. Эффективное гипотензивное действие тафлупроста продемонстрировано H. Kurashima в 2011 г. в группе из 10 обезьян, слабо реагирующих на применение латанопроста. Было показано, что среднее снижение ВГД при применении 0,0015% тафлупроста (на 2,4 мм рт.ст.) существенно превышало эффект 0,005% латанопроста (на 0,4 мм рт.ст.) у всех испытуемых [33].

Две различные формы тафлупроста сравнивались T. Hamacher в рандомизированном, слепом, мультицентровом исследовании. Было доказано, что гипотензивный эффект не зависит от того,

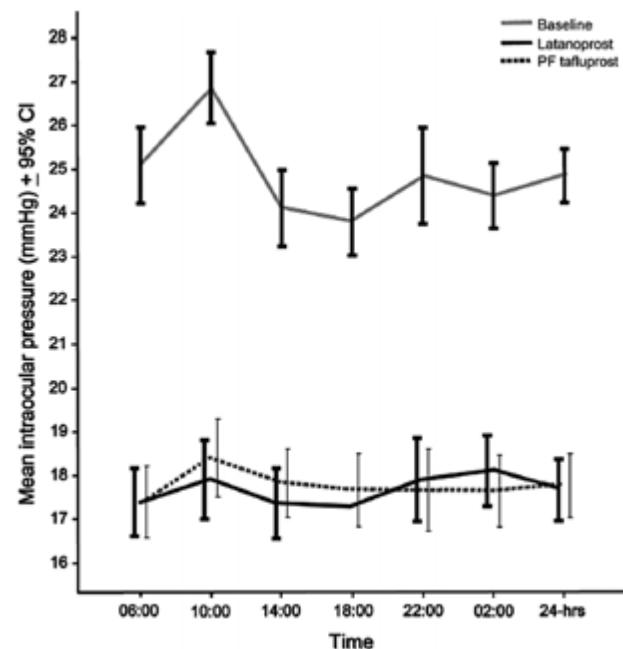


Рис. 1. Амплитуда суточных флюктуаций ВГД при применении тафлупроста и латанопроста (Konstas A., n=38) [37]. Верхний график — исходное ВГД. Нижний график: сплошная линия — ВГД в группе латанопроста, прерывистая линия — ВГД в группе тафлупроста

Fig. 1. Diurnal intraocular pressure fluctuations amplitude after tafluprost and latanoprost administration (Konstas A., n=38) [37]. Upper chart — baseline IOP. Lower chart: firm line — IOP after latanoprost administration, dotted line — after tafluprost

какая форма — консервантная или бесконсерванная — используется в лечении ПОУГ. Тем не менее тот препарат, где консервант отсутствовал, лучше переносился пациентами [34].

Изучено влияние тафлупроста на такие параметры офтальмotonуса, как максимальные и минимальные регистрируемые цифры ВГД, амплитуда флюктуаций в течение суток. Так, 22 пациентам с ПОУГ, имевшим до начала медикаментозной терапии суточные колебания около 8,6 мм рт.ст., в течение 2 недель после начала применения препарата тафлупрост каждые 4 часа проводили измерения ВГД тонометром Icare One. Было показано статистически значимое ( $p<0,001$ ) снижение амплитуды суточных флюктуаций до среднего значения в 4,6 мм рт.ст. [35].

В проспективном рандомизированном слепом исследовании 43 пациентов с ПОУГ была продемонстрирована достоверно ( $p<0,05$ ) большая эффективность тафлупроста по сравнению с латанопростом в снижении как среднего суточного значения ВГД, так и 24-часовых колебаний офтальмotonуса. Среднесуточные колебания ВГД в группе с тафлупростом были на 0,7 мм рт.ст. меньше, чем в группе с латанопростом —  $3,9\pm1,3$  и  $4,6\pm1,6$  мм рт.ст. [36].

В проспективном рандомизированном слепом, контролируемом исследовании эффективность тафлупроста сравнивалась с действием латанопроста

на пациентах с ПОУГ и офтальмогипертензией. В обоих случаях зафиксировали значимое снижение ВГД в течение суток. Однако при применении тафлупроста была достигнута меньшая на 0,6 мм рт.ст. амплитуда суточных колебаний офтальмотонуса —  $3,2 \pm 1,7$  мм рт.ст. против  $3,8 \pm 1,8$  мм рт.ст. (рис. 1) [37]. Снижение суточных колебаний может быть критично, учитывая увеличение на 19% риска прогрессирования заболевания при повышении ВГД на 1 мм рт.ст. и увеличение на 30% риска потери полей зрения при одновременном увеличении среднесуточных колебаний ВГД на 1 мм рт.ст. и возраста (для каждого 5 лет) [12, 38].

При неэффективности монотерапии пациенту должны быть назначены гипотензивные препараты разных фармакологических групп. Предпочтение следует отдавать фиксированной комбинации [5]. K. Nakamoto показал, что у тех пациентов с ПОУГ, кто использовал два препарата раздельно, терапия тафлупростом и тимололом приводила к суточным колебаниям ВГД в диапазоне  $4,80 \pm 2,06$  мм рт.ст. У пациентов, чья терапия проводилась с использованием фиксированной комбинации тимолола и тафлупроста, суточные колебания ВГД составляли  $3,37 \pm 2,05$  мм рт.ст. [39]. По некоторым данным, концентрация тимолола в передней камере оказывается выше при использовании его в составе фиксированной комбинации с тафлупростом, что подтверждается экспериментальными исследованиями на животных моделях [40].

## Литература

- Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S., Ackland P. et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2017; 5(12):e1221-e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
- Нестеров А.П. Глаукома. Москва: Медицина; 1995.
- Cedrone C., Mancino R., Cerulli A., Cesareo M., Nucci C. Epidemiology of primary glaucoma: prevalence, incidence, and blinding effects. *Prog Brain Res.* 2008; 173:3-14. doi: 10.1016/S0079-6123(08)01101-1.
- Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014; 121(11):2081-2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- Нестеров А.П., Алексеев В.Н., Алексеев И.Б., Амиров А.Н., Астахов Ю.С., Балалин С.В. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание, исправленное и дополненное. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 457.
- European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th ed: Savona, Italy: PublComm; 2014.
- Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120(10):1268-1279.
- Глаукома. Национальное руководство. Под ред. Егорова Е.А. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 824.
- Prum B.E., Jr., Rosenberg L.F., Gedde S.J., Mansberger S.L. et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern (R) Guidelines. *Ophthalmology.* 2016; 123(1):P41-P111. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.10.053.

Преимущество фиксированной комбинации тафлупроста и тимолола перед фиксированной комбинацией латанопроста и тимолола было продемонстрировано M. Fuwa на приматах. Обе комбинации показали хороший сопоставимый гипотензивный эффект в течение 24 часов. Однако действие препарата, содержащего тафлупрост, продолжалось до 30 часов, в то время как значимый эффект комбинации с латанопростом прекращался по прошествии 26 часов. Продемонстрированное пролонгированное гипотензивное действие препарата свидетельствует о том, что случайная пропущенная доза тафлупроста не сможет вызывать существенные колебания ВГД, которые являлись бы фактором риска прогрессирования глаукомы [41].

Таким образом, хорошо зарекомендовавший на отечественном рынке препарат тафлупрост демонстрирует хорошую способность сдерживать прогрессирование глаукомы за счет стабильного снижения ВГД и его суточных флюктуаций как при первичной монотерапии, так и при переводе с латанопростом. Тафлупрост минимизирует воздействие инстилляционной терапии на глазную поверхность за счет отсутствия консервантов. Снижение суточных колебаний ВГД на 0,6-0,7 мм рт.ст. по сравнению с латанопростом, по данным двух сравнительных исследований, позволяет значительно снизить прогрессирование глаукомы, учитывая повышение на 30% риска потери полей зрения при сочетанном увеличении возраста на 5 лет и суточных флюктуаций ВГД на 1 мм рт.ст.

## References

- Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S., Ackland P. et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2017; 5(12):e1221-e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
- Nesterov A.P. Глаукома. [Glaucoma]. Moscow, Medicine Publ; 1995. [In Russ.].
- Cedrone C., Mancino R., Cerulli A., Cesareo M., Nucci C. Epidemiology of primary glaucoma: prevalence, incidence, and blinding effects. *Prog Brain Res.* 2008; 173:3-14. doi: 10.1016/S0079-6123(08)01101-1.
- Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014; 121(11):2081-2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- Nesterov A.P., Alekseev V.N., Alekseev I.B., Amirov A.N., Astakhov Yu.S., Balalin S.V. Nacional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyushchih vrachej. [National guidelines on glaucoma for practicing physicians, 3rd edition]. Moscow, GEOTAR-Media Publ.; 2015: 457. [In Russ.].
- European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th ed: Savona, Italy: PublComm; 2014.
- Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120(10):1268-1279.
- Глаукома. Nacional'noe rukovodstvo [National guidelines]. Edited by E.A. Egorov. Moscow, GEOTAR-Media Publ; 2013: 824. [In Russ.].
- Prum B.E., Jr., Rosenberg L.F., Gedde S.J., Mansberger S.L. et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern (R) Guidelines. *Ophthalmology.* 2016; 123(1):P41-P111. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.10.053.

10. Schmidl D., Schmetterer L., Garhofer G., Popa-Cherecheanu A. Pharmacotherapy of glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015; 31(2):63-77. doi: 10.1089/jop.2014.0067.
11. Li T., Lindsley K., Rouse B., Hong H. et al. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: a systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016; 123(1):129-140. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.005.
12. Chauchan B., Mikelberg F., Balaszi A., LeBlanc R. et al. Canadian Glaucoma Study: 2. risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126(8):1030-1036.
13. Singh K., Shrivastava A. Intraocular pressure fluctuations: how much do they matter? *Curr Opin Ophthalmol.* 2009; 20(2):84-87.
14. Detry-Morel M. Currents on target intraocular pressure and intraocular pressure fluctuations in glaucoma management. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 2008; 308:35-43.
15. Sit A.J., Asrani S. Effects of medications and surgery on intraocular pressure fluctuation. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53 Suppl1:S45-55. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.009.
16. Quaranta L., Katsanos A., Russo A., Riva I. 24-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2013; 58(1):26-41. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.05.003.
17. Drance S.M. The significance of the diurnal tension variations in normal and glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol.* 1960; 64:494-501.
18. Duke-Elder S. The phasic variations in the ocular tension in primary glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1952; 35(1):1-21.
19. Drance S.M. Diurnal variation of intraocular pressure in treated glaucoma. Significance in patients with chronic simple glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1963; 70:302-311.
20. Du C., Peng S., Huang W. [Clinical application of the 24 hour IOP monitoring in the diagnose of the normal tension glaucoma suspects]. *Yan Ke Xue Bao.* 2006; 22(2):68-70, 84.
21. Bergea B., Bodin L., Svedbergh B. Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1999; 106(5):997-1004; discussion 1004-1005. doi: 10.1016/S0161-6420(99)00523-0.
22. Asrani S., Zeimer R., Wilensky J., Gieser D., Vitale S., Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma.* 2000; 9(2): 134-142.
23. Bengtsson B., Heijl A. Diurnal IOP fluctuation: not an independent risk factor for glaucomatous visual field loss in high-risk ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005; 243(6):513-518. doi: 10.1007/s00417-004-1103-8.
24. Bengtsson B., Leske M.C., Hyman L., Heijl A., Early Manifest Glaucoma Trial G. 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.
25. Caprioli J. Intraocular pressure fluctuation: an independent risk factor for glaucoma? *Arch Ophthalmol.* 2007; 125(8):1124-1125. doi: 10.1001/archopht.125.8.1124.
26. Кошиц И.Н., Светлова О.В., Котляр К.Е. Биомеханический анализ традиционных современных представлений о патогенезе первичной открытогоугольной глаукомы. *Глаукома.* 2005; 1:41-59.
27. Нестеров А.П., Егоров Е.А. О патогенезе глаукоматозной атрофии зрительного нерва. *Офтальмологический журнал.* 1979; 7:419-422.
28. Quaranta L., Gandolfo F., Turano R., Rovida F. et al. Effects of topical hypotensive drugs on circadian IOP, blood pressure, and calculated diastolic ocular perfusion pressure in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47(7):2917-2923. doi: 10.1167/iovs.05-1253.
29. Lee P.W., Doyle A., Stewart J.A., Kristoffersen C.J., Stewart W.C. Meta-analysis of timolol on diurnal and nighttime intraocular pressure and blood pressure. *Eur J Ophthalmol.* 2010; 20(6):1035-1041.
30. Stewart W.C., Konstas A.G., Kruft B., Mathis H.M., Stewart J.A. Meta-analysis of 24-h intraocular pressure fluctuation studies and the efficacy of glaucoma medicines. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010; 26(2):175-180. doi: 10.1089/jop.2009.0124.
31. Uusitalo H., Chen E., Pfeiffer N., Brignole-Baudouin F. et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88(3):329-336. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01907.x.
10. Schmidl D., Schmetterer L., Garhofer G., Popa-Cherecheanu A. Pharmacotherapy of glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015; 31(2):63-77. doi: 10.1089/jop.2014.0067.
11. Li T., Lindsley K., Rouse B., Hong H. et al. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: a systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016; 123(1):129-140. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.005.
12. Chauchan B., Mikelberg F., Balaszi A., LeBlanc R. et al. Canadian Glaucoma Study: 2. risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126(8):1030-1036.
13. Singh K., Shrivastava A. Intraocular pressure fluctuations: how much do they matter? *Curr Opin Ophthalmol.* 2009; 20(2):84-87.
14. Detry-Morel M. Currents on target intraocular pressure and intraocular pressure fluctuations in glaucoma management. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 2008; 308:35-43.
15. Sit A.J., Asrani S. Effects of medications and surgery on intraocular pressure fluctuation. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53 Suppl1:S45-55. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.009.
16. Quaranta L., Katsanos A., Russo A., Riva I. 24-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2013; 58(1):26-41. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.05.003.
17. Drance S.M. The significance of the diurnal tension variations in normal and glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol.* 1960; 64:494-501.
18. Duke-Elder S. The phasic variations in the ocular tension in primary glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1952; 35(1):1-21.
19. Drance S.M. Diurnal variation of intraocular pressure in treated glaucoma. Significance in patients with chronic simple glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1963; 70:302-311.
20. Du C., Peng S., Huang W. [Clinical application of the 24 hour IOP monitoring in the diagnose of the normal tension glaucoma suspects]. *Yan Ke Xue Bao.* 2006; 22(2):68-70, 84.
21. Bergea B., Bodin L., Svedbergh B. Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1999; 106(5):997-1004; discussion 1004-1005. doi: 10.1016/S0161-6420(99)00523-0.
22. Asrani S., Zeimer R., Wilensky J., Gieser D., Vitale S., Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma.* 2000; 9(2): 134-142.
23. Bengtsson B., Heijl A. Diurnal IOP fluctuation: not an independent risk factor for glaucomatous visual field loss in high-risk ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005; 243(6):513-518. doi: 10.1007/s00417-004-1103-8.
24. Bengtsson B., Leske M.C., Hyman L., Heijl A., Early Manifest Glaucoma Trial G. 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.
25. Caprioli J. Intraocular pressure fluctuation: an independent risk factor for glaucoma? *Arch Ophthalmol.* 2007; 125(8):1124-1125. doi: 10.1001/archopht.125.8.1124.
26. Koscits I.N., Svetlova O.V., Kotlyar K.E. Biomechanical analysis of traditional modern concepts of primary open-angle glaucoma pathogenesis. *Glaucoma.* 2005; 1:41-59. [In Russ.].
27. Nesterov A.P., Egorov E.A. On the pathogenesis of optic nerve glaucomatous atrophy. *Oftalmologicheskiy zhurnal.* 1979; 7:419-422. [In Russ.].
28. Quaranta L., Gandolfo F., Turano R., Rovida F. et al. Effects of topical hypotensive drugs on circadian IOP, blood pressure, and calculated diastolic ocular perfusion pressure in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47(7):2917-2923. doi: 10.1167/iovs.05-1253.
29. Lee P.W., Doyle A., Stewart J.A., Kristoffersen C.J., Stewart W.C. Meta-analysis of timolol on diurnal and nighttime intraocular pressure and blood pressure. *Eur J Ophthalmol.* 2010; 20(6):1035-1041.
30. Stewart W.C., Konstas A.G., Kruft B., Mathis H.M., Stewart J.A. Meta-analysis of 24-h intraocular pressure fluctuation studies and the efficacy of glaucoma medicines. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010; 26(2):175-180. doi: 10.1089/jop.2009.0124.
31. Uusitalo H., Chen E., Pfeiffer N., Brignole-Baudouin F. et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88(3):329-336. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01907.x.

32. Takagi Y., Nakajima T., Shimazaki A., Kageyama M. et al. Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug. *Exp Eye Res.* 2004; 78(4):767-776. doi: 10.1016/j.exer.2003.12.007.
33. Kurashima H., Asai Y., Aihara M., Ishida N., Nakamura M., Araie M. Ocular hypotensive effect of tafluprost in latanoprost low-responder cynomolgus monkeys. *J Glaucoma.* 2012; 21(2):123-128. doi:10.1097/JG.0b013e31820bc9ce.
34. Hamacher T., Airaksinen J., Saarela V., Liinamaa M.J., Richter U., Ropo A. Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis. *Acta ophthalmologica Supplement.* 2008; 242:14-19. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01381.x.
35. Cho S.Y., Kim Y.Y., Yoo C., Lee T.E. Twenty-four-hour efficacy of preservative-free tafluprost for open-angle glaucoma patients, assessed by home intraocular pressure (Icare-ONE) and blood-pressure monitoring. *Jpn J Ophthalmol.* 2016; 60(1):27-34. doi: 10.1007/s10384-015-0413-1.
36. Konstas A.G., Boboridis K.G., Kapis P., Marinopoulos K. et al. 24-Hour efficacy and ocular surface health with preservative-free tafluprost alone and in conjunction with preservative-free dorzolamide/timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients insufficiently controlled with preserved latanoprost monotherapy. *Adv Ther.* 2017; 34(1):221-235. doi: 10.1007/s12325-016-0448-9.
37. Konstas A.G., Quaranta L., Katsanos A., Riva I. et al. Twenty-four hour efficacy with preservative free tafluprost compared with latanoprost in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97(12):1510-1515. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-303026.
38. Nouri-Mahdavi K., Hoffman D., Coleman A., Liu G et al. Advanced Glaucoma Intervention Study. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology.* 2004; 111(9):1627-35. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.02.017
39. Nakamoto K., Takeshi M., Hiraoka T., Eguchi M. et al. The 24-hour intraocular pressure control by tafluprost/timolol fixed combination after switching from the concomitant use of tafluprost and timolol gel-forming solution, in patients with primary open-angle glaucoma. *Clinical ophthalmology.* 2018; 12:359-367. doi: 10.2147/OPTH.S152507.
40. Akaishi T., Shimazaki A., Tonouchi A., Ueda K., Miyawaki N., Kawazu K. Benefits of tafluprost and timolol fixed-dose combination for the treatment of glaucoma are confirmed by studies on experimental animal models. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015; 31(9):518-524. doi: 10.1089/jop.2015.0031.
41. Fuwa M., Ueda K., Akaishi T., Yamashita N. et al. Advantages of efficacy and safety of fixed-dose tafluprost/timolol combination over fixed-dose latanoprost/timolol combination. *PLoS One.* 2016; 11(7):e0158797. doi: 10.1371/journal.pone.0158797.
32. Takagi Y., Nakajima T., Shimazaki A., Kageyama M. et al. Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug. *Exp Eye Res.* 2004; 78(4):767-776. doi: 10.1016/j.exer.2003.12.007.
33. Kurashima H., Asai Y., Aihara M., Ishida N., Nakamura M., Araie M. Ocular hypotensive effect of tafluprost in latanoprost low-responder cynomolgus monkeys. *J Glaucoma.* 2012; 21(2):123-128. doi:10.1097/JG.0b013e31820bc9ce.
34. Hamacher T., Airaksinen J., Saarela V., Liinamaa M.J., Richter U., Ropo A. Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis. *Acta ophthalmologica Supplement.* 2008; 242:14-19. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01381.x.
35. Cho S.Y., Kim Y.Y., Yoo C., Lee T.E. Twenty-four-hour efficacy of preservative-free tafluprost for open-angle glaucoma patients, assessed by home intraocular pressure (Icare-ONE) and blood-pressure monitoring. *Jpn J Ophthalmol.* 2016; 60(1):27-34. doi: 10.1007/s10384-015-0413-1.
36. Konstas A.G., Boboridis K.G., Kapis P., Marinopoulos K. et al. 24-Hour efficacy and ocular surface health with preservative-free tafluprost alone and in conjunction with preservative-free dorzolamide/timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients insufficiently controlled with preserved latanoprost monotherapy. *Adv Ther.* 2017; 34(1):221-235. doi: 10.1007/s12325-016-0448-9.
37. Konstas A.G., Quaranta L., Katsanos A., Riva I. et al. Twenty-four hour efficacy with preservative free tafluprost compared with latanoprost in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97(12):1510-1515. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-303026.
38. Nouri-Mahdavi K., Hoffman D., Coleman A., Liu G et al. Advanced Glaucoma Intervention Study. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology.* 2004; 111(9):1627-35. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.02.017
39. Nakamoto K., Takeshi M., Hiraoka T., Eguchi M. et al. The 24-hour intraocular pressure control by tafluprost/timolol fixed combination after switching from the concomitant use of tafluprost and timolol gel-forming solution, in patients with primary open-angle glaucoma. *Clinical ophthalmology.* 2018; 12:359-367. doi: 10.2147/OPTH.S152507.
40. Akaishi T., Shimazaki A., Tonouchi A., Ueda K., Miyawaki N., Kawazu K. Benefits of tafluprost and timolol fixed-dose combination for the treatment of glaucoma are confirmed by studies on experimental animal models. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015; 31(9):518-524. doi: 10.1089/jop.2015.0031.
41. Fuwa M., Ueda K., Akaishi T., Yamashita N. et al. Advantages of efficacy and safety of fixed-dose tafluprost/timolol combination over fixed-dose latanoprost/timolol combination. *PLoS One.* 2016; 11(7):e0158797. doi: 10.1371/journal.pone.0158797.

Поступила / Received / 11.09.2018



биматопрост 0,03%

латанопрост

тафлупрост

травопрост

биматопрост

Самая яркая звезда  
в созвездии  
простагландинов

Отпускается по рецепту врача



Рег. номер: ЛП-003909



ООО «Сентисс Рус»  
115432, Москва, Проектируемый 4062-й проезд,  
д. 6, стр. 16, этаж 4, ком. 12  
[www.sentiss.ru](http://www.sentiss.ru), e-mail: [sentiss@sentriss.ru](mailto:sentiss@sentriss.ru)

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

# ПОЛНЫЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЙ

ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ СЕТЧАТКИ



РЕТИНАЛАМ

Лиофилизат для инъекций в растворе для внутривенного и парабульбарного введения

# РЕТИНАЛАМИН®

- Тканеспецифичный биорегулятор с уникальным полипептидным составом<sup>1,2</sup>
- Обладает интегративным ретинопротекторным и ангиопротекторным действием<sup>1,2</sup>
- Имеет расширенный комплекс офтальмологических показаний<sup>1</sup>

GEROPHARM.RU

gPh  
ГЕРОФАРМ

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения РЕТИНАЛАМИН®. Рег. уд. ЛС-000684 от 05.02.2016.

2. Трофимова С.В. Возрастные особенности регуляторного действия пептидов при пигментной дегенерации сетчатки (экспериментально-клиническое исследование // дисс. ...докт. мед. наук: 14.00.53; 14.00.08. – СПб, 2003. – 212 с.)