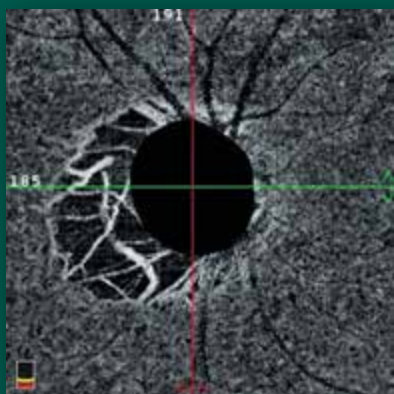


НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ГЛАУКОМА

National Journal of Glaucoma

№ 1 / Том 18 / 2019



В НОМЕРЕ:

Динамическая термография кожи лица при глаукоме

Эффективность препаратов при травматической
внутриглазной гипертензии и глаукоме

Исследования эффективности и безопасности
биматопроста 0,03%

Менеджмент прогрессирования глаукомы

Обоснование нейропротекции при глаукоме



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

Medical Research and Practice Journal

УВЛАЖНЕНИЕ ДНЕМ и НОЧЬЮ

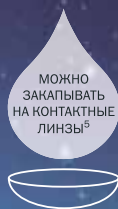
ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ, БЕСПОКОЯЩЕЙ **ПОСТОЯННО**,
В ТЕЧЕНИЕ ВСЕГО ДНЯ, ДАЖЕ С УТРА¹

Катионорм



Медицинское изделие.
РУ № РЗН 2013/783 04.07.2013

- Единственная⁴ в РФ катионная эмульсия для увлажнения глаз⁵
- Способствует восстановлению всех 3 слоев слезы¹
- Без консервантов⁵



УВЛАЖНЕНИЕ ДНЕМ

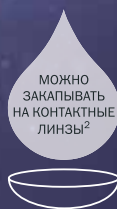
ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ,
БЕСПОКОЯЩЕЙ **ЭПИЗОДИЧЕСКИ**¹

Окутиарз®



Медицинское изделие.
РУ № РЗН2015/2737 от 19.06.2015

- Содержит гиалуроновую кислоту 0,15% **сверхвысокой** молекулярной массы²
- Без консервантов²



УВЛАЖНЕНИЕ НОЧЬЮ

ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ,
БЕСПОКОЯЩЕЙ **ЭПИЗОДИЧЕСКИ**¹

ОФТАГЕЛЬ®



РУ П N012493/01 от 28.09.2011

- Для пролонгированного увлажнения, в т.ч. в ночное время^{1,3}
- Содержит максимальную среди глазных форм концентрацию карбомера 0,25% в РФ⁴



* Ясное зрение для жизни

** Офтагель® – победитель в номинации "Препарат выбора в составе комбинированного лечения синдрома "сухого глаза" по версии Russian Pharma Awards® 2018

1. Бржеский В.В. Алгоритм выбора слезозаместительной терапии у пациентов в амбулаторной практике, Клиническая офтальмология. 2018, № 1
2. Инструкция по применению раствора офтальмологического увлажняющего Окутиарз®
3. Инструкция по применению лекарственного препарата Офтагель®
4. По данным Государственного реестра лекарственных средств, Государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий, а также открытых источников (официальных сайтов компаний, публикаций), март 2018
5. Инструкция по применению глазных капель Катионорм

ООО «САНТЭН»: Россия, 105064, Москва, Нижний Сусальный пер., д. 5, стр. 19, офис 402, +7 (495) 980 8079. www.santen.com

Реклама. PP-CATION-RU-0020

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

«Национальный журнал глаукома»**Номер 1, том 18, 2019 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 Аветисов С.Э. (Москва)

Профессор Астахов Ю.С. (С.-Петербург)

Профессор Ботабаева Т.К. (Алматы)

Профессор Волков В.В. (С.-Петербург)

Профессор Егоров Е.А. (Москва)

Профессор Касимов Э.М. (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 не 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: март 2019.

© «Национальный журнал глаукома», 2019

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*Жукова С.И., Юрьева Т.Н., Помкина И.В., Грищук А.С.*

Биоретинотрические критерии диагностики глаукомы, ассоциированной с миопией..... 3

Онищенко А.Л., Попова А.С., Еричев В.П., Бондарев О.И., Петров С.Ю.

Оценка безопасности интраокулярного введения раствора ропивакаина в эксперименте 10

Аветисов С.Э., Новиков И.А., Петров С.Ю., Борисенко Т.Е., Рейн Е.С., Мураховская Ю.К.

Динамическая термография кожи лица при глаукоме. Техника проведения и прикладной потенциал 19

Дроздова Е.А., Марачева Н.М., Минибаева Р.М.

Варианты выбора и эффективность медикаментозных препаратов при травматической внутриглазной гипертензии и глаукоме 27

Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Волжанин А.В., Мураховская Ю.К.

Эффективность и безопасность применения биматопроста в стартовой гипотензивной терапии при первичной открытоугольной глаукоме 33

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

Исследования эффективности и безопасности биматопроста 0,03% в качестве препарата первого выбора у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой 39

Авдеев Р.В., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Брежнев А.Ю., Волжанин А.В., Волкова Н.В., Газизова И.Р., Галимова А.Б., Гарькавенко В.В., Городничий В.В., Гусаревич А.А., Дорофеев Д.А., Завадский П.Ч., Захидов А.Б., Зверева О.Г., Каршимов У.Р., Кондракова И.В., Куроедов А.В., Ланин С.Н., Ловпаче Дж.Н., Молчанова Е.В., Онуфрийчук О.Н., Петров С.Ю., Рожко Ю.И., Селезнев А.В., Тахитова Л.Б., Шахалова А.П.

Менеджмент прогрессирования глаукомы 45

Точка зрения*Кошиц И.Н., Светлова О.В.*

О физиологической сущности внутриглазного давления.

Часть 1. Критерии: ВГД, ригидность и флуктуация..... 59

Обзор литературы*Яшина В.Н., Соколовская Т.В.*

Инновационные технологии при комбинированной хирургии глаукомы и осложненной катаракты..... 73

Аветисов С.Э., Еричев В.П., Яременко Т.В.

Обоснование нейропротекции при глаукоме 85

Антонов А.А., Агаджанян Т.М., Витков А.А.

Гипотензивная эффективность биматопроста в терапии первичной открытоугольной глаукомы 95

Фото на обложке:

1. Изображение сканирующего лазерного офтальмоскопа ОКТА на уровне хориокапилляров — пациент с миопией, ассоциированной с глаукомой.
2. Локализация участка выполнения термографии.

Editor-in-chief

Erichiev 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)

Kuryshcheva 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 march 2019.

Circulation 1000 copies.

Published by the LLC «Publishing house «April».

© «Natsional'nyi zhurnal glaukoma», 2019

Editorial Office address:Scientific Research Institute of Eye Diseases
119021, Rossolimo str., 11, Moscow, Russia
Tel.: +7 (499) 248-74-43E-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*Zhukova S.I., Yureva Yu.N., Pomkina I.V., Grischuk A.S.*

Bioretinometric criteria for the diagnostics of glaucoma associated with myopia..... 3

Onishchenko A.L., Popova A.S., Erichev V.P., Bondarev O.I., Petrov S.Yu.

Evaluation of ropivacaine solution intraocular administration safety in the experiment 10

Avetisov S.E., Novikov I.A., Petrov S.Yu., Borisenko T.E., Rein E.S., Murakhovskaya Yu.K.

Dynamic facial skin thermography in glaucoma. Technique and practical application..... 19

Drozdova E.A., Maracheva N.M., Minibayeva R.M.

The choice and efficacy of the drugs for traumatic intraocular hypertension and glaucoma..... 27

Erichiev V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Volzhanin A.V., Murakhovskaya Yu.K.

Bimatoprost efficacy and safety as an initial hypotensive therapy in primary open-angle glaucoma 33

Alekseev I.B., Samoilenko A.I., Belkin V.E., Abramova O.I., Soshina M.M., Aylarova A.K.

Bimatoprost 0,03% efficacy and safety as a first-choice drug in patients with primary open-angle glaucoma 39

Avdeev R.V., Bakunina N.A., Basinsky A.S., Brezhnev A.Yu., Volzhanin A.V., Volkova N.V., Gazizova I.R., Galimova A.B., Garkavenko V.V., Gorodnichy V.V., Gusarevitch A.A., Dorofeev D.A., Zavadsky P.Ch., Zakhidov A.B., Zvereva O.G., Karimov U.R., Kondrakova I.V., Kuroyedov A.V., Lanin S.N., Lovpache Dzh.N., Molchanova E.V., Onufriychuk O.N., Petrov S.Yu., Rozhko Yu.I., Seleznev A.V., Tashtitova L.B., Shakhhalova A.P.

Management of glaucoma progression..... 45

Point of view*Koshits I.N., Svetlova O.V.*

The essence of the physiological intraocular pressure. Part 1. Criteria: IOP, rigidity and fluctuation 59

Reviews*Yashina V.N., Sokolovskaya T.V.*

Innovative technologies in combined surgery of glaucoma and complicated cataract..... 73

Avetisov S.E., Erichev V.P., Yaremenko T.V.

Rationale for neuroprotection in glaucoma 85

Antonov A.A., Agadzhanlyan T.M., Vitkov A.A.

Hypotensive efficacy of bimatoprost in the treatment of primary open-angle glaucoma 95

Cover photos:

1. Image of OCT-A on the choriocapillar level — myopia, associated with glaucoma.
2. Study area localization during the thermography.

Биоретинотрические критерии диагностики глаукомы, ассоциированной с миопией

Жукова С.И., к.м.н., заведующая диагностическим отделением¹;

Юрьева Т.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, профессор кафедры офтальмологии^{1,2,3};

Помкина И.В., врач-офтальмолог¹;

Грищук А.С., врач-офтальмолог¹.

¹ИФ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 664033, Российская Федерация, Иркутск, ул. Лермонтова, 337;

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 664079, Российская Федерация, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100;

³ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, 664003, Российская Федерация, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

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

Для цитирования: Жукова С.И., Юрьева Т.Н., Помкина И.В., Грищук А.С. Биоретинотрические критерии диагностики глаукомы, ассоциированной с миопией. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(1):3-9.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить изменения перипапиллярной сетчатки и сосудов артериального перипапиллярного круга Цинна - Галлера при формировании глаукомной оптической нейропатии у больных глаукомой, ассоциированной с миопией.

МЕТОДЫ. Обследовано 26 пациентов (26 глаз) с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы на глазах с миопией высокой степени и 30 человек (30 глаз) с неосложненной миопией. В объем стандартного офтальмологического обследования включена оптическая когерентная томография в режиме ангиографии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Уменьшение площади нейроретинального пояса ($1,03 \pm 0,36$ и $1,6 \pm 0,42$; $p=0,05$) у пациентов с глаукомой развивается на фоне истончения хориоидеи, преимущественно в нижнем ($131,36 \pm 41,98$ и $226,5 \pm 98,13$; $p=0,01$) и носовом ($57,63 \pm 9,81$ и $216 \pm 122,4$; $p=0,0006$) сегментах и сопровождается увеличением площади перипапиллярной атрофии ($1,94 \pm 0,5$ и $1,05 \pm 0,15$; $p=0,005$), что свидетельствует о несостоятельности трофических

и метаболических процессов. Изменение топографии сосудов артериального круга Цинна - Галлера (снижение плотности мелких ветвей, обнажение крупных сосудов с формированием зон неперфузии) в зоне перипапиллярной атрофии на фоне колебаний офтальмотонуса следует рассматривать как ишемию головки зрительного нерва, возникающую вследствие нарушения перипапиллярного кровотока, имеющего хориоидальный источник кровоснабжения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Визуализация и оценка дистрофических изменений перипапиллярной сетчатки и топографии сосудов артериального перипапиллярного круга Цинна - Галлера могут служить дифференциально-диагностическими критериями глаукомы, ассоциированной с миопией, и использоваться для мониторингирования течения глаукомного процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: открытоугольная глаукома, миопия, оптическая когерентная томография, ОКТ-ангиография, перипапиллярная атрофия, сосуды артериального круга Цинна - Галлера.

Для контактов:

Светлана Ивановна Жукова, e-mail zhukswetlana@yandex.ru

ENGLISH

Bioretinometric criteria for the diagnostics of glaucoma associated with myopia

ZHUKOVA S.I., Ph.D., head of Diagnostic Department¹;

YUREVA YU.N., Med.Sc.D., Professor, Vice Director of Scientific Work,
Professor of Ophthalmology Department^{1,2,3};

POMKINA I.V., M.D.¹;

GRISHCHUK A.S., M.D.^{1,2}

¹Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 337 Lermontova Str., Irkutsk, Russian Federation, 664033;

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, 100 Yubileiny, Irkutsk, Russian Federation, 664049;

³Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstania Str., Irkutsk, Russian Federation, 664003.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Zhukova S.I., Yurieva Yu.N., Pomkina I.V., Grishchuk A.S. Bioretinometric criteria for the diagnostics of glaucoma associated with myopia. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(1):3-9.

Abstract

PURPOSE: To assess changes in the peripapillary retina and vessels of the arterial peripapillary circle of Zinn - Haller during the formation of glaucomatous optic neuropathy in patients with glaucoma associated with myopia.

METHODS: We examined 26 patients (26 eyes) with a moderate stage of primary open-angle glaucoma on eyes with high myopia and 30 people (30 eyes) with uncomplicated myopia. Optical coherence tomography in angiography mode was included in the standard ophthalmologic examination.

RESULTS: A rim area reduction (1.03 ± 0.36 and 1.6 ± 0.42 ; $p=0.05$) in patients with glaucoma develops against the background of choroid thinning, mainly in the lower (131.36 ± 41.98 and 226.5 ± 98.13 ; $p=0.01$) and nasal (57.63 ± 9.81 and 216 ± 122.4 ; $p=0.0006$) segments and is accompanied by an increase of the peripapillary atrophy area (1.94 ± 0.5 and 1.05 ± 0.15 ; $p=0.005$), which indicates the inconsistency

of trophic and metabolic processes. Changes in the vascular topography of the Zinn - Haller arterial circle (reduction of the density of small branches, exposure of large vessels with the formation of non-perfusion zones) in the area of peripapillary atrophy due to oscillations of the ophthalmic nerve should be considered as ischemia of the optic nerve head resulting from a disruption of the peripapillary blood flow with a choroidal blood supply.

CONCLUSION: Visualization and evaluation of dystrophic changes in the peripapillary retina and vascular topography of the Zinn - Haller arterial peripapillary circle can serve as the differential diagnostic criteria for glaucoma associated with myopia and be used to monitor the course of the glaucoma process.

KEYWORDS: open-angle glaucoma, myopia, optical coherence tomography, OCT-angiography, peripapillary atrophy, vessels of the Zinn - Haller arterial circle.

Миопия средней и высокой степеней является одним из факторов риска развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [1]. Глаукома, ассоциированная с миопией, чаще встречается у лиц более молодого возраста, диагностируется в развитых и далеко зашедших стадиях патологического процесса и протекает с драматичным распадом зрительных функций. Это может быть связано со значительными сложностями в дифференциальной диагностике глаукомных и миопических изменений. Так, затруднения в оценке результатов офтальмоскопии

глазного дна, как правило, обусловлены значительными изменениями заднего полюса глаза, возникающими при элонгации глазного яблока [2, 3]. Характерные для глаукомы дефекты в поле зрения нередко сходны с миопическими [4] и не могут являться патогномичными критериями постановки диагноза ПОУГ. Значения тонометрического давления, зависящие от совокупности таких факторов, как гидродинамика глаза, вязкоэластические свойства фиброзной оболочки, при миопии претерпевают изменения и приводят к искажению показателей внутриглазного давления (ВГД) [5-8].

Под сомнением и ценность биоретинотометрической симптоматики глаукомы, поскольку локальные дефекты нейроретинального пояска (НРП) и перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) могут возникать как при формировании глаукомной оптической нейропатии (ГОН), при прогрессировании дегенеративных процессов миопического генеза, так и являться погрешностями при сканировании [9-13].

Таким образом, сохраняется высокий процент гипер- и, что еще опаснее, гиподиагностики открытоугольной глаукомы (ОУГ) у пациентов с близорукостью. В связи с чем актуальным является поиск дополнительных объективных критериев, которые бы позволили с уверенностью диагностировать как начальные изменения, так и признаки прогрессирования глаукомы на глазах с миопией.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) как наиболее динамично-развивающийся метод визуализации открывает новые перспективы изучения строения диска зрительного нерва (ДЗН) и сетчатки как в норме, так и при патологии. Введение в алгоритм диагностического обследования пациентов с глаукомой ОКТ в режиме ангиографии (ОКТА) позволило рассматривать изменения сетчатки и ДЗН с позиций морфофункциональных и гемодинамических взаимоотношений. Однако подавляющее число фундаментальных и прикладных исследований посвящено изучению ретинального кровотока [14, 15]. Хориоидальные и интрасклеральные сосуды менее изучены, несмотря на их значимость в кровоснабжении головки зрительного нерва [16].

Как известно, ведущим фактором, усугубляющим течение глаукомы, является повреждающее действие повышенного ВГД на внутриглазную часть зрительного нерва, в первую очередь решетчатую мембрану склеры, где и происходит повреждение аксонов ганглиозных клеток. Основными источниками кровоснабжения решетчатой мембраны являются интрасклеральные сосуды артериального перипапиллярного круга Цинна – Галлера, образованного ветвями медиальной и латеральной задних коротких цилиарных артерий [16], визуализация которых становится возможной как на структурных ОКТ, так и на фронтальных сканах, полученных в режиме ОКТА, в зоне перипапиллярной атрофии (ППА) у пациентов с осевой миопией и/или глаукомой. Поэтому при обследовании больных глаукомой важную роль играют не только методы оценки функциональных и структурных изменений сетчатки и зрительного нерва [17], но и изучение особенностей их кровоснабжения.

Цель настоящего исследования — оценить изменения перипапиллярной сетчатки и сосудов артериального перипапиллярного круга Цинна – Галлера при формировании глаукомной оптической нейропатии у больных глаукомой, ассоциированной с миопией.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели были сформированы две группы исследования. В 1-ю включены 26 пациентов с миопией высокой степени (26 глаз) с развитой стадией ПОУГ, верифицированной по данным офтальмоскопии, ОКТ и компьютерной периметрии. Группу контроля (2-я группа) составили 30 человек с неосложненной миопией (30 глаз). Основным критерием включения в исследование была длина переднезадней оси (ПЗО) глаза — 25 мм и выше. ВГД у пациентов глаукомой было компенсировано назначением медикаментозной гипотензивной терапии (латанопрол 0,005% 1 раз в день). Группы были сопоставимы по возрасту, длине глазного яблока, размерам ДЗН (табл. 1).

Измерение ВГД проводилось методом динамической двунаправленной аппланации на анализаторе биомеханических свойств глаза *Ocular Response Analyzer* (ORA, «Reichert Inc.», США). При оценке результатов во внимание принимались показатели ВГД по Гольдману (Pg), роговично-компенсированного давления (Pcc), корнеального гистерезиса (КГ; CH) и фактора резистентности роговицы (ФРР; CFR).

В объем стандартного офтальмологического обследования включена оптическая когерентная томография ДЗН (RTVue XR Avanti, «Optovue»). Оценивались параметры диска (размеры диска и нейроретинального пояска), перипапиллярной сетчатки (толщина СНВС, площадь перипапиллярной атрофии (ППА), детализация зон атрофии), толщина хориоидеи. Площадь ППА определялась как разность показателей площади ДЗН и площади ДЗН с ППА, откорректированных вручную. Топографические параметры диска сопоставляли с гемодинамическими (плотность радиального перипапиллярного сплетения (РПС), состояние кровотока ДЗН и перипапиллярной сетчатки на уровне хориоидеи. Интенсивность кровоснабжения ДЗН и перипапиллярной сетчатки оценивали субъективно. Во внимание принимались: плотность капилляров в зоне ППА, наличие зон неперфузии, топография сосудов Цинна – Галлера). Толщина хориоидеи оценивалась по протоколам CrossLine, выполненным через центр фовеа в горизонтальном и вертикальном меридианах. Измерение проводилось в мануальном режиме от ретинального пигментного эпителия (РПЭ) до склеро-хориоидального сочленения в проекции фовеа и перифовеолярно (в 3 мм от центра фовеа) в четырех сегментах.

Статистический анализ результатов исследования был проведен с помощью пакета современных статистических компьютерных программ *Microsoft Office Excel 2007*, *Statistica 6.0* и *MedCalc ver. 18.2.1* (free trial). В работе использовался критерий ранговых сумм Манна – Уитни. Статистически значимыми считались показатели со значением $p < 0,05$.

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп
Table 1. Clinical characteristics of study groups

Показатель Index	Клиническая группа Clinical Group		p	
	глаукома + миопия glaucoma + myopia	миопия myopia		
Кол-во пациентов / Number of patients	26	30	–	
Пол (М/Ж) / Gender (male/female)	8 / 18	14 / 16	–	
Возраст (лет) / Age (years)	51,66±8,6	50,5±6,1	–	
ПЗО (мм) / Axial length (mm)	26,91±0,81	26,24±1,31	–	
Острота зрения / Visual acuity	0,76±0,31	0,85±0,21	–	
Пахиметрия (мкм) / Pachimetry (mkm)	523,07±29,57	553,86±29,57	0,04	
ВГД по Гольдману (мм рт.ст.) / Pg (mmHg)	14,33±1,57	15,42±2,37	–	
ВГД роговично-компенсированное (мм рт.ст.) / Pcc (mmHg)	12,96±3,22	15,8±0,87	–	
Корнеальный гистерезис / CH	8,56±1,11	11,1±1,8	0,01	
Фактор резистентности роговицы / CFR	8,35±1,11	11,6±1,8	0,01	
Среднее отклонение (дБ) / MD (dB)	2,04±4,49	0,36±5,46	–	
СНВС (мкм) / RNFL (mkm)	80,5±16,73	91,75±6,65	–	
РГК (мкм) / GCC (mkm)	75,25±8,58	87,67±3,21	0,03	
Площадь ДЗН (мм²) / Disk area (mm²)	1,87±0,45	1,84±0,56	–	
Площадь нейроретинального пояса (мм²) / Rim area (mm²)	1,03±0,36	1,6±0,42	0,05	
Площадь ППА (мм²) / PPA area (mm²)	1,94±0,5	1,05±0,15	0,005	
Плотность РПС (%) / Vessels density RPC (%)	44,12±5,99	43,56±3,36	–	
Толщина хориоидеи (мкм) Choroid thickness (mkm)	центр / center	124,33±37,06	258±69,06	0,00009
	верх / superior	216,63±42,09	278±40,01	–
	низ / inferior	131,36±41,98	226,5±98,13	0,01
	нос / nasal	57,63±9,81	216±122,4	0,0006
	висок / temporal	147,41±59,53	165,2±28,37	–

Результаты

Сравнительный анализ полученных данных показал, что, несмотря на сопоставимые данные тонометрии, у пациентов двух групп имелись существенные отличия в значении показателей, опосредованно влияющих на уровень ВГД. Так, у больных глаукомой в сочетании с миопией выявлены более низкие значения корнеального гистерезиса (КГ) (corneal hysteresis — CH) ($8,56 \pm 1,11$ и $11,1 \pm 1,8$; $p=0,01$) и центральной толщины роговицы ($523,07 \pm 29,57$ и $553,86 \pm 29,57$; $p=0,04$), что может отражать изменения биомеханических свойств роговичной ткани, указывая на их меньшую способность поглощать энергию воздушного импульса (табл. 1).

Кроме того, у пациентов с сочетанной патологией выявлено уменьшение площади нейроретинального пояса ($1,03 \pm 0,36$ и $1,6 \pm 0,42$; $p=0,05$), что закономерно обусловлено трансформацией ДЗН при формировании ГОН. Важным, по нашему

мнению, является и значительное уменьшение у пациентов с глаукомой толщины хориоидеи в проекции фовеа ($124,33 \pm 37,06$ и $258 \pm 69,06$; $p=0,00009$), в нижнем ($131,36 \pm 41,98$ и $226,5 \pm 98,13$; $p=0,01$) и носовом ($57,63 \pm 9,81$ и $216 \pm 122,4$; $p=0,0006$) сегментах, участвующих в кровоснабжении нижнетемпоральной части ДЗН. Это, в свою очередь, сопровождалось увеличением площади ППА ($1,94 \pm 0,5$ и $1,05 \pm 0,15$; $p=0,005$), формирующейся в нижнетемпоральном секторе диска.

У пациентов с миопией в зоне ППА выделяли только гамма-зону, в которой визуализировались склера и петля СНВС. При этом границы мембраны Бруха (МБ), РПЭ, фоторецепторов и хориоидеи совпадали (рис. 1А). При глаукоме, сочетанной с миопией, наряду с гамма-зоной отчетливо диагностировалась бета-зона, для которой характерны дегенеративные изменения РПЭ и фоторецепторов на фоне облитерации хориокапилляров (рис. 1А).

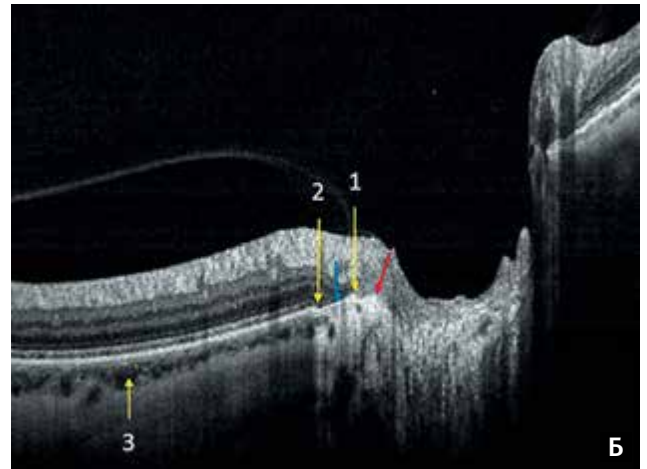
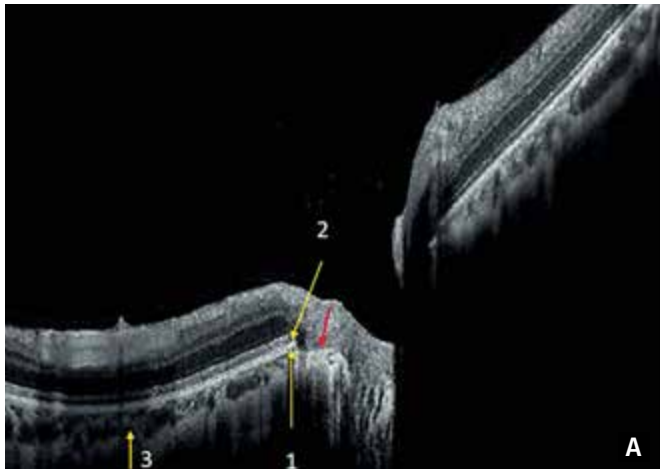


Рис. 1. Радиальные сканы ДЗН (1 — МБ, 2 — РПЭ, 3 — хориоидея, красная стрелка — гамма-зона, синяя стрелка — бета-зона): А — пациент с миопией; Б — больной глаукомой, ассоциированной с миопией

Fig. 1. Radial scans of optic nerve head (1 — Bruch's membrane, 2 — retinal pigment epithelium, 3 — choroid, red arrow — gamma-zone, blue arrow — beta-zone): А — myopia; Б — glaucoma, associated with myopia

Поскольку у пациентов с миопией в зоне ППА отсутствует сосудистая оболочка, а толщина склеры значительно уменьшена, в ходе исследования появилась возможность оценить состояние сосудов Цинна – Галлера. При миопии они хорошо визуализируются, начиная от артериол, отходящих от коротких задних цилиарных артерий, до мелких ветвей, направленных в сторону головки зрительного нерва (рис. 2А). У пациентов же с глаукомой отмечено уменьшение плотности мелких ветвей, идущих по направлению к ДЗН и участвующих в кровоснабжении его преламинарной части и решетчатой мембраны. Между хориокапиллярами и ДЗН выявлены зоны неперфузии. По мере прогрессирования глаукомы происходит нарастание симптоматики вплоть до полной облитерации мелких ветвей (рис. 2Б, В).

Обсуждение

С учетом имеющихся данных о том, что хориоидея является основным и ведущим коллектором, участвующим в кровоснабжении головки зрительного нерва, в трактовке механизмов формирования глаукомной оптической нейропатии становится вполне обоснованным учитывать ее структурные и функциональные изменения. Несомненно, что причиной формирования глаукомной оптической нейропатии следует считать ишемию ДЗН, возникающую вследствие нарушения перипапиллярного кровотока, имеющего хориоидальный источник кровоснабжения. Уменьшение же толщины хориоидеи у пациентов с глаукомой свидетельствует о несостоятельности трофических и метаболических процессов.

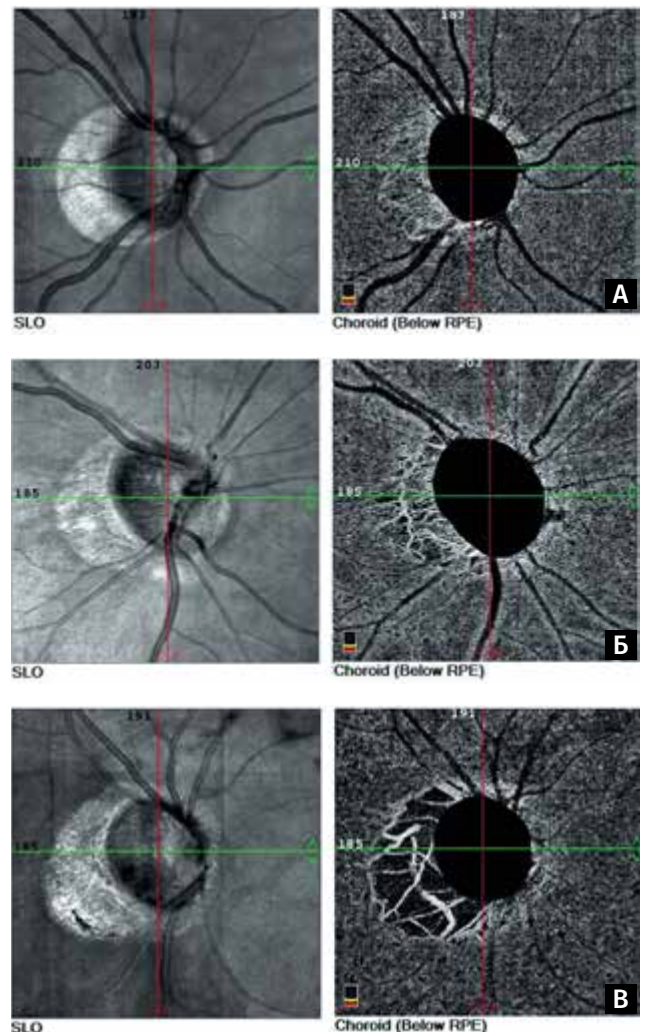


Рис. 2. Изображение сканирующего лазерного офтальмоскопа (SLO) и ОКТА на уровне хориокапилляров (Choroid): А — пациент с осевой миопией без глаукомы; Б, В — пациенты с миопией, ассоциированной с различными стадиями глаукомы

Fig. 2. Image of scanning laser ophthalmoscopy (SLO) and OCT-A on the choriocapillary level: А — axial myopia; Б, В — myopia, associated with various glaucoma stages

Выделение бета- и гамма-зон в ППА определяют течение и развитие как миопических, так и глаукомных изменений ДЗН [18, 19]. Как при миопии, так и при глаукоме формирование ППА происходит при нарушении кровотока в хориоидальных перипапиллярных артериях. Очевидно, что увеличение площади ППА при глаукоме происходит за счет формирования бета-зоны при нарастании хориоидальной недостаточности, обусловленной, возможно, колебаниями офтальмотонуса.

Снижение плотности мелких ветвей и обнажение крупных сосудов артериального круга Цинна - Галлера с формированием зон неперфузии в глазах больных глаукомой, ассоциированной с осевой миопией, может быть результатом уменьшения перфузионного давления и снижения толерантности ДЗН, что согласуется с данными предыдущих исследований [8, 20].

Литература

- Chen S.J. High myopia as a risk factor in primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol.* 2012; 5(6):750-753. <http://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2012.06.18>
- Jonas J.B., Gusek G.C., Naumann G.O.H. Optic disk morphometry in high myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1988; 226:587-590. <http://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01660.x>
- Dichtl A., Jonas J.B., Naumann G.O. Histomorphometry of the optic disc in highly myopic eyes with absolute secondary angle closure glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1998; 82:286-289. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.82.3.286>
- Corallo G., Capris P., Zingirian M. Perimetric findings in subjects with elevated myopia and glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 1997; 224:30-31.
- Doughty M.J., Zaman M.L. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review: a meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol.* 2000; 44:367-408. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(00\)00110-7](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(00)00110-7)
- Medeiros F.A., Weinreb R.N. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer. *Glaucoma.* 2006; 15:364-370. <http://doi.org/10.1097/01.iig.0000212268.42606.97>
- Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Клинико-экспериментальные аспекты изучения биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза. *Вестник офтальмологии.* 2013; 5:82-90.
- Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. Москва: Медицина; 2001: 352.
- Gazarek J., Jan J., Kolar R., Odstrcilik J. Bimodal comparison of retinal nerve fibre layer atrophy evaluation. *Proc. Biosignal: Analysis of Biomedical Signals and Images.* 2010; 20:409-413.
- Dichtl A., Jonas J.B., Naumann G.O.H.. Glaucoma in high myopia and parapapillary delta zone. *PLOS ONE.* 2017; 5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175120>
- Lee J.E., Sung K.R., Park J.M. et al. Optic disc and peripapillary retinal nerve fiber layer characteristics associated with glaucomatous optic disc in young myopia. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol* 2017; 255(3):591-598. <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3542-4>
- Щуко А.Г., Малышев В.В. Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней. Москва: GEOTAR-Media; 2010: 128.
- Жукова С.И., Юрьева Т.Н., Микова О.И., Самсонов Д.Ю., Григорьева А.В., Пятова Ю.С. ОКТ-ангиография в оценке хориоретинального кровотока при колебании внутриглазного давления у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Клиническая Офтальмология.* 2016; 2:98-103. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2016-16-2-98-103>
- Mansouri K., Rao H.L., Hoskens K. et al. Diurnal variations of peripapillary and Macular vessel density in glaucomatous eyes using optical coherence tomography angiography. *J Glaucoma.* 2018; 27(4):336-341. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000914>

Выводы


Таким образом, визуализация и оценка изменений перипапиллярной сетчатки и сосудов артериального перипапиллярного круга Цинна - Галлера открывают перспективы диагностики глаукомы при сочетанной патологии. Наличие бета-зоны, снижение плотности капилляров, участвующих в кровоснабжении ДЗН, обнажение крупных сосудов артериального круга Цинна - Галлера с формированием зон неперфузии могут стать патогномичными дифференциально-диагностическими критериями глаукомы, ассоциированной с миопией, и использоваться для мониторингирования глаукомного процесса.

References

- Chen S.J. High myopia as a risk factor in primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol.* 2012; 5(6):750-753. <http://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2012.06.18>
- Jonas J.B., Gusek G.C., Naumann G.O.H. Optic disk morphometry in high myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1988; 226:587-590. <http://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01660.x>
- Dichtl A., Jonas J.B., Naumann G.O. Histomorphometry of the optic disc in highly myopic eyes with absolute secondary angle closure glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1998; 82:286-289. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.82.3.286>
- Corallo G., Capris P., Zingirian M. Perimetric findings in subjects with elevated myopia and glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 1997; 224:30-31.
- Doughty M.J., Zaman M.L. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review: a meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol.* 2000; 44:367-408. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(00\)00110-7](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(00)00110-7)
- Medeiros F.A., Weinreb R.N. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer. *Glaucoma.* 2006; 15:364-370. <http://doi.org/10.1097/01.iig.0000212268.42606.97>
- Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. Clinical and experimental aspects of studying the biomechanical properties of the fibrous membrane of the eye. *Vestnik oftal'mologii.* 2013; 5:82-90. (In Russ.).
- Volkov V.V. Glaucoma pri psevdonormal'nom davlenii [Normal-tension glaucoma]. Moscow: Meditsina Publ.; 2001: 350. (In Russ.).
- Gazarek J., Jan J., Kolar R., Odstrcilik J. Bimodal comparison of retinal nerve fibre layer atrophy evaluation. *Proc. Biosignal: Analysis of Biomedical Signals and Images.* 2010; 20:409-413.
- Dichtl A., Jonas J.B., Naumann G.O.H.. Glaucoma in high myopia and parapapillary delta zone. *PLOS ONE.* 2017; 5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175120>
- Lee J.E., Sung K.R., Park J.M. et al. Optic disc and peripapillary retinal nerve fiber layer characteristics associated with glaucomatous optic disc in young myopia. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol* 2017; 255(3):591-598. <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3542-4>
- Schuko A.G., Malyshev V.V. Optical coherent tomography in the diagnosis of eye diseases. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2010; 128. (In Russ.).
- Zhukova S.I., Iureva T.N., Mikova O.I., Samsonov D.Yu., Grigorieva A.V., Pyatova Yu.S. OCT-angiography in the assessment of chorioretinal blood flow in patients with primary open-angle glaucoma with intraocular pressure fluctuations. *Klinicheskaya Oftal'mologiya* 2016; 2:98-103. (In Russ.). <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2016-16-2-98-103>
- Mansouri K., Rao H.L., Hoskens K. et al. Diurnal variations of peripapillary and Macular vessel density in glaucomatous eyes using optical coherence tomography angiography. *J Glaucoma.* 2018; 27(4):336-341. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000914>

15. Lumbroso B., Huang D., Jia Y. et al. Clinical guide to angio-OCT: non invasive, dyeless OCT angiography. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publ.; 2015: 86.
16. Ishida Tomoka, Jonas Jost B. Ishii, Minami et al. Peripapillary arterial ring of Zinn-Haller in highly myopic eyes as detected by optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2017; 37(2):299–304. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001165>
17. Шуко А.Г., Юрьева Т.Н. Алгоритмы диагностики и лечения больных первичной глаукомой. Иркутск: Иркутский институт усовершенствования врачей; 2010: 45.
18. Kim T.-W. et al. Optic disc change with incipient myopia of childhood. *Ophthalmology*. 2012; 119(1):21–26. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.07.051>
19. Григорьева А.В., Шуко А.Г., Жукова С.И., Самсонов Д.Ю., Юрьева Т.Н., Зайцева Н.В. Дифференциально-диагностические критерии хориоидальной неоваскуляризации при осложненной миопии и экссудативной возрастной макулярной дегенерации. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016; 4:69–72.
20. Мозафари М., Фламмер Й. Кровообращение глаза и глаукомная оптическая нейропатия. СПб.: Эко-Вектор; 2013: 141.
15. Lumbroso B., Huang D., Jia Y. et al. Clinical guide to angio-OCT: non invasive, dyeless OCT angiography. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publ.; 2015: 86.
16. Ishida Tomoka, Jonas Jost B. Ishii, Minami et al. Peripapillary arterial ring of Zinn-Haller in highly myopic eyes as detected by optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2017; 37(2):299–304. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001165>
17. Shchuko A.G., Iureva T.N. Algoritmy diagnostiki i lecheniya bol'nykh pervichnoy glaukomoy. [Algorithms for the diagnosis and treatment of patients with primary glaucoma]. Irkutsk: Institute of doctors' improvement; 2010: 45. (In Russ.).
18. Kim T.-W. et al. Optic disc change with incipient myopia of childhood. *Ophthalmology*. 2012; 119(1):21–26. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.07.051>
19. Grigorieva A.V., Shchuko A.G., Zhukova S.I., Samsonov D.Yu., Iureva T.N., Zaytseva N.V. Differential diagnostic criteria for choroidal neovascularization in complicated myopia and exudative age-related macular degeneration. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii* 2016; 4:69–72. (In Russ.).
20. Mozaffari M., Flammer I. Krovoobrashcheniye glaza i glaukomnaya opticheskaya neyropatiya. [Ocular blood circulation and glaucomatous optic neuropathy]. Saint Petersburg: Eco-Vector Publ.; 2013: 141. (In Russ.).


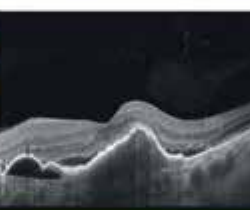
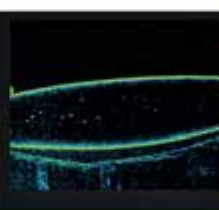
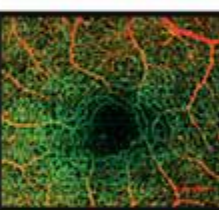
Поступила / Received / 30.10.2018



OPTOPOL
technology

СОКТ Copernicus REVO NX

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

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

Stormoff®

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

www.stormoff.com
oko@stormoff.com

Оценка безопасности интраокулярного введения раствора ропивакаина в эксперименте

Онищенко А.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии;
Попова А.С., очный аспирант кафедры офтальмологии;
Еричев В.П., д.м.н., профессор, руководитель отдела глаукомы;
Бондарев О.И., к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии;
Петров С.Ю., д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ,
654005, Российская Федерация, Новокузнецк, ул. Строителей, 5;
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: Онищенко А.Л., Попова А.С., Еричев В.П., Бондарев О.И., Петров С.Ю.
Оценка безопасности интраокулярного введения раствора ропивакаина в эксперименте.
Национальный журнал глаукома. 2019; 18(1):10-18.

Резюме

Внутрикамерная анестезия является эффективным методом обезболивания при факэмульсификации катаракты и практически лишена осложнений. Серьезным недостатком данного способа анестезии является токсическое влияние анестетика на задний эпителий роговицы.

ЦЕЛЬ. Изучение безопасности 0,75% раствора ропивакаина для заднего эпителия роговицы, сетчатки, цилиарного тела глаз кроликов в эксперименте.

МЕТОДЫ. В эксперименте 1 кроликам (20 кроликов, 40 глаз) внутрикамерно вводили 0,75% раствор ропивакаина, 1% раствор лидокаина и в качестве контроля — физиологический раствор. В динамике выполняли оценку структур глазного яблока методами биомикроскопии, офтальмоскопии, пахиметрии и зеркальной микроскопии. В эксперименте 2 включены 14 кроликов (28 глаз). Части кроликов (7 глаз) в эксперименте 2 внутрикамерно вводили 0,75% раствор ропивакаина. Другим животным (7 глаз) 0,75% раствор ропивакаина вводили внутрикамерно и интравитреально. Для контроля внутрикамерно и интравитреально вводили физиологический раствор. Выполняли биомикроскопию и офтальмоскопию. На 7-е сутки глазные яблоки энуклеировали, исследовали морфологически.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В ходе эксперимента 1 при биомикроскопии и офтальмоскопии воспалительных, токсических и аллергических изменений не выявлено. При пахиметрии центральная толщина роговицы в группах животных не изменилась. При проведении зеркальной микроскопии количество клеток заднего эпителия роговицы в группах статистически значимо не изменилось. В ходе эксперимента 2 у кроликов, которым в переднюю камеру глаза и стекловидное тело вводили 0,75% раствор ропивакаина и 0,9% раствор натрия хлорида, в первые сутки выявлены воспалительные изменения в цилиарном теле. К 7-м суткам эти явления купировались. При проведении гистологического исследования изменений во внутриглазных структурах при введении раствора ропивакаина не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Доказана безопасность 0,75% раствора ропивакаина для внутриглазных структур кролика при его внутрикамерном и интравитреальном введении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: факэмульсификация катаракты, анестезия в офтальмологии, внутрикамерная анестезия, ропивакаин.

Для контактов:

Онищенко Александр Леонидович, e-mail: onishchenkoal@mail.ru

ENGLISH

Evaluation of ropivacaine solution intraocular administration safety in the experiment

ONISHCHENKO A.L., Med.Sc.D., Professor, Head of the Ophthalmology Department;

POPOVA A.S., a full-time postgraduate of the Ophthalmology Department;

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Head of the Glaucoma Department;

BONDAREV O.I., Ph.D., Associate Professor, Head of the Pathological Anatomy Department;

PETROV S.YU., Med.Sc.D., Leading researcher of the Glaucoma Department.

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education — Branch of FSBEI FPE “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education” of the Health Ministry of the Russian Federation, 5 Stroitelei av., Novokuznetsk, Russian Federation, 654005;

Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute of Eye Diseases”, 11A Rossolimo str., Moscow, Russian Federation, 119021.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Onishchenko A.L., Popova A.S., Erichev V.P., Bondarev O.I., Petrov S.Yu. Evaluation of ropivacaine solution intraocular administration safety in the experiment. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(1):10-18.

Abstract

Intrachamber anesthesia is an effective method used in cataract phacoemulsification and is practically devoid of complications. A serious disadvantage of this method is the toxic effect of the anesthetic on the posterior corneal epithelium.

PURPOSE: To study a 0.75% ropivacaine solution safety for the posterior epithelium of the cornea, retina, ciliary body of the rabbit eyes in the experiment.

METHODS: During experiment 1, 20 rabbits (40 eyes) were injected intracamerally with a 0.75% ropivacaine solution, 1% lidocaine solution, and saline solution as a control. We dynamically evaluated the eye globe structures using biomicroscopy, ophthalmoscopy, pachymetry and specular microscopy. Experiment 2 included 14 rabbits (28 eyes). In the course of experiment 2, several rabbits (7 eyes) were intracamerally injected with 0.75% ropivacaine solution. Other animals (7 eyes) had the solution administered intracamerally and intravitreally. Control group underwent intracameral and intravitreal injections of saline solution.

Biomicroscopy and ophthalmoscopy were performed. On the 7th day, the eye globes were enucleated and examined morphologically.

RESULTS: During experiment 1 biomicroscopy and ophthalmoscopy did not detect any inflammatory, toxic and allergic changes. Pachymetry and mirror microscopy showed no statistically relevant changes in central corneal thickness and corneal endothelium cell count correspondingly. Experiment 2 revealed biomicroscopical and ophthalmoscopical inflammatory changes in the ciliary body on the first day after intracameral and intravitreal injections of 0.75% ropivacaine solution and saline. By day 7 the manifestations ceased. Histological study of intraocular structures detected no changes after ropivacaine solution injection.

CONCLUSION: The experiments proved the safety of intracameral and intravitreal 0.75% ropivacaine solution injections for the rabbit intraocular structures.

KEY WORDS: cataract phacoemulsification, anesthesia in ophthalmology, intracameral anesthesia, ropivacaine.

Возрастная катаракта является одной из основных причин слепоты [1-3]. В настоящее время «золотым стандартом» лечения катаракты является факоэмульсификация (ФЭК) с имплантацией заднекамерной интраокулярной линзы [4-10]. Для обезболивания при ФЭК применяются следующие виды анестезии: ретробульбарная, перibuльбарная, инстилляционная, внутрикамерная и субтенозная анестезия [11-13]. При проведении такой

малоинвазивной операции, как ФЭК, метод анестезии должен быть малотравматичным и не вызывать серьезных осложнений [14, 15]. В то же время необходимы комфортные условия для работы хирурга, которые достигаются эффективным методом местной анестезии. Известно, что при ретробульбарной анестезии могут возникать такие серьезные осложнения, как перфорация глазного яблока, ретробульбарная гематома, атрофия зрительного нерва, окклюзии сосудов [16-23]. Субтенозная анестезия

также не лишена побочных эффектов. При проведении этой анестезии могут возникнуть хемоз и гипосфагма, которые беспокоят пациентов [24, 25]. Инстилляционной анестезии бывает недостаточно при проведении ФЭК на глаукомных глазах с узкими ригидными зрачками, с приращением зрачка, у пациентов с коричневым ядром хрусталика IV-V степени плотности. В таких случаях целесообразно усиливать инстилляционную анестезию дополнительными методами обезболивания, например, внутрикамерной или субтеноновой анестезией [26]. При применении внутрикамерной анестезии блокируются нервы, иннервирующие радужку и цилиарное тело [27]. Внутрикамерная анестезия потенциально опасна токсическим влиянием раствора анестетика на задний эпителий роговицы. В настоящее время в мировой практике офтальмохирурги часто используют для проведения внутрикамерной анестезии 1% раствор лидокаина [28]. Раствор лидокаина имеет непродолжительный и недостаточный анальгезирующий эффект, нередко вызывает аллергические реакции [29]. В последнее время появились публикации о применении 0,75% раствора ропивакаина в общей хирургии и оториноларингологии. Этот анестетик действует более продолжительно и значительно эффективнее лидокаина. По данным литературы, ропивакаин является анестетиком более предпочтительным к применению у больных пожилого и старческого возраста с соматической патологией [30]. В доступной литературе практически нет сведений о безопасности ропивакаина при внутрикамерном введении.

Цель работы — оценка безопасности 0,75% раствора ропивакаина для заднего эпителия роговицы, радужки, цилиарного тела и сетчатки кроликов в эксперименте.

Материалы и методы

Было проведено две серии экспериментов (рис. 1). В эксперимент 1 включены 20 кроликов (40 глаз). Цель эксперимента 1 — оценить влияние 0,75% раствора ропивакаина и 1% раствора лидокаина на структуры глаза кроликов при внутрикамерном введении. Кроликам группы 1 ($n=10$) в переднюю камеру правого глаза вводили 0,3 мл 0,75% раствора ропивакаина. Кроликам группы 2 ($n=10$) в правый глаз вводили 0,3 мл 1% раствора лидокаина в переднюю камеру глаза. В левые глаза кроликов обеих групп вводили 0,3 мл 0,9% раствора натрия хлорида (контроль). Всем кроликам выполняли до введения анестетиков биомикроскопию, офтальмоскопию, пахиметрию и зеркальную микроскопию. После введения анестетиков биомикроскопию и офтальмоскопию проводили на первые, третьи, седьмые сутки. На седьмые сутки выполняли зеркальную микроскопию и пахиметрию.

В эксперимент 2 включены 14 кроликов (28 глаз). Цель эксперимента 2 — с помощью морфологических методов оценить влияние 0,75% раствора ропивакаина на структуры глазного яблока кролика при внутрикамерном и интравитреальном введении. В эксперименте 2 кроликов разделили на 4 группы. В переднюю камеру правого глаза кроликам № 1-7 (7 глаз) вводили 0,3 мл 0,75% раствора ропивакаина. В переднюю камеру и стекловидное тело правого глаза кроликам № 8-14 (7 глаз) вводили по 0,3 мл раствора 0,75% раствора ропивакаина. При введении анестетика в стекловидное тело прокол склеры выполняли инъекционной иглой 30G инсулинового шприца через конъюнктиву в 3,0 мм от лимба в верхненаружном квадранте. Кроликам № 1-7 в переднюю камеру и стекловидное тело левого глаза (7 глаз) вводили по 0,3 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Левые глаза кроликов № 8-14 (7 глаз) не оперировали (контроль). До введения растворов анестетиков проводили биомикроскопию и офтальмоскопию. После введения анестетиков на 1, 3 и 7-е сутки проводили биомикроскопию и офтальмоскопию. На 7-е сутки кроликов выводили из эксперимента путем внутривенного введения 2,5% раствора тиопентала натрия до 5,0-7,0 мл. Глазные яблоки энуклеировали (28 глаз).

Структуры глазных яблок фиксировали в забуференном растворе. Для фиксации тканей применялся нейтральный 10% раствор формалина, проводка выполнялась в аппарате «Автогистолог АТ-4М» по общепринятой методике. Для основной и дополнительной окраски применялись базовые окраски: гематоксилин-эозин, по Ван-Гизону (пикрофуксин), а также специфическая дополнительная окраска на соединительную ткань (пикрофуксин, по Гейденгану и Кассону) для выявления ранних фибробластических изменений в тканях и выраженных патологических проявлений, включая начальные сосудистые изменения и завершающие склеротические проявления. Как основные, так и дополнительные окраски позволяли четко определить наличие зон фиброза и сосудистые изменения различной степени выраженности в зависимости от срока эксперимента.

Микроскопирование гистологических препаратов проводили с помощью микроскопа Olympus CX-31 (Германия) при увеличении окуляра 10×18 и объектива $\times 25$, $\times 40$ и $\times 100$ с водной и масляной иммерсией. Морфометрический анализ проводился на компьютерной программе Bio Vision 4 серии (Австрия), которая в автоматическом режиме позволяет измерить все линейные размеры, сравнить кривизну объекта (сетчатка, роговица) и подсчитать клеточные сообщества с выделением различных генераций клеток. Проводилось детальное измерение толщины стенки сосудов (всех слоев), а также кривизны и радиуса оболочек глазного яблока, толщины хориоидеи, сетчатки и количественной

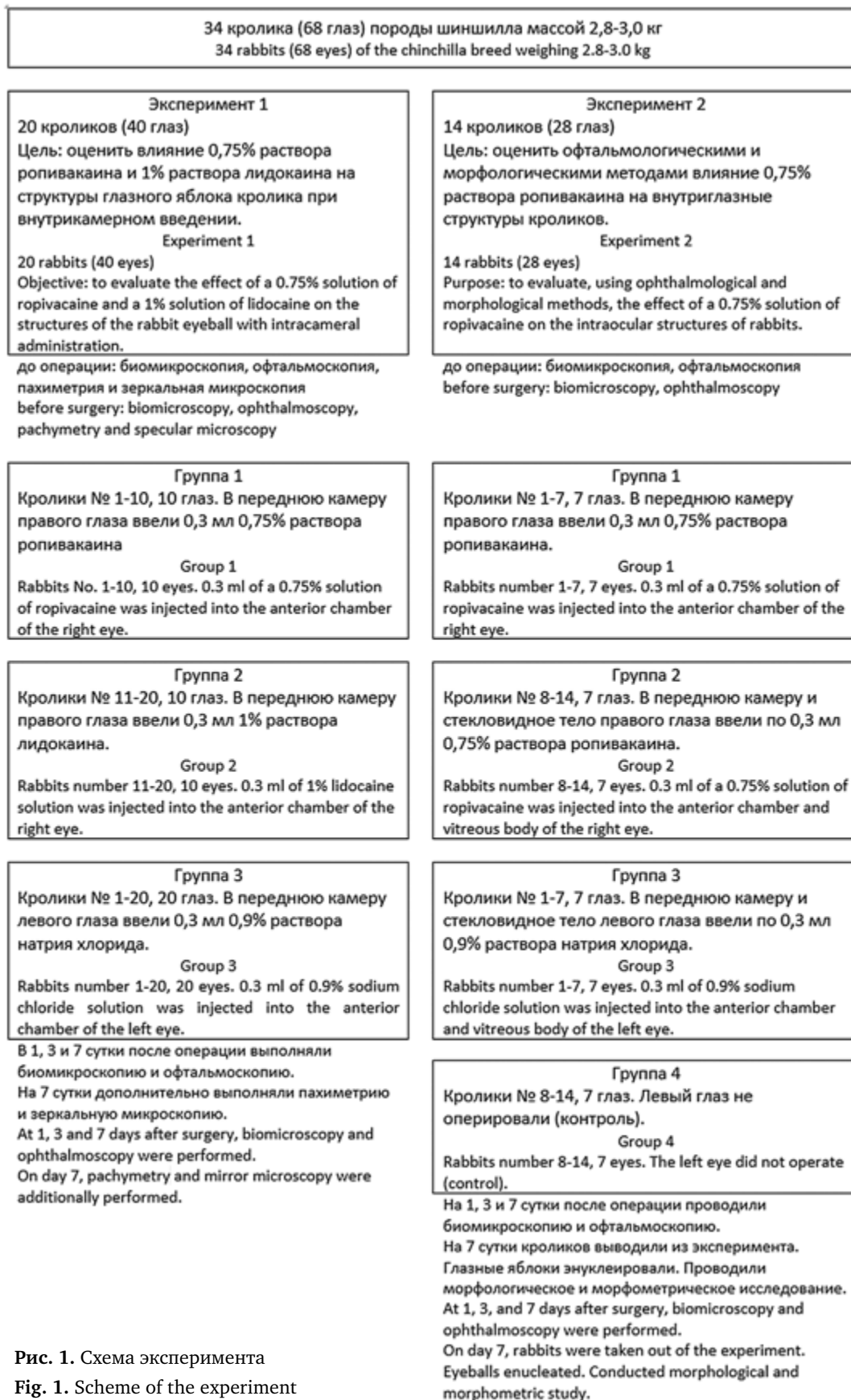


Рис. 1. Схема эксперимента

Fig. 1. Scheme of the experiment

Таблица 1. Результаты центральной толщины роговицы кроликов после введения в переднюю камеру 0,75% растворов ропивакаина, 1% раствора лидокаина и 0,9% раствора натрия хлорида (мкм)

Table 1. Rabbit central corneal thickness values after the introduction of 0.75% ropivacaine solution, 1% lidocaine solution and 0.9% sodium solution into the anterior chamber (μm)

Препарат для введения в переднюю камеру (n — число глаз) <i>Drug administrated into the anterior chamber (n — number of eyes)</i>	Исходно <i>Baseline</i>	7-е сутки <i>7th day</i>	Достоверность различия (критерий Вилкоксона) <i>Reliability difference (Wilcoxon test)</i>
Ропивакаин / <i>Ropivacaine</i> (n=10)	412,7±1,9	412,8±0,8	W=0,577 p=0,564
Лидокаин / <i>Lidocaine</i> (n=10)	411,8±1,8	412,3±1,9	W=1,890 p=0,059
Физ. раствор / <i>Saline solution</i> (n=20)	412,0±1,3	412,3±1,3	W=1,732 p=0,083
Критерий Крускала – Уоллиса <i>Kruskal – Wallis criterion</i>	H=0,193 p=0,979	H=0,045 p=0,997	—

оценки клеток воспалительной инфильтрации. Оценка изменений по балльной системе лимфоидной инфильтрации основывалась на степени выраженности клеточных сообществ (0 баллов — отсутствие инфильтрации, 1 балл — минимальная, 2 балла — умеренно выраженная, 3 балла — массивная лимфоидная инфильтрация).

Морфологическое исследование глаз животных выполнялось в НИЛ патанатомии Новокузнецкого ГИУВа (зав НИЛ — к.м.н., доцент О.И. Бондарев).

Статистическую обработку проводили с помощью баз данных в SPSS Statistics 22.0. В группах распределение было отличным от нормального. Применяли критерии Вилкоксона, Крускала – Уоллиса и Манна – Уитни.

Результаты

В ходе эксперимента 1 при проведении биомикроскопии и офтальмоскопии в группах воспалительных, аллергических и токсических явлений не было. В группе 1 (0,75% раствор ропивакаина) — у всех кроликов роговицы прозрачные, глазные яблоки спокойные. У кроликов группы 2 (1% раствор лидокаина) — в 5 случаях роговицы прозрачные, глаза спокойные. У 5 кроликов наблюдались складки десцemetовой оболочки, отек стромы в области парацентеза. У кроликов группы 3 (0,9% раствор натрия хлорида) — роговицы прозрачные, глаза спокойные. К седьмым суткам у кроликов группы 2 роговицы прозрачные, глазные яблоки внешне спокойные.

При анализе данных пахиметрии, которую выполняли кроликам исходно и на седьмые сутки после внутрикамерного введения растворов, применяли критерий Вилкоксона. В табл. 1 указаны значения центральной толщины роговицы (ЦТР) кроликов в динамике при введении в переднюю камеру 0,75% раствора ропивакаина, 1% раствора

лидокаина и 0,9% раствора натрия хлорида. При сравнении центральной толщины роговицы (ЦТР) в динамике у кроликов, которым вводили 0,75% раствор ропивакаина, не было получено статистически значимых различий (W=0,577, p=0,564). ЦТР у кроликов после введения внутрикамерно 1% раствора лидокаина не изменилась (W=1,890; p=0,059). У кроликов после введения физиологического раствора толщина роговицы в центре исходно и на седьмые сутки в динамике не отличалась (W=1,732, p=0,083). При сравнении исходных значений пахиметрии применяли критерий Крускала – Уоллиса. Значения ЦТР статистически значимо не различались (H=0,193, p=0,979). На седьмые сутки также не было выявлено различий в группах по данным пахиметрии (H=0,045; p=0,997).

Для оценки данных эндотелиальной микроскопии у кроликов в динамике применяли критерий Вилкоксона. В табл. 2 указаны данные эндотелиальной микроскопии роговиц кроликов. В группе кроликов, которым внутрикамерно вводили 0,75% раствор ропивакаина, значимых различий в плотности клеток эндотелия до и после введения не было установлено (W=1,604, p=0,109). В группе кроликов, которым в переднюю камеру глаза вводили 1% раствор лидокаина, плотность клеток заднего эпителия роговицы в динамике также не изменилась (W=1,807, p=0,071). В контрольных группах глаз кроликов плотность клеток эндотелия роговицы не изменилась (W=1,242, p=0,180). Значения эндотелиальной микроскопии в группах сравнивали по критерию Крускала – Уоллиса. Исходные данные не имели статистически значимых различий (H=2,193, p=0,533). На седьмые сутки данные в группах также не отличались (H=2,389, p=0,496).

Таким образом, при внутрикамерном введении 0,75% раствора ропивакаина и 1% раствора лидокаина, по результатам биомикроскопии, офтальмоскопии, а также при оценке данных пахиметрии

Таблица 2. Плотность эндотелиальных клеток роговицы у кроликов (кл./мм²)
 Table 2. The density of corneal endothelial cells in rabbits (cells/mm²)

Группы кроликов (n – число глаз) Groups of rabbits (n – number of eyes)	Исходно Initially	7-е сутки 7th day	Достоверность различия (критерий Вилкоксона) Reliability difference (Wilcoxon test)
Ропивакаин / Ropivacaine (n=10)	2421,9±11,9	2420,8±15,4	W=1,604 p=0,109
Лидокаин / Lidocaine (n=10)	2413,0±8,2	2412,1±8,0	W=1,807 p=0,071
Физ. раствор / Saline solution (n=20)	2400,0±12,3	2399,6±12,4	W=1,242 p=0,180
Критерий Крускала – Уоллиса Kruskal – Wallis criterion	H=2,193 p=0,533	H=2,389 p=0,496	–

и плотности эндотелиальных клеток роговицы, не выявлено токсического влияния данных растворов на структуры переднего сегмента глазных яблок кроликов.

В ходе эксперимента 2 в первые сутки после введения препаратов получены следующие данные. У кроликов, которым в переднюю камеру правого глаза вводили 0,75% раствор ропивакаина, осложнения в виде отека стромы в области парацентеза, складок десцеметовой оболочки развились в одном случае. Осложнений не было у шести кроликов. У кроликов, которым в переднюю камеру и стекловидное тело правого глаза вводили 0,75% раствор ропивакаина, осложнения в виде складок десцеметовой оболочки, ступенчатости рисунка радужки и клеточной реакции в стекловидном теле наблюдались в двух случаях, осложнений не было у пяти кроликов. У кроликов, которым в переднюю камеру и стекловидное тело левого глаза ввели 0,9% раствор натрия хлорида, осложнения выявлены в двух случаях, осложнений не было в пяти случаях. На седьмые сутки у всех кроликов складки десцеметовой оболочки, ступенчатость рисунка радужки и взвесь клеток в стекловидном теле купировались. Роговица и стекловидное тело прозрачные, радужка структурная.

При проведении гистологического исследования энуклеированных глазных яблок кроликов установлено следующее. После введения 0,75% ропивакаина в переднюю камеру морфологически роговица не изменена. В радужке и цилиарном теле признаков воспаления нет. Толщина сетчатки и хориоидеи не изменена. Признаков повреждения фоторецепторов нет. Толщина и стратификация слоев не были нарушены, отек и пролиферативных процессов не было. На рис. 2 представлено микрофото заднего эпителия роговицы кролика после внутрикамерного введения 0,75% раствора ропивакаина.

У кроликов после введения 0,75% раствора ропивакаина внутрикамерно и интравитреально строение глазного яблока полностью сохранено.

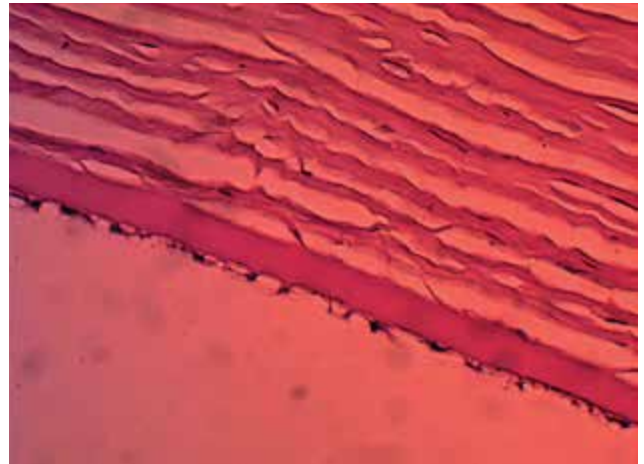


Рис. 2. Задний эпителий роговицы кролика после введения в переднюю камеру 0,75% раствора ропивакаина
 Fig. 2. Posterior epithelium of the rabbit cornea after the introduction of 0.75% ropivacaine solution into the anterior chamber

Роговица несколько утолщенная, структура сохранена. Цилиарное тело отечное с пролиферацией мелких сосудов и участками гиалиноза. Часть сосудов с утолщенными стенками. Радужная оболочка несколько отечная, сосуды радужки с частично гиалинизированными стенками. Венозный синус расширен с умеренной воспалительной инфильтрацией в виде очагов, содержащих лимфоплазматические элементы (воспаление ++). Сосуды расширены, их стенки утолщены. Количество воспалительных клеток в цилиарном теле в среднем составило $77,3 \pm 2,8$. Хориоидея не изменена. Структура сетчатки полностью сохранена. На рис. 3 представлен гистологический препарат цилиарного тела кролика с воспалительными клетками после введения 0,75% раствора ропивакаина в переднюю камеру и в стекловидное тело.

У кроликов после введения физиологического раствора внутрикамерно и интравитреально строение внутриглазных структур сохранено. Слои

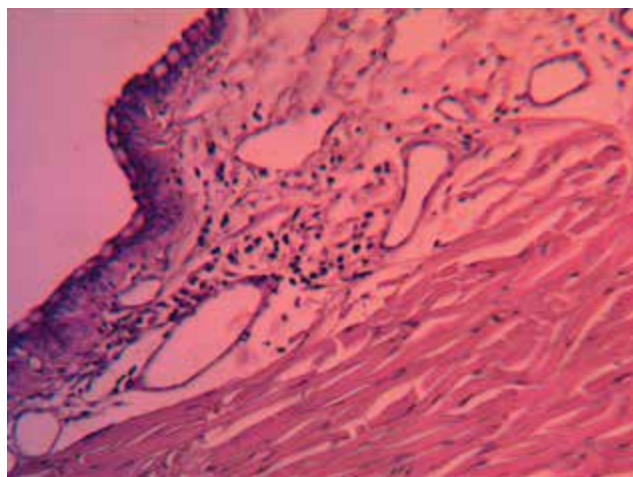


Рис. 3. Клетки воспаления в цилиарном теле после введения 0,75% раствора ропивакаина в переднюю камеру и стекловидное тело глаза кролика

Fig. 3. Inflammatory cells in the ciliary body after the introduction of 0.75% ropivacaine solution into the anterior chamber and the vitreous body of the rabbit eye

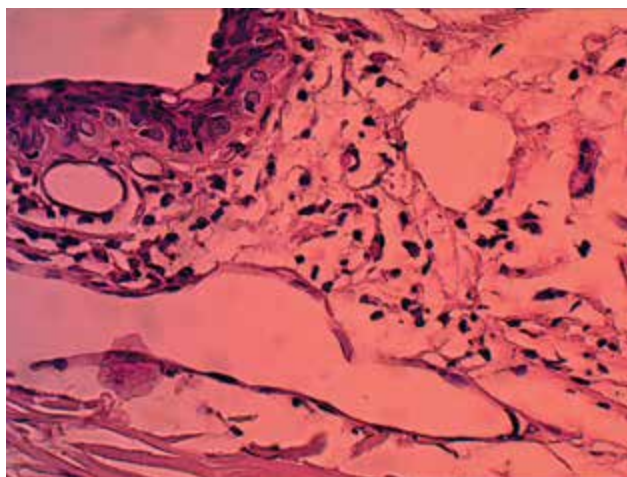


Рис. 4. Клетки воспаления в цилиарном теле после введения 0,9% раствора натрия хлорида в переднюю камеру и стекловидное тело глаза кролика

Fig. 4. Inflammatory cells in the ciliary body after the introduction of 0.9% sodium chloride solution into the anterior chamber and vitreous body of the rabbit eye

Таблица 3. Морфометрические показатели глаз кроликов ($M \pm m$, мкм)

Table 3. Morphometric parameters of the rabbit eyes ($M \pm m$, μm)

Группы кроликов <i>Groups of rabbits</i>	Толщина хориоидеи <i>Choroidal thickness</i>	Толщина сетчатки <i>Retinal thickness</i>	Площадь заднего эпителия роговицы <i>Area of the posterior corneal epithelium</i>	Площадь эндотелия сосудов <i>Area of vascular endothelium</i>
Группа 1, ропивакаин внутрикамерно <i>Group 1, ropivacaine intracameral</i>	56,96 \pm 1,09 (50,54-68,57)	215,48 \pm 2,05 (201,34-231,89)	134,98 \pm 1,57 (124,04-146,94)	65,20 \pm 3,45 (40,49-90,57)
Группа 2, ропивакаин внутрикамерно и интравитреально <i>Group 2, ropivacaine intracameral and intravitreal</i>	55,1 \pm 0,66 (49,14-61,22)	218,16 \pm 1,4 (204,30-231,76)	136,74 \pm 2,8 (112,40-165,85)	66,73 \pm 4,08 (30,37-98,05)
Группа 3, физ. р-р внутрикамерно и интравитреально <i>Group 3, saline solution intracameral and intravitreal</i>	55,19 \pm 0,92 (49,38-64,32)	216,22 \pm 2,1 (199,08-235,76)	135,69 \pm 2,68 (117,25-176,04)	66,58 \pm 3,44 (41,79-92,81)
Группа 4, контроль <i>Group 4, control</i>	56,5 \pm 0,71 (51,18-61,61)	216,12 \pm 2,26 (220,46-236,86)	136,83 \pm 3,04 (100,63-178,16)	65,12 \pm 3,42 (36,93-91,89)
p (критерий Крускала – Уоллиса) <i>Kruskal – Wallis criterion</i>	$H=2,880$ $p=0,411$	$H=1,614$ $p=0,204$	$H=0,099$ $p=0,753$	$H=0,115$ $p=0,734$

глазного яблока четко прослеживаются. Роговица несколько утолщенная, строение сохранено. Цилиарное тело отечное, с пролиферацией мелких сосудов. Часть сосудов с несколько утолщенными стенками. Радужная оболочка несколько отечная, сосуды радужки с частично гиалинизированными стенками. Венозный синус расширен, с умеренной воспалительной инфильтрацией (воспаление ++) в виде очагов, содержащих лимфоплазмочитарные элементы. Сосуды расширены, стенки их утолщены. Следует отметить, что в этой группе животных в мышцах, окружающих глазное яблоко, также

встречаются очаговые воспалительные инфильтраты, состоящие из зернистых лейкоцитов. Структура хориоидеи не изменена, хориоидея не утолщена. Структура сетчатки сохранена. На рис. 4 выявляются воспалительные клетки в цилиарном теле кролика после внутрикамерного и интравитреального введения 0,9% раствора натрия хлорида.

При морфологическом исследовании глазных яблок кроликов (контроль, без вмешательства) установлено, что структура органа не изменена, все слои прослеживаются четко. Роговица представлена уплощенным плоским эпителием

на поверхности с подлежащей соединительнотканной основой в виде волокнистой ткани, без признаков воспаления. Радужка тонкая. В ней отмечается наличие небольшого количества мелких сосудов без воспалительных изменений. Венозный синус свободен. Других патологических изменений (склероз, гиалиноз, отек, кровоизлияния) нет. Цилиарное тело и задняя камера глаза свободные, воспаление в последних отсутствует. Структура хориоидеи и сетчатки не изменена. При сравнении морфометрических показателей глаз кроликов четырех групп значимых различий не выявлено (табл. 3).

Заключение

В ходе проведенного экспериментального исследования доказана безопасность 0,75% раствора ропивакаина для заднего эпителия роговицы и других внутриглазных структур (сосудистый тракт, сетчатка). В ходе эксперимента 1 установлено, что 0,75% раствор ропивакаина не оказывает влияние на клетки заднего эпителия роговицы. Центральная толщина роговицы не изменяется. Воспалительные явления при введении данного анестетика в переднюю камеру глаза также не развиваются. Таким образом, возможно применение 0,75% раствора ропивакаина при внутрикамерной анестезии в клинике.

Нами был выполнен эксперимент 2 для оценки влияния 0,75% раствора ропивакаина на внутриглазные структуры. Необходимость выполнения данного эксперимента обусловлена клиническими

ситуациями с сублюксацией хрусталика, что особенно часто бывает при первичной глаукоме, осложненной псевдоэкзофалиативным синдромом. При сублюксации хрусталика, выраженной патологии связочного аппарата при выполнении внутрикамерной анестезии раствор анестетика, введенный внутрикамерно, может проникать к структурам заднего сегмента глазного яблока и влиять непосредственно на сетчатку. В настоящее время в литературе нет сведений о влиянии раствора ропивакаина на сетчатку и сосудистый тракт. В ходе эксперимента 2 в первые сутки была выявлена незначительная воспалительная реакция в стекловидном теле и реакция радужки. При гистологическом исследовании получены данные о воспалительной реакции в плоской части цилиарного тела. В контрольной группе кроликов, которым в стекловидное тело вводили 0,9% раствор натрия хлорида, наблюдали подобные явления. Данные изменения можно объяснить тем, что раствор анестетика вводили через плоскую часть цилиарного тела и воспалительные изменения являются реакцией непосредственно на интравитреальную инъекцию (аналогичные изменения выявлены и при введении 0,9% раствора натрия хлорида). Таким образом, доказана безопасность 0,75% раствора ропивакаина для внутриглазных структур при введении в переднюю камеру глаза при сопутствующей патологии связочного аппарата хрусталика (первичная глаукома, при псевдоэкзофалиативном синдроме, травма и др.).

Литература

1. Brian G., Taylor H. Cataract blindness – challenges for the World Health Organization. *Bull World Health Organ.* 2001; 79(3):249-256.
2. Szaflik J., Isdebska J., Zaleska A. Cataract – most common cause of reversal blindness. *Przew Lek.* 2000; 2:78-86.
3. Бранчевский С.Л., Малугин Б.Э. Распространенность нарушения зрения вследствие катаракты по данным исследования RAAB в Самаре. *Офтальмохирургия.* 2013; 3:82-85.
4. Малугин Б.Э., Терещенко А.В., Белый Ю.А., Демьянченко С.К. Современные стандарты хирургии катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. Обзор литературы. *Рефракционная хирургия и офтальмология.* 2010; 3:4-9.
5. Малугин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. *Вестник офтальмологии.* 2014; 6:80-88.
6. Тахтаев Ю.В. Факэмульсификация катаракты вчера, сегодня, завтра. *Окулист.* 2000; 1:8.
7. Alio J., Rodriguez-Prats J.L., Galal A., Ramzy M. Outcomes of microincision cataract surgery versus coaxial phacoemulsification. *Ophthalmology.* 2005; 112(11):1997-2003.
8. Азнабаев Б.М. Ультразвуковая хирургия катаракты – факэмульсификация. М.: Август Борг; 2005: 136.
9. Малугин Б.Э., Егорова Э.В., Копеева В.Г., Толчинская А.И. Проблемы хирургического лечения катаракты и интраокулярной коррекции афакии по результатам 20-летней работы МНТК «Микрохирургия глаза». *Офтальмохирургия.* 2007; 1:10-16.
10. Сташкевич С.В., Сенченко Н.Я., Шантурова М.А., Алпатов С.А., Якимов А.П., Шуко А.Г. Факэмульсификация катаракты (опыт 10 тысяч операций). *Офтальмохирургия.* 2003; 3:26-31.
11. Линник Л.Ф., Коврижных Н.А., Тюляев А.П., Макаров О.В. Усовершенствованный способ анестезии для обеспечения глазных операций. *Офтальмохирургия.* 1993; 2:42-49.

References

1. Brian G., Taylor H. Cataract blindness – challenges for the World Health Organization. *Bull World Health Organ.* 2001; 79(3):249-256.
2. Szaflik J., Isdebska J., Zaleska A. Cataract – most common cause of reversal blindness. *Przew Lek.* 2000; 2:78-86.
3. Branchevskij S.L., Malyugin B.E. The prevalence of violations of vision due to cataracts according to a study by RAAB in Samara. *Oftal'mokhirurgiya.* 2013; 3:82-85. (In Russ.).
4. Malyugin B.E., Tereshhenko A.V., Belyy Y.A., Dem'yanchenko S.K. Modern standards in cataract surgery with intraocular lenses implantation: Review. *Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya.* 2010; 3:4-9. (In Russ.).
5. Malyugin B.E. State-of-the-art cataract surgery and intraocular optical correction. *Vestn oftalmol.* 2014; 6:80-88. (In Russ.).
6. Takhtayev Y.V. Cataract phacoemulsification: yesterday, today, tomorrow. *Oculist.* 2000; 1:8. (In Russ.).
7. Alio J., Rodriguez-Prats J.L., Galal A., Ramzy M. Outcomes of microincision cataract surgery versus coaxial phacoemulsification. *Ophthalmology.* 2005; 112(11):1997-2003.
8. Aznabaev B.M. Ultrasound cataract surgery – phacoemulsification. Moscow: August Borg Publ.; 2005: 136 p. (In Russ.).
9. Malyugin B.E., Egorova E.V., Kopaeva V.G., Tolchinskaya A.I. Problems of surgical cataract treatment and intraocular aphakia correction by results of 20-year experience of Fyodorov Eye Microsurgery Complex. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2007; 1:10-16. (In Russ.).
10. Stashkevich S.V., Senchenko N.Y., Shanturova M.A., Alpatov S.A., Yakimov A.P., Shhuko A.G. Cataract phacoemulsification (10.000 operations experience). *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2003; 3:26-31. (In Russ.).
11. Linnik L.F., Kovrizhnykh N.A., Tyulyaev A.P., Makarov O.V. Improved anesthesia method for eye operations. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 1993; 2:42-49. (In Russ.).

12. Fichman R.A. Use of topical anesthesia alone in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1996; 22(5):612-614.
13. Fine I., Fichman R., Grabow H. Clear corneal cataract surgery and topical anesthesia. Thorofare: Slack Inc.; 1993: 101-104.
14. Alio J.L., Fine I.H. Minimizing incisions and maximizing outcomes in cataract surgery. New York: Springer Publ.; 2010: 319.
15. Тахчиди Х.П., Сахнов С.Н., Мясникова В.В., Галенко-Ярошевский П.А. Анестезия в офтальмологии. Москва: Медицинское информационное агентство; 2007: 552.
16. Erie J. Acquired Brown's syndrome after peribulbar anesthesia (letter). *Am J Ophthalmol.* 1990; 109:349-350.
17. Hersch M., Baer G., Dieckert J. Optic nerve enlargement and central retinal artery occlusion secondary to retrobulbar anaesthesia. *Ann Ophthalmol.* 1989; 21:195-197.
18. Jindra L. Blidness following retrobulbar anesthesia for astigmatic keratotomy. *Ophthalmic Surg.* 1989; 20:433-435.
19. Выленгала Э., Юревич А., Тарнавска Д., Донцов А., Билиньска Б., Янковский А. Субъективная оценка методов эпibuльбарной и ретробульбарной анестезии при факоэмульсификации катаракты. *Вестник офтальмологии.* 2005; 1:16-18.
20. Логай И.М., Павлович Р.Н. Возможные осложнения при парабuльбарных инъекциях. *Офтальмологический журнал.* 1992; 4:252-253.
21. Ahn J., Stanley J. Subarachnoid injection as a complication of retrobulbar anesthesia. *Am J Ophthalmol.* 1987; 103:225-230.
22. Brod R. Transient central retinal artery occlusion and contralateral amaurosis after retrobulbar anesthetic injection. *Ophthalmic Surg.* 1989; 20:643-646.
23. Duker J., Belmont J., Benson W. Inadvertent globe perforation during retrobulbar and peribulbar anesthesia. Patient characteristics, surgical management, and visual outcome. *Ophthalmology.* 1991; 98:519-526.
24. Guise P.A. Sub-Tenon anesthesia: a prospective study of 6000 blocks. *Anesthesiology.* 2003; 98(4):964-968.
25. Kumar C.M., Dodds C. Evaluation of the Greenbaum sub-Tenon's block. *Br J Anaesth.* 2001; 87(4):631-633.
26. Першин К.Б. Занимательная факоэмульсификация. Записки катарактального хирурга. Москва: Борея Арт.; 2007: 133.
27. Акира Момозе, Кейко Момозе, Ксиа Ксяо-Хонг, Райеш Кумар Шарма. Внутрикамерная анестезия: новый метод анестезии при внутриглазной операции. *Офтальмохирургия.* 1998; 1:47-54.
28. Garcia A., Loureiro F., Limao A., Sampaio A., Iiharco J. Preservative-free lidocaine 1% anterior chamber irrigation as an adjunct to topical anesthesia. *J Cataract Refract Surg.* 1998; 24:403-406.
29. Каттерал У., Мэки К. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману: Пер. с англ. Под общей редакцией А.Г. Гилмана. Практика; 2006: 291-306.
30. Чухраев А.М., Сахнов С.Н., Мясникова В.В. Анестезия и периоперационное ведение в офтальмологии. Москва: Практическая медицина; 2018: 480.
12. Fichman R.A. Use of topical anesthesia alone in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1996; 22(5):612-614.
13. Fine I., Fichman R., Grabow H. Clear corneal cataract surgery and topical anesthesia. Thorofare: Slack Inc.; 1993: 101-104.
14. Alio J.L., Fine I.H. Minimizing incisions and maximizing outcomes in cataract surgery. New York: Springer Publ.; 2010: 319.
15. Takhchidi KH.P., Sakhnov S.N., Myasnikova V.V., Galenko-YArosheskij P.A. Anesthesia in ophthalmology. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo Publ.; 2007: 552 p. (In Russ.).
16. Erie J. Acquired Brown's syndrome after peribulbar anesthesia (letter). *Am J Ophthalmol.* 1990; 109:349-350.
17. Hersch M., Baer G., Dieckert J. Optic nerve enlargement and central retinal artery occlusion secondary to retrobulbar anaesthesia. *Ann Ophthalmol.* 1989; 21:195-197.
18. Jindra L. Blidness following retrobulbar anesthesia for astigmatic keratotomy. *Ophthalmic Surg.* 1989; 20:433-435.
19. Vylengala E., Yurevich A., Tarnavska D., Dontsov A., Bilin'ska B., Yankovskij A. A subjective evaluation of epibulbar and retrobulbar anesthesia in cataract phacoemulsification. *Vestn oftalmol.* 2005; 1: 16-18. (In Russ.).
20. Logaj I.M., Pavlovich R.N. Possible complications of parabolbar injections. *Oftal'mologicheskij zhurnal.* 1992; 4:252-253. (In Russ.).
21. Ahn J., Stanley J. Subarachnoid injection as a complication of retrobulbar anesthesia. *Am J Ophthalmol.* 1987; 103:225-230.
22. Brod R. Transient central retinal artery occlusion and contralateral amaurosis after retrobulbar anesthetic injection. *Ophthalmic Surg.* 1989; 20:643-646.
23. Duker J., Belmont J., Benson W. Inadvertent globe perforation during retrobulbar and peribulbar anesthesia. Patient characteristics, surgical management, and visual outcome. *Ophthalmology.* 1991; 98:519-526.
24. Guise P.A. Sub-Tenon anesthesia: a prospective study of 6000 blocks. *Anesthesiology.* 2003; 98(4):964-968.
25. Kumar C.M., Dodds C. Evaluation of the Greenbaum sub-Tenon's block. *Br J Anaesth.* 2001; 87(4):631-633.
26. Pershin K.B. An entertaining phacoemulsification: notes of cataract surgeon. Moscow: Borey Art Publ.; 2007: 133 p. (In Russ.).
27. Akira Momoze, Keiko Momoze, Xia Xyao-Hong, Rajesh Kumar Sharma. Intracameral anesthesia: a new anesthesia method for ophthalmic operations. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 1998; 1:47-54. (In Russ.).
28. Garcia A., Loureiro F., Limao A., Sampaio A., Iiharco J. Preservative-free lidocaine 1% anterior chamber irrigation as an adjunct to topical anesthesia. *J Cataract Refract Surg.* 1998; 24:403-406.
29. Katteral U., Mehki K. Clinical pharmacology by Goodman and Gilman. Translation edited by A.G. Gilman. Moscow: Praktika Publ.; 2006: 291-306. (In Russ.).
30. Chukhraev A.M., Sakhnov S.N., Myasnikova V.V. Anesthesia and perioperational management in ophthalmology. Moscow: Practical Medicine Publ.; 2018: 480 p. (In Russ.).

Поступила / Received / 23.12.2018

Динамическая термография кожи лица при глаукоме. Техника проведения и прикладной потенциал

Аветисов С.Э., академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель, заведующий кафедрой глазных болезней¹;

Новиков И.А., с.н.с. лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии¹;

Петров С.Ю., д.м.н., в.н.с. отдела глаукомы¹;

Борисенко Т.Е., консультант по медицинской статистике¹;

Рейн Е.С., аспирант¹;

Мураховская Ю.К., студент².

¹ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А,Б;

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Аветисов С.Э., Новиков И.А., Петров С.Ю., Борисенко Т.Е., Рейн Е.С., Мураховская Ю.К. Динамическая термография кожи лица при глаукоме. Техника проведения и прикладной потенциал. Национальный журнал глаукома. 2019;18(1):19-26.

Резюме

ЦЕЛЬ. Разработать высокочувствительный метод проведения локальных динамических термографических измерений на поверхности кожи лица и оценить связь получаемых температурных параметров с текущими индикаторами тяжести течения глаукомы.

МЕТОДЫ. В настоящее исследование были включены 69 пациентов с глаукомой (138 глаз) и 52 условно здоровых добровольца (104 глаза). Всем пациентам по разработанному нами алгоритму выполнялась динамическая инфракрасная термография в специальном помещении, где поддерживались оптимальные условия внешней среды. Испытуемым прикладывали аппликатор для холодной пробы к области проекции нижнего края скуловой кости на 20 с, затем получали термографические изображения данной области на протяжении 5 мин с интервалом 20 с. На основании полученных данных в каждом случае была построена кривая восстановления температуры. Суммарное отклонение этих кривых от условной «идеальной» кривой восстановления температуры составило показатель $\Sigma\Delta T$ — интегральную разницу температур.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средняя интегральная разница температур у пациентов с глаукомой составила $8,32 \pm 4,65^\circ$, у контрольной группы — $6,09 \pm 3,54^\circ$. Различия между группами были статистически достоверными ($p < 0,05$). Кроме того, статистически достоверная корреляция была получена между стадией глаукомного процесса и показателем $\Sigma\Delta T$: показатель уменьшался с увеличением стадии глаукомы. Медикаментозная терапия, как и ее отсутствие, также оказывала влияние на показатель $\Sigma\Delta T$. Применение аналогов простагландинов, β -блокаторов, ингибиторов карбоангидразы приводило к увеличению $\Sigma\Delta T$ до уровня, соответствующего более низкой стадии глаукомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Данные настоящего исследования могут свидетельствовать о том, что экстраокулярная динамическая термография поверхности кожи лица может являться достоверным методом определения изменений капиллярного русла, характерных для патологического процесса при глаукоме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, инфракрасная термография, диагностика, функциональная диагностика, холоддовая проба, капиллярное кровообращение.

Для контактов:

Рейн Елена Сергеевна, e-mail: elenaostapenko19@mail.ru

ENGLISH

Dynamic facial skin thermography in glaucoma. Technique and practical application

AVETISOV S.E., academician of RAS, Med.Sc.D., Professor, Scientific Director, Head of Ophthalmologic Department of Sechenov university¹;

NOVIKOV I.A., Senior research associate of the Laboratory of Fundamental Research in Ophthalmology¹;

PETROV S.YU., Med.Sc.D., Leading research associate of Glaucoma Department¹;

BORISENKO T.E., medical statistics consultant¹;

REIN E.S., postgraduate¹;

MURAKHOVSKAYA YU.K., student².

¹Research Institute of Eye Diseases, 11 A,B Rossolimo St., Moscow, Russian Federation, 119021;

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation named after I.M. Sechenov (Sechenov University), 8-2 Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Avetisov S.E., Novikov I.A., Petrov S.Yu., Borisenko T.E., Rein E.S., Murakhovskaya Yu.K. Dynamic facial skin thermography in glaucoma. Technique and practical application. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(1):19-26.

Abstract

AIM: To develop a high-sensitivity method of localized dynamic thermographic evaluation of the face skin surface and to assess the correlation between thermal parameters and current indicators of glaucoma-associated damage.

METHODS: 69 glaucoma patients (138 eyes) and 52 healthy volunteers (104 eyes) were enlisted in the study. All subjects underwent dynamic infrared thermography following an algorithm developed by our research group and conducted in a special room with optimal parameters of the environment. Cold test applicator was applied to the area of the inferior margin of the zygomatic bone for 20 s, then infrared images of this area were captured every 20 s for the following 5 min. Temperature recovery curve for all patients was plotted based on the acquired data. The sum of received curves' deviations from a theoretical "ideal" temperature recovery curve constituted the cumulative temperature difference coefficient — $\Sigma\Delta T$.

RESULTS: Mean cumulative temperature difference $8.32 \pm 4.65^\circ$ for glaucoma patients and $6.09 \pm 3.54^\circ$ for healthy volunteers. Difference between groups was statistically significant ($p < 0.05$). A statistically significant correlation was also observed between glaucoma stage and $\Sigma\Delta T$: its value decreased with glaucoma progression. Additionally, topical antiglaucoma therapy, as well as its absence, influenced $\Sigma\Delta T$. Use of prostaglandin analogs, beta-adrenergic blockers, carbonic anhydrase inhibitors caused the increase of $\Sigma\Delta T$ to a level corresponding to an earlier glaucoma stage.

CONCLUSION: Data acquired in this study indicate that extraocular dynamic thermography of facial skin surface may be a reliable method of evaluating pathologic microvascular changes characteristic to glaucoma.

KEYWORDS: glaucoma, infrared thermography, diagnostics, functional diagnostics, cold test, capillary blood circulation.

Глаукома является многофакторным заболеванием. Безусловно, повышенное внутриглазное давление (ВГД) является основным фактором риска в развитии заболевания. Однако в настоящее время предполагается наличие и ряда других факторов, в том числе сосудистого, влияющих на возникновение и прогрессирование заболевания. Изменения в статусе и функциях локальной сосудистой сети изучались рядом авторов.

М. Emre [1] при помощи цветной доплерографии измерил параметры кровотока пациентов с диагнозом «глаукома». Авторы пришли к выводу, что изменения глазного кровотока прежде всего начинаются с изменения системного кровотока.

Известно, что нарушение кровотока головки зрительного нерва ведет к прогрессированию глаукомы. В своем исследовании G. Fuchsjaeger-Mayrl et al. [2] при помощи сканирующей лазерной доплеровской

флоуметрии измеряли кровоток нейроретинального пояса с височной стороны, а также кровоток диска зрительного нерва (ДЗН) у пациентов с глаукомой и здоровых людей. Все показатели окулярной гемодинамики были значительно ниже в группе с глаукомой по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у пациентов с глаукомой наблюдалась более значительная положительная корреляция между показателями флоуметрии и средним артериальным давлением, чем в контрольной группе.

D.C. Broadway [3] изучал связь сосудистых нарушений с патогенезом глаукомы. Авторы пришли к выводу, что вазоспазм и сердечно-сосудистые нарушения могут являться факторами риска развития глаукомы как при нормальном, так и повышенном уровне ВГД. При этом авторы подчеркнули, что лазерная доплеровская флоуметрия не является достаточно объективным методом исследования, так как предоставляет меньше информации о состоянии сосудов пациента, чем простое выяснение, не страдает ли пациент онемением конечностей.

Изменения в ретробульбарной гемодинамике, выявленные при помощи цветовой доплерографии у пациентов с глаукомой, коррелируют с прогрессированием заболевания и одновременно могут влиять на температуру глазной поверхности. K. Gugleta [4] обнаружил, что показатели температуры глазной поверхности коррелируют с нарушением ретробульбарной гемодинамики у пациентов с глаукомой. Влияние состояния ретробульбарной гемодинамики на температуру глазной поверхности также подтверждается исследованием P.B. Morgan [5], в котором автор выявил корреляцию между степенью стеноза сонных артерий с температурой глазной поверхности.

Таким образом, термография может быть подходящим методом для подтверждения роли сосудистого фактора в развитии патологического процесса. Вместе с этим можно отметить низкую статистическую достоверность связи кровотока и температуры глазной поверхности, полученную в большинстве работ.

Как известно, сосудистые нарушения при ПОУГ могут быть исследованы при помощи холодовой пробы. F.K. Horn [6] изучил вызванные зрительные потенциалы при холодовой пробе у пациентов с глаукомой и здоровых лиц. В исследование были включены здоровые люди, пациенты с глаукомой «высокого» давления и глаукомой «нормального» давления с выраженным вазоспазмом. Холодовая проба выполнялась опусканием руки в холодную воду от 3° до 5°C. Исследование проводили до холодовой пробы, через 2 и 4 минуты после начала холодовой пробы. В группе с вазоспазмом и глаукомой было значительное сокращение амплитуды ЗВП во время холодовой пробы. Другая группа не показала значительного сокращения амплитуды после холодовой пробы. Временной пик был значительно уменьшен

у пациентов без глаукомы, однако ни у одной группы не было выявлено значительного изменения временного пика. Авторы предположили, что полученные данные отражают сосудистую дисрегуляцию у пациентов с вазоспазмом.

P. Bouvier [7] применял холодовую провокационную пробу у пациентов с окулярным вазоспазмом. Окулярный вазоспазм авторы характеризовали наличием дефекта поля зрения, которое исследовали в режиме Statpac 24-2 на автопериметре Humphrey. Исследование проводили в покое и два раза после провокационной пробы. У 2 пациентов из 8 наблюдался вазоспазм, регрессировавший после применения 10 мг нифедипина. Авторы предполагают, что у этих пациентов будет больший риск развития нормотензивной глаукомы.

Мы полагаем, что низкая достоверность связана с системной погрешностью измерения, определяющейся тем, что между точкой измерения температуры, т. е. глазной поверхностью, и теплоподводящей сосудистой сетью теплоперенос осуществляется опосредованно через гетерогенные структуры глазного яблока. Кроме того, одномоментная термография может иметь низкую достоверность из-за влияния на температуру поверхности человеческого тела большого количества факторов, таких как температура окружающей среды.

Отчасти эта ситуация была связана с отсутствием правильного технологического подхода и, как следствие — с низкой чувствительностью классической термографии кожи для оценки активного компонента тепломассопереноса в ее структуре. На наш взгляд, радикальное повышение чувствительности термографии, позволяющее оценить состояние глобальной капиллярной сети, может основываться на методике нагрузочной термической пробы и последующей динамической термографии.

Цель — разработать высокочувствительный метод проведения локальных динамических термографических измерений на поверхности кожи лица и оценить связь получаемых температурных параметров с текущими индикаторами тяжести течения глаукомы.

Материалы и методы

Группа пациентов с глаукомой

В основную группу вошли 69 пациентов (138 глаз), из них 49 женщин и 20 мужчин, с диагнозом «первичная открытоугольная глаукома» различных стадий и компенсированным уровнем ВГД. Медианный возраст пациентов составил 71 год (от 38 до 85 лет). Критериями исключения являлись: выраженная асимметрия глаукомного процесса по стадиям заболевания на парных глазах, вторичная, закрытоугольная и узкоугольная глаукома. Данные о текущем и предшествующем гипотензивном режиме фиксировались согласно медицинской документации.

Группа условно здоровых лиц

Группу контроля составили условно здоровые добровольцы. В нее вошли 52 человека (104 глаза) в возрасте от 21 до 89 лет, из них 16 мужчин и 36 женщин. Информацию о сопутствующих диагнозах фиксировали согласно медицинской документации. Критериями исключения служили заболевания сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, ревматические пороки сердца, а также сахарный диабет I и II типа.

В предыдущем исследовании нам удалось подтвердить необходимость минимизирования помех внешних короткопериодических колебаний температуры и предотвращения переотражения сигнала от исследуемой поверхности на внешнюю среду и обратно, а также необходимость адаптации пациента к исследованию. Для этого мы использовали специальное помещение и дополнительную изотермическую камеру.

Помещение для термографических исследований (рис. 1(1))

Ламинарные дюзы приточной установки с электрическим калорифером «Breezart 1000 lux» (ООО «Бризарт», РФ) обеспечивали приток воздуха в помещение (рис. 1(4)), а отток производился из нижней точки вытяжной системой ВР-86-77-2,5 (ООО «Завод «Муссон», РФ). Термозадатчик приточной установки обеспечивал постоянную температуру $24 \pm 0,25^\circ\text{C}$. Измерения проводились при атмосферном давлении, равном 746 ± 10 мм рт.ст.

Изотермическая камера (рис. 1(2))

Была построена дополнительная изотермическая камера, покрытая изнутри термопоглощающим материалом с углеродным красителем для исключения рефлекса в тепловом диапазоне от окружающих объектов на поверхности кожи. Размер камеры $50 \times 50 \times 190$ см.

Аппликатор для дозированной локальной холодовой нагрузки

Локальную холодовую пробу осуществляли при помощи оригинального аппликатора, представляющего из себя полимерный цилиндрический полый корпус, один из торцов которого герметично закрыт алюминиевой пластиной диаметром 12,5 мм (рис. 2). Рабочим телом, обеспечивающим постоянство температуры поверхности аппликатора, служила деионизированная вода (эндотермический фазовый переход в 0°C) в объеме 2 мл. Эффективную теплопередачу от алюминиевой пластины (рабочая поверхность аппликатора) к рабочему телу обеспечивал алюминиевый сердечник. Перед проведением теста аппликатор охлаждали до температуры -18°C , а затем под контролем термографа нагревали до достижения температуры

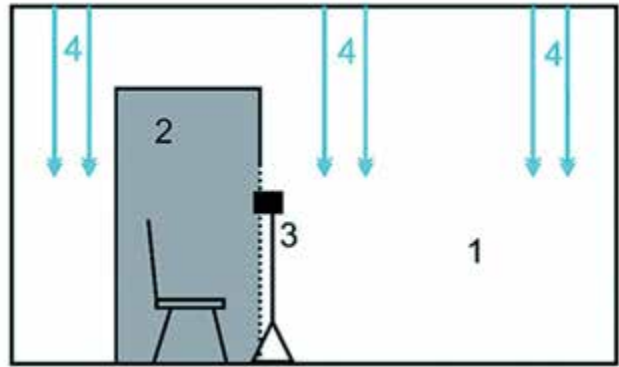


Рис. 1. Схема изотермической камеры и помещения для исследования (объяснения в тексте)

Fig. 1. Isothermic chamber and study area layout (explanations in the text)

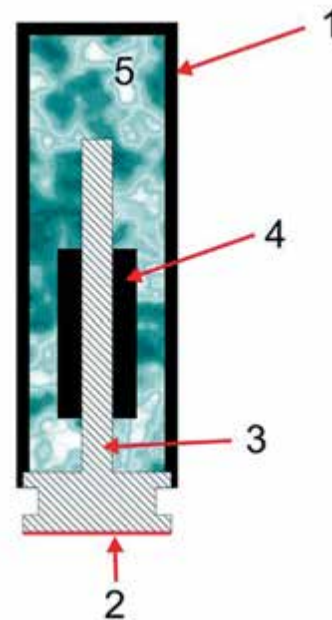


Рис. 2. Схема аппликатора для холодной пробы: 1 — полимерный цилиндрический полый корпус; 2 — алюминиевая пластина диаметром 12,5 мм; 3 — алюминиевый сердечник; 4 — муфта из серебра (Ag 99,9%); 5 — рабочее тело (деионизированная вода объемом 2 мл)

Fig. 2. Cold test applicator design (1 — polymer cylindric body; 2 — working surface of the applicator (12,5 mm aluminum plate); 3 — aluminum core; 4 — silver coupling mounted on the aluminum core; 5 — working medium (2 ml deionized water))

поверхности 0°C . «Рывок» температуры в момент приложения, связанный с ограниченной скоростью теплопередачи в воде, в значительной степени удалось скомпенсировать плотно насаженной на сердечник муфтой из серебра (Ag 99,9%).

Термограф

В настоящем исследовании использовали тепловизор Testo 875 (Testo SE & Co. KGaA, Германия). Качество изображения: матрица 160×120 пикселей, с разрешением термограммы 320×240 . Исследование

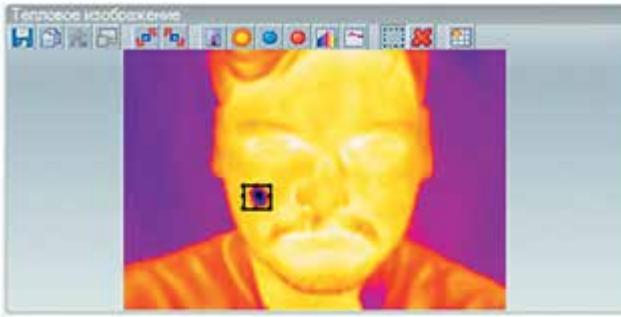


Рис. 3. Локализация участка выполнения исследования
Fig. 3. Study area localization

проводилось с использованием динамической температурной шкалы с автоматическим распознаванием горячей/холодной точки. Температурное разрешение 0,1°C.

Адаптация к исследованию

Прием вазоактивных препаратов исключали за 24 часа до исследования, а в день проведения испытываемым запрещали употребление кофе, чая, а также курение. Перемещение человека в комнату, оборудованную для термографии, осуществлялось в таком режиме, чтобы испытуемый избегал заметных нагрузок на сердечно-сосудистую систему, согласно его возрасту и соматическому состоянию. Учитывая незначительную разницу температур между условиями термостатированной комнаты для термографических исследований и прочими помещениями института, рациональное время адаптации составило 15 минут. Выбор времени адаптации был произведен исходя из стабилизации температуры после 10-12-й минуты при наблюдении пассивной модели на основе блока свиной ткани, перемещаемой из произвольного помещения в комнату для термографических исследований.

Протокол получения данных

При исследовании температуры тепловизор устанавливали горизонтально на штативе на высоте 110 см от пола непосредственно на входе в изотермическую камеру (рис. 1(3)). Выполняли исходный снимок, затем на кожу в области проекции нижнего края скуловой кости на 20 с прикладывали холодный аппликатор. После удаления аппликатора проводили фиксацию термографических изображений каждые 20 с в течение 5 минут. Сразу после этого выполняли аналогичные манипуляции с противоположной стороны.

Обработка данных

Полученные термограммы обрабатывали прилагаемой к термографу программой IR Soft версия 3.1 sr3, предназначенной для анализа изображений, для нахождения наименьшей температуры в охлажденной зоне (рис. 3-5).

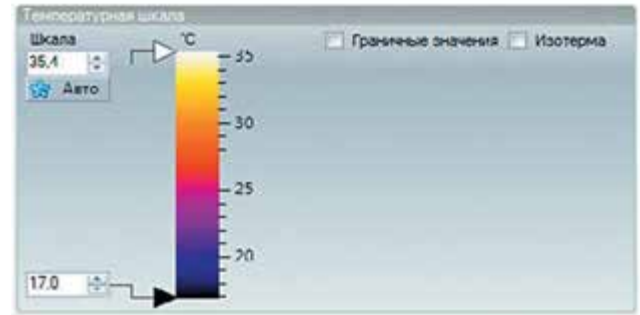


Рис. 4. Градуированная температурная цветовая шкала
Fig. 4. Graded temperature-color scale

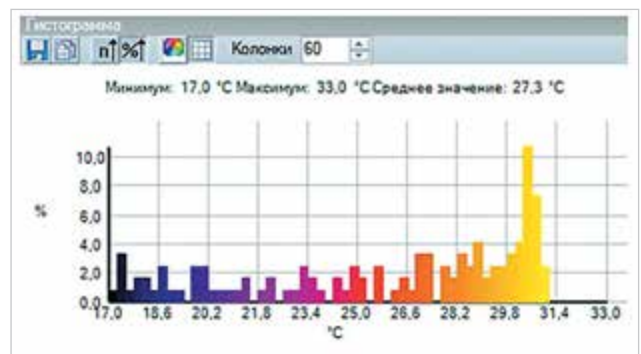


Рис. 5. Оценка минимальной температуры охлажденного участка поверхности кожи посредством программного обеспечения термографа
Fig. 5. Evaluation of the minimum temperature of the cooled skin surface area by means of thermograph software

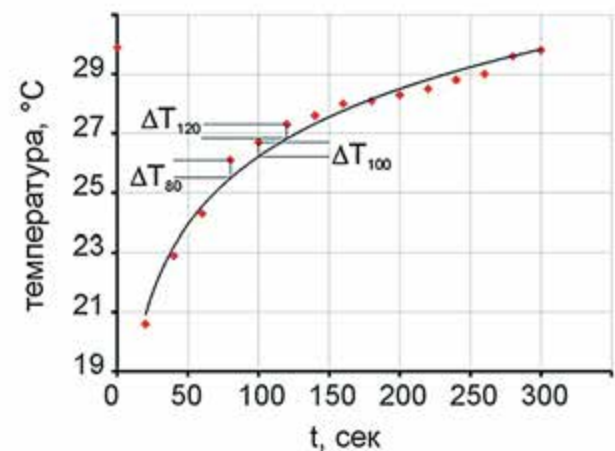


Рис. 6. Моментальные отклонения реального восстановления температуры поверхности от логарифмического тренда
Fig. 6. Instantaneous deviations of the actual surface temperature recovery from the logarithmic trend

После окончания обработки снимков на основании минимальной фиксируемой температуры в зоне контакта аппликатора были построены эмпирические графики восстановления температуры. Методом наименьших квадратов для каждого теста была реконструирована логарифмическая

функция восстановления температуры. Реальная температура и динамика, аппроксимированная по логарифмическому закону, позволили вычислить отклонение реальной температуры от «идеального» восстановления теплового баланса поверхности (рис. 6). Сумма этих отклонений составила показатель $\Sigma\Delta T$ — условно названный нами как «интегральная разница температур».

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась посредством программы IBM SPSS Statistics 21.

Учитывая характер распределения $\Sigma\Delta T$, для сравнения по этому показателю групп применяли непараметрические критерии обработки. Все полученные количественные данные представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Результаты и обсуждение

Для оценки различия термографических показателей между пациентами с диагнозом «глаукома» и условно здоровыми $\Sigma\Delta T$ вычислялась для правой орбитальной зоны каждого пациента в двух группах. Интегральная разница температур у пациентов основной группы статистически достоверно отличалась от показателей контрольной группы ($p < 0,05$). Средние значения $\Sigma\Delta T$ в двух группах представлены в табл. 1 и на рис. 7.

Для оценки разницы термографических показателей между пациентами с различными стадиями глаукомного процесса вычисляли средний показатель $\Sigma\Delta T$ для каждого пациента на основе $\Sigma\Delta T$ при исследовании правой и левой стороны. Среди 69 пациентов с глаукомой сравнение термографических показателей проводили с двух сторон и интегральную разницу температур по каждому пациенту рассчитывали как среднее арифметическое интегральной разницы с правого и левого глаза.

На основании полученных данных имелось статистически значимое различие между интегральной разницей температур в зависимости от стадии глаукомы (критерий Краскала - Уоллиса для независимых выборок равен 0,025). В табл. 2 приведены средние значения интегральной разницы температур по стадиям глаукомы пациентов и значения U-теста Манна - Уитни при попарном сравнении этого параметра на разных стадиях глаукомы. Сравнение III-IV и IV-IV стадий не приводится в связи с малочисленностью выборок.

Как видно на рис. 8, среднее значение интегральной разницы температур снижалось с увеличением стадии глаукомы.

Статистически значимые различия среднего значения интегральной разницы температур обнаружены между I-II и II-III стадиями глаукомы, а также между I-II и III-III стадиями.

Таблица 1. Интегральная разница температур ($\Sigma\Delta T$) у условно здоровых пациентов и пациентов с глаукомой

Table 1. Cumulative temperature difference ($\Sigma\Delta T$) in healthy individuals and in glaucoma patients

Группа Group	Количество пациентов Number of patients	$\Sigma\Delta T$, град.	p*
Условно здоровые Healthy volunteers	52	6,09 \pm 3,54	0,001
Пациенты с глаукомой Glaucoma patients	69	8,32 \pm 4,65	

Примечание: * — согласно критерию Манна - Уитни.

Note: * — Mann - Whitney U-test.

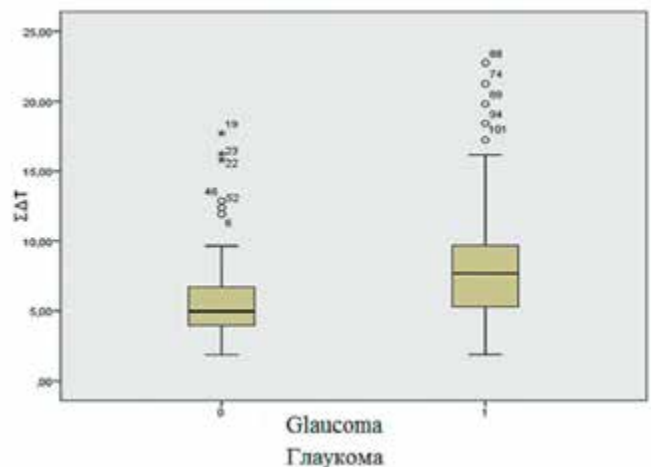


Рис. 7. Интегральная разница температур ($\Sigma\Delta T$) у условно здоровых пациентов и пациентов с глаукомой

Fig. 7. Cumulative temperature difference ($\Sigma\Delta T$) in healthy individuals and in glaucoma patients

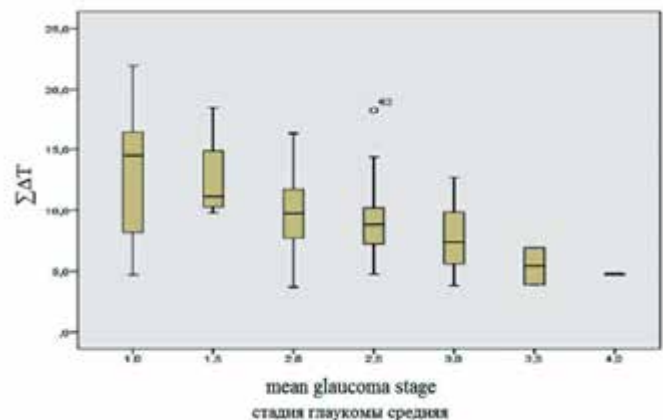


Рис. 8. Интегральная разница температур ($\Sigma\Delta T$) у пациентов с различными стадиями глаукомы

Fig. 8. Cumulative temperature difference ($\Sigma\Delta T$) in glaucoma stages

Таблица 2. Интегральная разница температур ($\Sigma\Delta T$) у пациентов с различными стадиями глаукомы
 Table 2. Cumulative temperature difference ($\Sigma\Delta T$) in glaucoma stages

Стадии глаукомы по 2-м глазам Mean glaucoma stage	Кол-во пациентов Number of patients	$\Sigma\Delta T$	P*				
			I-I	I-II	II-II	II-III	III-III
I-I	11	12,82±6,12	–	0,884	0,212	0,146	0,076
I-II	6	12,61±3,38	0,884	–	0,108	0,012	0,020
II-II	20	9,69±2,77	0,212	0,108	–	0,217	0,183
II-III	18	9,16±3,19	0,146	0,012	0,217	–	0,363
III-III	11	8,07±2,99	0,076	0,020	0,183	0,363	–
III-IV	2	5,44±2,12	–	–	–	–	–
IV-IV	1	4,78	–	–	–	–	–

Примечание: * — критерий Манна - Уитни. Note: * — Mann - Whitney U-test.

В нашем предыдущем исследовании пассивной модели массивного блока тканей свиньи мы предприняли попытку дать термографическую характеристику ткани, аналогичной покровной ткани человека, но лишенной активного теплообмена. Как видно из средних значений $\Sigma\Delta T$ (15,36±2,17°), пассивная модель отличается большим отклонением температурной кривой от гладкой логарифмической функции. Сложная кривая восстановления температуры при полном отсутствии возможности управления тепловыделением со стороны организма объясняется слоистой структурой покровных тканей. Действительно, каждый из слоев кожи и подкожная жировая клетчатка обладают достаточно контрастными свойствами для создания сложного пассивного теплового ответа при локальном охлаждении поверхности. У этих тканей отличаются и теплоемкость, и кинетические показатели кондуктивного теплообмена, что дает эффект запаздывания теплового фронта от разных слоев при восстановлении баланса температур. В такой ситуации наличие и активность капилляров будут сглаживать температурный ответ многократной структуры и уменьшать $\Sigma\Delta T$, «перемешивая» тепловой ответ оболочек при наблюдении и также позволяя им одновременно охлаждаться в момент приложения холодовой нагрузки к поверхности.

При сравнении $\Sigma\Delta T$ пассивной модели и пациентов с глаукомой обращает на себя внимание факт, что в среднем у пациентов с глаукомой $\Sigma\Delta T=8,32^\circ$, что существенно превышает значение, полученное нами у пациентов контрольной группы, но внутри группы значения распределяются следующим образом: при возникновении глаукомы $\Sigma\Delta T$ приближается к значениям пассивной модели, но с прогрессированием стадии $\Sigma\Delta T$ уменьшается. Значения $\Sigma\Delta T$ I и IV стадий глаукомы различаются в значительной степени, так же как и $\Sigma\Delta T$ группы условно здоровых и пациентов с I стадией глаукомы. В то же время $\Sigma\Delta T$ здорового человека отличается от показателя пассивной модели.

Таблица 3. Распределение $\Sigma\Delta T$ для категорий аналогов простагландинов и β -блокаторов
 Table 3. $\Sigma\Delta T$ values for prostaglandin analogues and beta-adrenergic blocker categories

Режим	Среднее значение Mean value	n	Стандартное отклонение Standard deviation
Нет / No	6,34	10	2,15
Да / Yes	9,83	52	3,19
Всего / Total	9,28	62	3,29

Вероятным объяснением обратной тенденции изменения теплового поведения кожи экстраокулярной области при переходе от низких стадий глаукомы к высоким может являться более агрессивное применение гипотензивных препаратов пациентами по мере усугубления глаукомного процесса. Воздействие препаратов на тканевом уровне, влияющем на теплопроводные свойства, было описано ранее.

В частности, Л.Л. Арутюнян [8] показала результаты исследования термомеханических показателей, которые свидетельствуют о зависимости уровня поперечной связанности коллагена склеры от возраста и стадии глаукомного процесса. Формирование избыточных сшивок, связанное со стадией ПОУГ, существенно более выражено, чем сшивание коллагеновых комплексов, вызванное естественным процессом старения. Развитие глаукомного поражения в относительно молодом возрасте (50-59 лет) характеризуется более высокой, чем у лиц с глаукомой старших возрастных групп, достоверной прямой корреляционной связью между уровнем сшивок и функционально-структурным состоянием глаукомного глаза, в первую очередь с периметрическим индексом MD и объемом нейроретинального пояса. При развитии глаукомы в более старшем возрасте глаукомные нарушения происходят на другом

Таблица 4. Различия распределения асимметрии $\Sigma\Delta T$ для категорий аналогов простагландинов и β -блокаторов

Table 4. Difference in $\Sigma\Delta T$ value asymmetry for prostaglandin analogue and beta-adrenergic blocker categories

Режим	Среднее значение Mean value	n	Стандартное отклонение Standard deviation
Нет / No	2,75	10	3,19
Да / Yes	5,23	52	3,48
Всего / Total	4,83	62	3,54

метаболическом фоне, при этом дополнительный рост поперечного сшивания коллагена склеры способствует повышению уровня ВГД ($R=0,68$, $p<0,05$). В результате назначения гипотензивной терапии аналогами простагландинов значение корнеально-го гистерезиса повысилось до $9,2\pm 0,7$ мм рт.ст., что достоверно выше исходных значений, составляющих $7,2\pm 0,4$ мм рт.ст. ($p=0,01$). Это подтверждает положительное воздействие аналогов простагландинов на биомеханические свойства корнеосклеральной оболочки глаукомного глаза. Данные изменения можно объяснить наличием изменений в биомеханических свойствах тканей. На основании упомянутых выше исследований и данных настоящего исследования можно предположить, что такие изменения затрагивают как сосудистые структуры глаза, так и других частей организма.

Применение аналогов простагландинов, β -блокаторов, ингибиторов карбоангидразы приводило к увеличению $\Sigma\Delta T$ до уровня, соответствующего более низкой стадии глаукомы.

Литература

- Emre M., Orgül S., Gugleta K., Flammer J. Ocular blood flow alteration in glaucoma is related to systemic vascular dysregulation. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88(5):662-666.
- Fuchsjaeger-Mayrl G., Wally B., Georgopoulos M., Rainer G. et al. Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45(3):834-839.
- Broadway D.C., Drance S.M. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol.* 1998; 82(8):862-870.
- Gugleta K., Orgül S., Flammer J. Is corneal temperature correlated with blood-flow velocity in the ophthalmic artery? *Curr Eye Res.* 1999; 19(6):496-501.
- Morgan P.B., Smyth J.V., Tullo A.B., Efron N. Ocular temperature in carotid artery stenosis. *Optom Vis Sci.* 1999; 76(12):850-854.
- Horn F.K., Michelson G., Schnitzler E., Mardin C.Y. et al. Visual evoked potentials of the blue-sensitive pathway under cold provocation in normals and glaucomas. *J Glaucoma.* 2006; 15(1):17-22.
- Bouvier P., Berrod J.P., Garniche J., Schmidt C. et al. Ocular vasospasm in cold provocation test and primary vascular acrosyndrome. *J Fr Ophtalmol.* 1995; 18(2):151-153.
- Арутюнян Л.Л. Взаимоотношения структурно-функциональных параметров и уровня поперечной связанности коллагена склеры глаукомных глаз. *Национальный журнал глаукома.* 2015; 14(4):5-12.
- Fuchsjaeger-Mayrl G., Georgopoulos M., Hommer A., Weigert G. et al. Effect of dorzolamide and timolol on ocular pressure: blood flow relationship in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(3):1289-1296. doi: 10.1167/iov.09-3827

Таблица 5. Распределение $\Sigma\Delta T$ для пациентов, применявших ингибиторы карбоангидразы и не применявших эти препараты

Table 5. $\Sigma\Delta T$ values for patients who used carbonic anhydrase inhibitors and those who did not use this medication

Режим	Среднее значение Mean value	n	Стандартное отклонение Standard deviation
Нет / No	8,83	46	2,62
Да / Yes	11,62	11	4,54
Всего / Total	9,37	57	3,23

G. Fuchsjaeger-Mayrl et al. [9] изучили эффект дорзоламида и тимолола на глазное давление и выявили, что применение данных препаратов улучшает показатели окулярной гемодинамики по данным лазерной доплеровской флоуметрии.

При изучении влияния гипотензивного медикаментозного режима нами была выявлена корреляция между использованием аналогов простагландинов и β -блокаторов и $\Sigma\Delta T$. Применение любой из этих двух групп препаратов, как и их совместное использование, увеличивало $\Sigma\Delta T$ (табл. 3).

При применении этих групп препаратов увеличивается значение асимметрии $\Sigma\Delta T$ в группе. Различия распределения асимметрии в этих группах статистически значимы (табл. 4).

При сравнении каждого препарата по отдельности ингибиторы карбоангидразы при применении увеличивают показатель $\Sigma\Delta T$ (табл. 5).

В группе пациентов с глаукомой распределение $\Sigma\Delta T$ статистически незначимо различалось по сумме проведенных операций на обоих глазах.

References

- Emre M., Orgül S., Gugleta K., Flammer J. Ocular blood flow alteration in glaucoma is related to systemic vascular dysregulation. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88(5):662-666.
- Fuchsjaeger-Mayrl G., Wally B., Georgopoulos M., Rainer G. et al. Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45(3):834-839.
- Broadway D.C., Drance S.M. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol.* 1998; 82(8):862-870.
- Gugleta K., Orgül S., Flammer J. Is corneal temperature correlated with blood-flow velocity in the ophthalmic artery? *Curr Eye Res.* 1999; 19(6):496-501.
- Morgan P.B., Smyth J.V., Tullo A.B., Efron N. Ocular temperature in carotid artery stenosis. *Optom Vis Sci.* 1999; 76(12):850-854.
- Horn F.K., Michelson G., Schnitzler E., Mardin C.Y. et al. Visual evoked potentials of the blue-sensitive pathway under cold provocation in normals and glaucomas. *J Glaucoma.* 2006; 15(1):17-22.
- Bouvier P., Berrod J.P., Garniche J., Schmidt C. et al. Ocular vasospasm in cold provocation test and primary vascular acrosyndrome. *J Fr Ophtalmol.* 1995; 18(2):151-153.
- Arutyunyan L.L. The relationship between structural functional parameters and scleral collagen cross-linking level in glaucoma eyes. *Natsionalniy zhurnal glaucoma.* 2015; 14(4):5-12. (In Russ.).
- Fuchsjaeger-Mayrl G., Georgopoulos M., Hommer A., Weigert G. et al. Effect of dorzolamide and timolol on ocular pressure: blood flow relationship in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(3):1289-1296. doi: 10.1167/iov.09-3827

Поступила / Received / 30.01.2019

Варианты выбора и эффективность медикаментозных препаратов при травматической внутриглазной гипертензии и глаукоме

Дроздова Е.А., д.м.н., доцент, профессор кафедры глазных болезней¹;
МАРАЧЕВА Н.М., д.м.н., заведующая офтальмологическим отделением²;
МИНИБАЕВА Р.М., врач-офтальмолог².

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра глазных болезней, 454092, Российская Федерация, Челябинск, ул. Воровского, 64;

²ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3», 454021, Российская Федерация, Челябинск, пр. Победы, д. 287.

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

Для цитирования: Дроздова Е.А., Марачева Н.М., Минибаева Р.М. Варианты выбора и эффективность медикаментозных препаратов при травматической внутриглазной гипертензии и глаукоме. Национальный журнал глаукома. 2019; 18(1):27-32.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить клиническую эффективность применения антигипертензивных препаратов в лечении посттравматической внутриглазной гипертензии и глаукомы.

МЕТОДЫ. Ретроспективное исследование выполнено в ОКБ № 3 г. Челябинска. Посттравматическая внутриглазная гипертензия выявлена у 76 пациентов: 65 (85,5%) мужчин и 11 (14,5%) женщин, средний возраст пациентов составил 49±12,7 года. Контузия глазного яблока тяжелой степени имела место у 55 (72,3%) пациентов, прободное ранение роговицы и корнеосклеральной области — у 21 (27,7%). Из гипотензивных препаратов назначались: тимолол 0,5%, бринзоламид 1%, фиксированная комбинация: бринзоламид 1% + тимолол 0,5%, ацетазоламид системно 250 мг внутрь 2-3 раза в день курсом 3-5 дней. При оценке эффективности лечения оценивалась динамика внутриглазного давления (ВГД) и зрительных функций.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Исходный уровень ВГД составил 25-43 мм рт.ст. Медикаментозное снижение ВГД было достигнуто у 56% пациентов, при этом в большем проценте случаев при назначении фиксированной комбинации бринзоламид 1% + тимолол 0,5%, либо при сочетании

её с системным приемом ацетазоламида внутрь (68%). При применении бринзоламида 1% ВГД снизилось на 6,07%, фиксированной комбинации бринзоламида 1% с тимололом 0,5% — на 7,67%. При комбинации бринзоламида с бета-блокаторами и системными ингибиторами карбоангидразы — на 16,78%. При недостаточной эффективности консервативной терапии 39 (51%) пациентам выполнены различные хирургические вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Повышение ВГД в результате травмы глазного яблока может иметь транзиторный характер и купироваться назначением консервативной терапии либо её комбинации с различными видами хирургического вмешательства.

Наиболее значимое снижение ВГД при посттравматической гипертензии и глаукоме достигается при использовании фиксированной комбинации бринзоламид 1% + тимолол 0,5% в сочетании с системными ингибиторами карбоангидразы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внутриглазная гипертензия, травматическая глаукома, ингибиторы карбоангидразы, бета-адреноблокаторы.

Для контактов:

Дроздова Елена Александровна, e-mail: dhelena2006@yandex.ru

ENGLISH

The choice and efficacy of the drugs for traumatic intraocular hypertension and glaucoma

DROZDOVA E.A., Med.Sc.D., Professor of the Ophthalmology Department¹;

MARACHEVA N.M., Med.Sc.D., Head of the Ophthalmology Department²;

MINIBAYEVA R.M., ophthalmologist².

¹South Ural State Medical University, 64 Vorovskogo str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092;

²Regional Clinical Hospital N 3, 287 Pobedy av., Chelyabinsk, Russian Federation; 454021.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Drozdova E.A., Maracheva N.M., Minibayeva R.M. The choice and efficacy of the drugs for traumatic intraocular hypertension and glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(1):27-32.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the clinical efficacy of antihypertensive drugs in the treatment of posttraumatic hypertension and glaucoma.

METHODS: The retrospective study was carried out in Regional Clinical Hospital N 3 in Chelyabinsk. Posttraumatic eye hypertension was detected in 76 patients: 65 (85.5%) men and 11 (14.5%) women, the average age was 49±12.7 years. Blunt trauma of the eye globe occurred in 55 (72.3%) patients, open globe injuries were registered in 21 (27.7%). Patients were prescribed with eye drops: timolol 0.5%, brinzolamide 1%, fixed combination: brinzolamide 1% + timolol 0.5% and systemic acetazolamide 250 mg orally 2-3 times daily for the course of 3-5 days. The changes of intraocular pressure (IOP) and visual functions were evaluated in assessing the effectiveness of treatment.

RESULTS: Baseline IOP level was 25-43 mm Hg. Medical reduction of IOP was achieved in 56% of patients, mostly after the administration of a brinzolamide 1% + timolol 0.5%

fixed combination, or when combined with acetazolamide orally (68%).

The IOP decreased in 6.07% patients after brinzolamide 1% administration, in 7.67% patients after a fixed combination of brinzolamide 1% with thymolol 0.5% and 16.78% patients after brinzolamide in combination with beta-blockers and systemic carbonic anhydrase inhibitors. In case of insufficient effectiveness of conservative therapy — 39 (51%) patients underwent various surgical procedures.

CONCLUSION: IOP increase after an eye globe injury may have a transient nature and may be controlled by conservative therapy or its combination with various types of eye surgery. The most statistically significant decrease of IOP in post-traumatic hypertension and glaucoma can be achieved using a brinzolamide 1% + timolol 0.5% fixed combination simultaneously with systemic carbonic anhydrase inhibitors.

KEYWORDS: intraocular hypertension, traumatic glaucoma, carbonic anhydrase inhibitors, beta-blockers.

Повышение внутриглазного давления (ВГД) встречается у 27,2-32,4% пациентов с травмой органа зрения [1]. Наиболее часто внутриглазная гипертензия встречается при тупой травме глазного яблока при увеличении объема внутриглазной жидкости за счет излившейся крови (гифема, гемофтальм), блокирования путей циркуляции и оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) при дислокации хрусталика и травматическом повреждении структур угла передней камеры [2-4]. При открытой травме глаза гипертензия может развиваться после хирургической обработки раны в различные сроки, преимущественно при локализации проникающей раны в зоне роговицы или лимба, размере раны более 6 мм [5]. Повышение ВГД может достигать значительных цифр

и быстро приводить к развитию глаукомной нейропатии, вплоть до полной потери зрительных функций. Частота развития травматической глаукомы в 70-е годы 20 века достигала 61,4% случаев и была одной из основных причин слепоты и инвалидности [2]. В настоящее время значительно возросли возможности микрохирургической обработки ранений глазного яблока и хирургии последствий травмы, а также увеличился арсенал антиглаукомных медикаментозных средств. Однако и в настоящее время проблема травматической внутриглазной гипертензии и глаукомы остается высоко актуальной, частота её составляет 7,1-11,0% [1].

Назначение медикаментозной терапии является неотъемлемой частью лечения внутриглазной гипертензии и имеет важное значение и как само-

стоятельный вид лечения, и в период подготовки к хирургии. При выборе консервативных средств наиболее значимым является снижение продукции ВГЖ, поскольку улучшение оттока при блокировании угла кровью, рубцовыми изменениями, а также при нарушении анатомических соотношений в структурах (реcessия угла) представляет особые трудности и практически не достижимо [2, 3, 6]. С другой стороны, назначение М-холиномиметиков и аналогов простагландинов в раннем периоде травмы может способствовать усилению кровотечения из сосудов радужки и цилиарного тела, усиливать экссудативно-воспалительную реакцию. В то же время повышение ВГД вследствие дислокации хрусталика часто имеет транзиторный характер и купируется при своевременном хирургическом вмешательстве. Однако и в этом случае необходимо предварительное максимально возможное снижение ВГД.

Цель настоящего исследования — оценить клиническую эффективность применения антигипертензивных препаратов в лечении посттравматической гипертензии и глаукомы.

Материалы и методы

Исследование выполнено на клинической базе кафедры глазных болезней ЮУГМУ в консультативном офтальмо-травматологическом кабинете ГБУЗ областной клинической больницы № 3 г. Челябинска. Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации за 2015-2017 гг. Посттравматическая гипертензия выявлена у 76 пациентов: 65 (85,5%) мужчин и 11 (14,5%) женщин, средний возраст пациентов составил $49 \pm 12,7$ года. Контузия глазного яблока тяжелой степени имела место у 55 (72,3%) пациентов, прободное ранение роговицы и корнеосклеральной области — у 21 (27,7%). Все пациенты первоначально получили лечение в офтальмо-травматологическом отделении (ОКБ № 3), включая первичную хирургическую обработку открытой раны глаза и стандартное медикаментозное лечение, включающее противовоспалительную, антимикробную, рассасывающую и трофическую терапию. При офтальмологическом обследовании пациентов проводились: визометрия по таблице Снеллена, тонометрия контактным способом в положении лежа (аппланационный тонометр Маклакова) с использованием груза весом 10 г с предварительной инстилляцией 1-2 капель 0,5% раствора проксиметакаина; биомикроскопия переднего отрезка с помощью щелевой лампы (Торсон IS 600, Япония), гониоскопия 3-зеркальной линзой Гольдмана и офтальмоскопия при прозрачности оптических сред. Периметрию проводили на компьютерном периметре Oculus Centerfield 2 (Германия): выполняли исследование по полю зрения до 70°, оценивали границы поля зрения, наличие

скотом, их форму, локализацию, изменение светочувствительности сетчатки в децибелах и в серо-шкальном изображении. Также у всех пациентов были проведены ультразвуковое исследование глазных яблок (А/В Scan Humphrey-837) и оптическая когерентная томография переднего и заднего отрезка (RTVue Premier фирмы «Optovue», США).

Из гипотензивных препаратов назначались: тимолол 0,5% по одной капле 2 раза в день, бринзоламид 1% (Азопт®, «Алкон Лабораториз Инк», США; № П N013601/01-220408) по одной капле 3 раза в день, фиксированная комбинация: бринзоламид 1% + тимолол 0,5% (Азарга, «Новартис Фарма АГ», Швейцария, ЛСР-003647/10-300410) по одной капле 2 раза в день, ацетазоламид (Диакарб®) системно 250 мг внутрь 2-3 раза в день курсом 3-5 дней. При оценке эффективности лечения оценивалась динамика ВГД и зрительных функций. Переносимость препаратов оценивалась субъективно при опросе пациентов, а также с помощью биомикроскопии конъюнктивы, роговицы и зоны травматического рубца, в том числе с применением окраски флюоресцеином. Период наблюдения составил от 6 месяцев до 3 лет, кратность наблюдения: ежемесячно в первые 6 месяцев, далее 1 раз в 3 месяца.

Статистическая обработка полученных данных проведена методами вариационной статистики с использованием IBM SPSS Statistics v 20.0. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Повышение ВГД при тупой травме глаза отмечено у 55 пациентов, в том числе в раннем посттравматическом периоде у 27 (49,1%) пациентов, что было обусловлено гифемой и травматическим мидриазом (16,4%), гемофтальмом (25,4%), дислокацией хрусталика (7,3%). У 28 (50,9%) пациентов гипертензия впервые зафиксирована через 1-3 месяца после травмы при выявлении дислокации хрусталика (30,9%), рецессии угла передней камеры (20,0%).

После прободного ранения ВГД повысилось у 21 пациента, из них у 6 (28,6%) — на 1-5 сутки, вследствие тотального гемофтальма и гифемы, ранения иридоцилиарной зоны, разрушения и набухания хрусталика. У 15 (71,4%) пациентов гипертензия выявлена через 2-3 месяца, что было связано с обширным повреждением иридоцилиарной зоны, посттравматическим увеитом, в том числе и постоянным применением стероидов. Случаев врастания эпителия по раневому каналу не отмечено.

Исходный уровень ВГД на период начала лечения колебался от 25 до 43 мм рт.ст. Для снижения ВГД использовались следующие группы препаратов: тимолол 0,5% — 8 (10,5%) пациентов, бринзоламид 1% — 21 (27,6%), фиксированная комбинация бринзоламид 1% + тимолол 0,5% — 22 (28,9%),

Таблица 1. Результаты применения антигипертензивных препаратов при травматической гипертензии и глаукоме, n (%)

Table 1. Results of hypotensive drugs use in traumatic hypertension and glaucoma, n (%)

Показатели ВГД IOP indicators	Тимолол 0,5% Timolol 0.5% n=8	Бринзоламид 1% Brinzolamide 1% n=21	Бринзоламид 1% + тимолол 0,5% Brinzolamide 1% + Timolol 0.5% n=22	Бринзоламид 1% + тимолол 0,5% + ацетазоламид Brinzolamide 1% + Timolol 0.5% + Acetazolamide n=25	Всего Total n=76
Снижение Decrease	2 (25)	6 (28,6)	14 (63,6)	17 (68)	43 (56,6)
Без динамики Unchanged	2 (25)	8 (38,1)	4 (18,1)	4 (16)	20 (26,3)
Повышение Increase	4 (50)	7 (33,3)	4 (18,1)	4 (16)	19 (25)

Таблица 2. Эффективность снижения ВГД при посттравматической внутриглазной гипертензии

Table 2. The effectiveness of IOP reduction in posttraumatic intraocular hypertension

Препарат Medication	Среднее значение ВГД (мм рт.ст.) The average value of IOP (mm Hg)	
	до лечения before treatment	через 2 недели от начала терапии 2 weeks after the start of therapy
Тимолол 0,5% Timolol 0.5%	23,7±3,8	23,3±2,9
Бринзоламид 1% Brinzolamide 1%	24,7±4,6	23,2±5,1
Фиксированная комбинация бринзоламид 1% + тимолол 0,5% Fixed combination Brinzolamide 1%+ Timolol 0.5%	29,5±2,4	27,4±1,6
Фиксированная комбинация бринзоламид 1% + тимолол 0,5% + ацетазоламид внутрь Fixed combination Brinzolamide 1%+Timolol 0.5% + Acetazolamide per os	30,0±3,8	23,3±2,6*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с группой до лечения.

Note: * — $p < 0.05$ compared to the group before treatment.

фиксированная комбинация бринзоламид 1% + тимолол 0,5% в сочетании с приемом ацетазоламида per os — 25 (32,9%) пациентов. Первичное решение о назначении того или иного препарата зависело как от степени повышения ВГД, его сроков, тяжести травматического повреждения глаза, так и предпочтения лечащего врача. При недостаточном эффекте монотерапии, а также при изначально значительном повышении ВГД назначалась комбинированная терапия. Данные по динамике снижения ВГД при использовании различных препаратов представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что при помощи различных медикаментозных препаратов снижение ВГД было достигнуто у 56% пациентов, при этом в большем проценте случаев при назначении фиксированной комбинации бринзоламид 1% + тимолол 0,5%,

либо при сочетании её с системным приемом ацетазоламида внутрь (68%). Тем не менее у четверти наблюдаемых пациентов, несмотря на назначенные препараты, отмечено даже увеличение показателей ВГД, что обусловлено тяжестью травматического повреждения глаза.

При анализе эффективности препаратов определялось среднее снижение ВГД в каждой группе препаратов (табл. 2).

Из табл. 2 следует, что положительная динамика по снижению среднего ВГД наблюдается при использовании различных групп препаратов, однако достоверные различия получены лишь в группе комбинированной терапии при использовании системно ацетазоламида и фиксированной комбинации бринзоламид 1% + тимолол 0,5%, в среднем на 6,7 мм рт.ст.

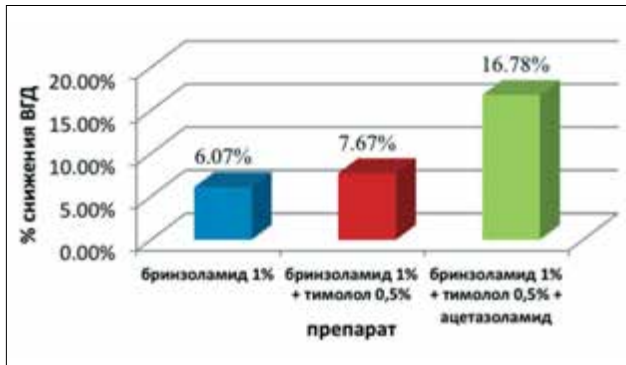


Рис. 1. Снижение ВГД (%) от исходного уровня при использовании разных групп препаратов

Fig. 1. IOP reduction (%) from baseline after various drug groups administration

При недостаточной эффективности снижения ВГД при монотерапии тимололом и бринзоламидом в дальнейшем пациенты переводились на фиксированную комбинацию бринзоламид 1% + тимолол 0,5%

Далее, учитывая разнородность групп пациентов по тяжести травматического повреждения и сроках повышения ВГД, мы проанализировали процент снижения показателей ВГД от исходного уровня в трех наиболее значимых группах препаратов, результаты представлены на рис. 1.

Как видно из рис. 1, при применении бринзоламида ВГД снизилось в среднем на 6,07%, комбинации бринзоламида с тимололом — на 7,67%. При комбинации бринзоламида с бета-блокаторами и системными ингибиторами карбоангидразы — на 16,78%.

Поскольку назначение антигипертензивных препаратов проводилось у пациентов с обширными ранами роговицы, корнеосклеральной области, при проведении биомикроскопии с применением флюоресцеинового красителя мы обращали особое внимание на возможные побочные эффекты, в том числе на раздражение конъюнктивы, состояние эпителия роговицы и рубцевание раны. Результаты оценки переносимости фиксированной комбинации бринзоламид 1% + тимолол 0,5% представлены на рис. 2.

Из рис. 2 следует, что применение фиксированной комбинации бринзоламид 1% + тимолол 0,5% в комплексной терапии пациентов с травмами глазного яблока не оказывало значительного раздражающего эффекта на слизистую оболочку глаза и не приводило к нарушению эпителиального покрова роговицы и замедлению регенерации рубца.

При динамическом наблюдении за больными развитие травматической глаукомы установлено у 40 (53%) пациентов, при последствиях контузии — у 28 (70%) человек, проникающего ранения — у 12 (30%) человек.

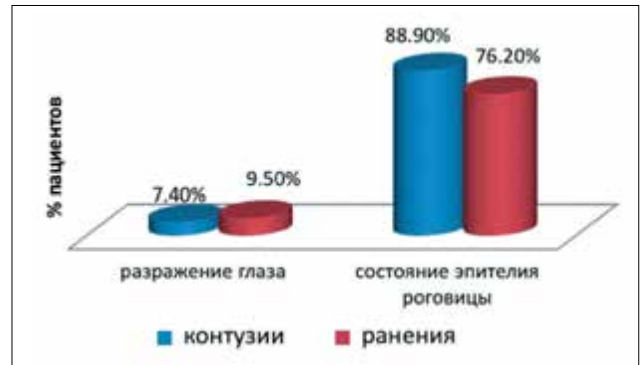


Рис. 2. Переносимость фиксированной комбинации бринзоламид 1% + тимолол 0,5% при травматической гипертензии и глаукоме

Fig. 2. Tolerability of the fixed combination brinzolamide 1% + timolol 0.5% in patients with traumatic hypertension and glaucoma



Рис. 3. Динамика остроты зрения у пациентов с травматической гипертензией и глаукомой

Fig. 3. Visual acuity dynamics in patients with traumatic hypertension and glaucoma

Учитывая характер травмы и показатели ВГД, 39 (51%) пациентам выполнены хирургические вмешательства: при повышении ВГД вследствие дислокации хрусталика на фоне медикаментозной гипотензивной терапии на раннем этапе проводилась экстракапсулярная экстракция или факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ — 18 (23,75%). Это позволило добиться полной нормализации ВГД. При недостаточной эффективности консервативной терапии, в основном при рецессии угла передней камеры, у 9 (11,8%) больных выполнена синустрабекулэктомия. При тяжелых травмах с полной потерей зрения и некомпенсированной гипертензией с болевым синдромом — криоциклоплексия в 11 (14,4%) случаях и энуклеация у 1 (1,3%) пациента.

Острота зрения на момент начала лечения колебалась от неправильной светопроекции до 1,0. На динамику зрительных функций у большинства пациентов повлияли первичные травматические повреждения структур глаза, а улучшение зрения часто было обусловлено удалением травмированного хрусталика и рассасыванием кровоизлияний. Тем не менее наблюдение пациентов уже в реабилитационном периоде позволило отследить изменение остроты зрения вследствие воздействия повышенного ВГД, результаты представлены на диаграмме (рис. 3).

У большинства пациентов зрительные функции не изменились, что обусловлено тяжестью травмы и сопутствующей патологией. При положительной динамике наблюдался прирост остроты зрения на 0,18-0,21 в зависимости от группы препаратов (максимальный прирост — при местном использовании бринзоламида 1% + тимолола 0,5% и ацетазоламида системно).

По результатам периметрии у пациентов с достаточными зрительными функциями при лечении бринзоламидом не наблюдалось изменений поля зрения, при комбинации бринзоламида и тимолола у 2 человек наблюдалось расширение поля зрения

на 15° по 2 меридианам, при добавлении ацетазоламида у 2 человек также отмечалась положительная динамика.

Заключение

Повышение офтальмотонуса в результате травматического повреждения глазного яблока может иметь транзиторный характер и купироваться назначением консервативной терапии либо её комбинации с различными видами хирургического вмешательства, соответственно механизму повышения ВГД.

Наиболее значимое снижение ВГД при посттравматической гипертензии и глаукоме достигается при использовании комбинации локальных и системных препаратов, снижающих секрецию внутриглазной жидкости.

Фиксированная комбинация бринзоламид 1% + тимолол 0,5% используется в случае неэффективности лечения гипертензии препаратами монотерапии, является эффективным средством снижения ВГД, хорошо переносится пациентами с травмой глаза, не замедляет сроков формирования рубца.

Литература

1. Bojikian K.D., Stein A.L., Slabaugh M.A., Chen P.P. Incidence and risk factors for traumatic intraocular pressure elevation and traumatic glaucoma after open-globe injury. *Eye*. 2015; 29:1579–1584. doi: 10.1038/eye.2015.173.
2. Гундорова Р.А., Нероев В.В., Кашников В.В. Травмы глаз. М.: Геотар-Медиа; 2009: 553.
3. Ganekal S., Dorairaj S. Angle recession glaucoma following blunt trauma. *J Vis Sci*. 2015; 1(2):28-37.
4. Sihota R., Kumar S., Gupta V. Early predictors of traumatic glaucoma after closed globe injury. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126(7):921-926. doi: 10.1001/archophth.126.7.921.
5. Acar U., Yildiz E.H., Ergintürk Acar D., Altiparmak U.E. et al. Posttraumatic intraocular pressure elevation and associated factors in patients with zone I open globe injuries. *Turkish J Trauma and Emergency Surgery*. 2013; 19(2):115-118.
6. Bai H., Yao L., Wang D. Causes and treatments of traumatic secondary glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2009; 19(2):201-206.

References

1. Bojikian K.D., Stein A.L., Slabaugh M.A., Chen P.P. Incidence and risk factors for traumatic intraocular pressure elevation and traumatic glaucoma after open-globe injury. *Eye*. 2015; 29:1579–1584. doi: 10.1038/eye.2015.173.
2. Gundorova R.A., Neroev V.V., Kashnikov V.V. Travmy glaz [Eye Injuries]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 553. (In Russ.).
3. Ganekal S., Dorairaj S. Angle recession glaucoma following blunt trauma. *J Vis Sci*. 2015; 1(2):28-37.
4. Sihota R., Kumar S., Gupta V. Early predictors of traumatic glaucoma after closed globe injury. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126(7):921-926. doi: 10.1001/archophth.126.7.921.
5. Acar U., Yildiz E.H., Ergintürk Acar D., Altiparmak U.E. et al. Posttraumatic intraocular pressure elevation and associated factors in patients with zone I open globe injuries. *Turkish J Trauma and Emergency Surgery*. 2013; 19(2):115-118.
6. Bai H., Yao L., Wang D. Causes and treatments of traumatic secondary glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2009; 19(2):201-206.

Поступила / Received / 22.10.2018

Эффективность и безопасность применения биматопроста в стартовой гипотензивной терапии при первичной открытоугольной глаукоме

Еричев В.П., д.м.н., профессор, руководитель отдела глаукомы¹;

Петров С.Ю., д.м.н., ведущий научный сотрудник¹;

Козлова И.В., к.м.н., старший научный сотрудник¹;

Волжанин А.В., аспирант¹;

Мураховская Ю.К., студент².

¹ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, д. 11А, Б;

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 110001, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2.

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

Для цитирования: Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Волжанин А.В., Мураховская Ю.К. Эффективность и безопасность применения биматопроста в стартовой гипотензивной терапии при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(1):33-38.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить эффективность и безопасность препарата Бимоптик® (биматопрост 0,03%, «Rompharm Company») в стартовой монотерапии при начальной и развитой стадиях первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

МЕТОДЫ. В 2018 г. в клиниках 23 городов России было набрано 178 пациентов (294 глаза) с впервые диагностированной ПОУГ начальной и развитой стадий с некомпенсированным офтальмотонусом (84 мужчины, 94 женщины, средний возраст 64,3 года). Начальная стадия была диагностирована в 72, развитая — в 222 глазах. Тонometriю проводили с помощью тонометра Маклакова массой 10 г. Всем пациентам после стандартного офтальмологического исследования назначали биматопрост 0,03% 1 раз в сутки. Тонometriю проводили перед включением в исследование, на 1, 2 и 3-й месяц.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Начальное внутриглазное давление (ВГД) составило $26,2 \pm 3,4$ мм рт.ст. Через 1 месяц ВГД снизилось на 25,6% до $19,5 \pm 2,5$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Через 2 месяца ВГД составило 18,5 мм рт.ст. (снижение на 29,4%, $p < 0,0001$), на 3-й месяц — 18,1 мм рт.ст. (снижение на 31%, $p < 0,0001$).

Через 1 месяц достичь компенсации ВГД удалось в 94% случаев, через 2 месяца — в 98%, через 3 — в 99% случаев.

Биматопрост переносился хорошо. Наиболее распространенным побочным эффектом была конъюнктивальная гиперемия (4,5% случаев).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Биматопрост позволяет достичь компенсации ВГД в монотерапии у пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, гипотензивная эффективность, монотерапия, биматопрост.

Для контактов:

Петров Сергей Юрьевич, e-mail: glaucomatosis@gmail.com

БИМОПТИК РОМФАРМ

Биматопрост 0,03% - 3 мл, капли глазные

Новый простагмид для максимального снижения ВГД



- ✓ Мощный гипотензивный эффект на всех стадиях глаукомы в монотерапии и в сочетании с другими ПГП^{2,3,4}
- ✓ Надежная альтернатива при недостаточном эффекте от других простагмидов^{3,4,5}
- ✓ Комфортная переносимость (благодаря нейтральному pH и минимальному количеству консерванта)^{1,5}

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. 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



Производитель: К.О. Ромфарм Компани С.РЛ., 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

ENGLISH

Bimatoprost efficacy and safety as an initial hypotensive therapy in primary open-angle glaucoma

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Head of Glaucoma Department¹;

PETROV S.YU., Med.Sc.D., leading research associate¹;

KOZLOVA I.V., Ph.D., senior research associate¹;

VOLZHANIN A.V., postgraduate student¹;

MURAKHOVSKAYA YU.K., student².

¹Research Institute of Eye Diseases of Russian Academy of Medical Sciences, 11 A,B Rossolimo St., Moscow, Russian Federation, 119021;

²I.M. Sechenov First Moscow Medical University, 8-2 Trubetskaya st., Moscow, Russian Federation, 119991.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Erichev V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Volzhanin A.V., Murakhovskaya Yu.K. Bimatoprost efficacy and safety as an initial hypotensive therapy in primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(1):33-38.

Abstract

PURPOSE: To study the efficacy and safety of Bimoptic® (bimatoprost 0.03%, "Rompharm Company") as the initial monotherapy in early and advanced stages of primary open-angle glaucoma.

METHODS: In 2018, clinics in 23 cities of Russia recruited 178 patients (294 eyes) with newly diagnosed primary open-angle glaucoma with uncompensated IOP (84 men, 94 women, average age — 64.3 years). The mild stage was diagnosed in 72, moderate — in 222 eyes. Tonometry was performed using a Maklakov 10 g tonometer. All patients after standard ophthalmologic examination were prescribed bimatoprost 0.03% 1 time per day. Tonometry was performed before the study, and on the months 1, 2, and 3.

RESULTS: Initial IOP equaled 26.2±3.4 mmHg. On the month 1 IOP decreased by 25.6% to 19.5±2.5 mmHg ($p<0.0001$). On the month 2 IOP was 18.5 mmHg (29.4% decrease, $p<0.0001$), on the month 3 — 18.1 mmHg (31% decrease, $p<0.0001$).

On the month 1, IOP was compensated in 94% of all patients, on month 2 — in 98%, on month 3 — in 99% patients.

Bimatoprost was tolerated well. The most common adverse effect was conjunctival hyperemia (4.5% of all patients).

CONCLUSION: Bimatoprost allows compensating IOP as monotherapy in patients with early and advanced stages of primary open-angle glaucoma.

KEYWORDS: glaucoma, hypotensive efficacy, monotherapy, bimatoprost.

Среди гипотензивных препаратов первой линии для лечения глаукомы наиболее эффективными и рекомендованными для стартовой монотерапии являются аналоги простагландинов F2α [1, 2]. Их гипотензивный эффект основан на улучшении увеосклерального оттока и составляет 25-35% [3]. Эти препараты являются жирными кислотами, однако дальнейшие исследования привели к появлению простаமிдов F2α — амидов жирных кислот. Ключевое структурное различие простамидов от аналогов простагландинов — отсутствие карбоксильной группы, что делает их нейтральными липидами [4]. Простакиды не демонстрируют родства к простагландиновым либо иным рецепторам, ассоциированным со снижением ВГД, что позволяет предположить наличие особых простакидных рецепторов [5, 6].

Единственным простакидом, применяющимся в данный момент в качестве гипотензивного препарата, является биматопрост. Объясняя гипотензивное действие биматопроста, его описывают как агониста протанойдных FP-рецепторов, эфирное пролекарство и простакидный миметик. При этом констатируется, что биологическую роль простамидов (учитывая их секрецию из эндоканнабиноидов с помощью циклооксигеназы-2) еще следует установить [7]. Биматопрост воздействует как на трабекулярный, так и на увеосклеральный отток. Улучшение увеосклерального оттока происходит преимущественно за счет ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса с последующим формированием путей оттока в цилиарной мышце; в трабекулярной сети наблюдаются изменения, позволяющие предположить наличие там

специфических простаமிдных рецепторов [8, 9]. Проникновение препарата в глаз происходит преимущественно сквозь склеру, при этом концентрация в радужке и цилиарном теле в 10-100 раз превышает концентрацию в водянистой влаге. Данные о метаболизме биматопроста противоречивы: в исследованиях на животных в глазу не обнаружили продукты гидролиза простаминов (свободная кислота 17-фенил-простагландин-F2 α), что вкупе с высокой концентрацией в тканях свидетельствует о непосредственном гипотензивном действии биматопроста [6]. В исследовании биматопроста *in vitro*, однако, 17-фенил-простагландин-F2 α через несколько часов после инстилляций обнаружили почти во всех тканях глаза, что поставило под сомнение концепцию «агониста простамидных рецепторов» и позволило говорить о биматопросте как пролекарстве группы простагландинов [10]. В пользу доминирующего «пролекарственного» механизма также говорит высокая концентрация 17-фенил-простагландин-F2 α в водянистой влаге [11], однако ни в одной работе по исследованию фармакокинетики биматопроста *in vitro* не наблюдалось быстрого и полного метаболизирования, характерного для пролекарства [12-14]. С другой стороны, метаболическая стабильность биматопроста и его действие через собственные рецепторы подтверждаются его детекцией в системном кровотоке у здоровых добровольцев после инстилляций [5] и эффективным снижением ВГД у пациентов, толерантных к латанопросту [15-17].

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность применения биматопроста (Бимоптик®, «Rompharm Company») в качестве стартовой терапии у пациентов с ПОУГ начальной и развитой стадий.

Материалы и методы

В 2018 г. в клиниках 23 городов России (Армавир, Астрахань, Барнаул, Брянск, Волгоград, Иваново, Киров, Краснодар, Москва, Нижний Новгород, Новороссийск, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Смоленск, Ставрополь, Стерлитамак, Тамбов, Томск, Тюмень, Уфа, Челябинск, Ярославль) было набрано 178 пациентов (294 глаза) с впервые диагностированной ПОУГ с некомпенсированным офтальмотонусом начальной и развитой стадий (84 мужчины, 94 женщины, средний возраст — 64,3 года). Начальная (I) стадия была диагностирована в 72, развитая (II) — в 222 глазах. Тонometriю (Pт) проводили с помощью тонометра Маклакова массой 10 г. Среднее значение исходного Pт составило 26,2 \pm 3,4 мм рт.ст.

Всем пациентам назначали раствор биматопроста 0,03% (0,3 мг/мл) (Бимоптик®, «Rompharm Company») однократно в вечернее время.

Препарат Бимоптик® зарегистрирован в России 28.03.2017 г. под регистрационным номером ЛП-004214. Бимоптик® продается в стандартных

флаконах по 3 мл для многократного использования и обладает нейтральной кислотностью: путем добавления хлористоводородной кислоты или гидроксида натрия в растворе достигают pH 7,3.

Всем пациентам перед включением в исследование проводили визометрию, периметрию, биомикроскопию и офтальмоскопию. Стадия глаукомы устанавливалась и верифицировалась по данным обследования.

Контрольную тонометрию осуществляли спустя 1, 2 и 3 месяца. Проводили оценку степени снижения офтальмотонуса, а также его нормализацию соответственно для I и II стадий глаукомной оптической нейропатии, что, согласно Национальному руководству по глаукоме, составляет 22-24 мм рт.ст. для I и 19-21 мм рт.ст. для II стадии [2].

Таким образом, проведенная работа является проспективным несравнительным клиническим исследованием.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistics версии 22. Статистически значимые различия между исходной и контрольной тонометрией через 1 месяц, между контрольной тонометрией через 1 и 2 месяца и между контрольной тонометрией через 2 и 3 месяца были определены с использованием критерия знаковых рангов Вилкоксона для двух связанных выборок. Критерий знаковых рангов Вилкоксона для двух связанных выборок использовался и для определения достоверных различий при сравнении степени снижения Pт от исходной величины Pт в различные сроки наблюдения (через 1, 2 и 3 месяца). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

По данным тонометрии, к 1-му месяцу наблюдения ВГД снизилось в среднем с 26,2 \pm 3,4 до 19,5 \pm 2,5 мм рт.ст., что составило порядка 25,6% от исходного значения ($p < 0,0001$). Ко 2-му месяцу Pт соответствовало уже 18,5 мм рт.ст. (29,4% от исходного офтальмотонуса, $p < 0,0001$). К концу срока наблюдения (3 месяца) было зафиксировано максимальное снижение Pт до 18,1 мм рт.ст., что соответствовало 31% от исходной величины ($p < 0,0001$). Динамика и степень снижения офтальмотонуса отражены на рис. 1 и 2.

К 1-му месяцу ВГД было компенсировано в 277 глазах из 294, что составило 94%, ко 2 месяцу — в 288 (98%) глазах, к 3 месяцу — в 292 (99%) глазах.

У 8 (4,5%) пациентов офтальмологами была отмечена поверхностная гиперемия конъюнктивы слабой степени, двое (1%) больных самостоятельно пожаловались на покраснение глаз, один пациент (0,6%) — на гиперемию век. В 2 (1%) случаях предъявлялись жалобы на резь в глазах, еще в 4 (2%) — на сухость. В 2 (1%) случаях пациенты предъявляли жалобы на заметный рост ресниц,

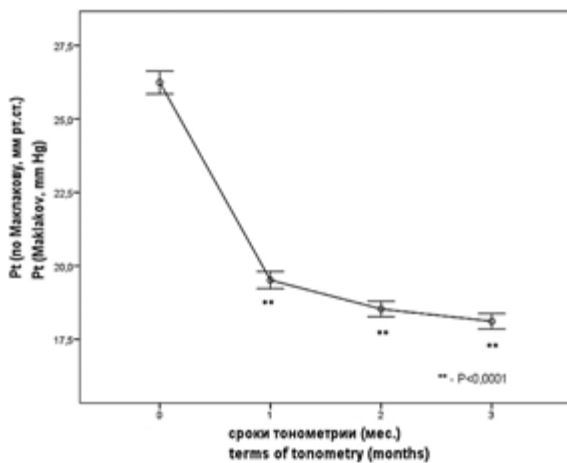


Рис. 1. Динамика снижения Pt до назначения препарата и в различные сроки наблюдения

Fig. 1. Pt decrease trend before drug administration and in different terms of observation

в 1 (0,6%) случае развилось субконъюнктивальное кровоизлияние. Всего побочные эффекты наблюдались в 20 (6,8%) глазах из 294, что свидетельствует о хорошей местной переносимости препарата.

Полученные результаты сравнимы с данными других исследований, посвященных эффективности и безопасности биматопроста 0,03%. В работе Kaidi Wang снижение ВГД через 1 месяц инстилляций составило $8,0 \pm 3,3$ мм рт.ст., через 3 месяца — $8,0 \pm 3,7$ мм рт.ст. Препарат также переносился хорошо: самым распространенным нежелательным явлением была конъюнктивальная гиперемия, наблюдавшаяся в 4,8% случаев на 1-й неделе и в 4,2% случаев — на 3-й месяц. После конъюнктивальной гиперемии самым наблюдаемым побочным эффектом был усиленный рост ресниц [18]. В работе D. Day снижение ВГД при применении биматопроста 0,03% варьировало от 6,06 до 7,77 мм рт.ст. и сохранялось стабильным в течение одного года. Авторы также сообщают о хорошей переносимости препарата [19]. В ряде исследований, посвященных

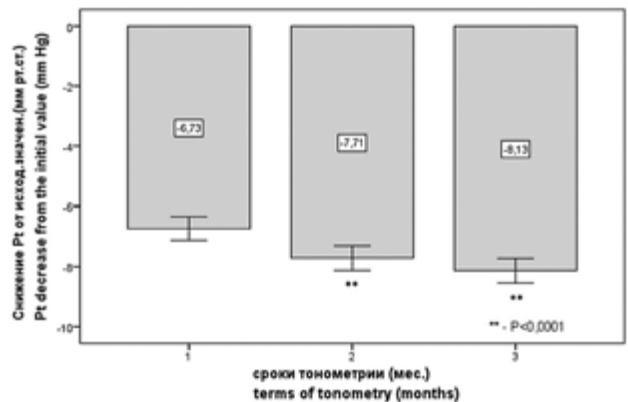


Рис. 2. Степень снижения Pt от исходной величины в различные сроки наблюдения

Fig. 2. Degree of Pt decrease, compared with initial in different observation terms

сравнению биматопроста 0,03% с иными аналогами простагландинов и бета-блокаторами, также констатируется их лучший гипотензивный эффект и хорошая переносимость [20, 21].

Заключение

Бимоптик® обладает значимым гипотензивным эффектом и позволяет достичь компенсации ВГД в условиях монотерапии. В представленной выборке пациентов со средним возрастом 64 года с ПОУГ начальной и развитой стадий препарат достоверно снизил офтальмотонус на 8,1 мм рт.ст. от исходного значения, что соответствовало 31% и позволило нормализовать офтальмотонус в 99% случаях. Бимоптик® продемонстрировал хорошую переносимость: наиболее распространенным побочным эффектом была конъюнктивальная гиперемия (4,5% случаев). Таким образом, Бимоптик® является оптимальным препаратом для стартовой терапии ПОУГ у пациентов с начальной и развитой стадиями.

Литература

- European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th edition. Savona: Italy PubliComm; 2014.
- Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание, исправленное и дополненное. Под ред.: Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015; 456.
- Hylton C., Robin A.L. Update on prostaglandin analogs. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003; 14(2):65-69.
- Krauss A.H., Woodward D.F. Update on the mechanism of action of bimatoprost: a review and discussion of new evidence. *Surv Ophthalmol.* 2004; 49 Suppl 1:S5-11. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.12.014.
- Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Lai R.K., Spada C.S., Burk R.M., Andrews S.W., Shi L., Liang Y., Kedzie K.M., Chen R., Gil D.W., Kharlamb A., Archeampong A., Ling J., Madhu C., Ni J., Rix P., Usansky J., Usansky H., Weber A., Welty D., Yang W., Tang-Liu D.D., Garst M.E., Brar B., Wheeler L.A., Kaplan L.J. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol.* 2001; 45 Suppl 4:S337-345.

References

- European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th edition. Savona: Italy PubliComm; 2014.
- National Guidelines for Glaucoma: Manual for the doctors, 3rd ed. Edited by: Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Eriчев V.P. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015. 456 p. (In Russ).
- Hylton C., Robin A.L. Update on prostaglandin analogs. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003; 14(2):65-69.
- Krauss A.H., Woodward D.F. Update on the mechanism of action of bimatoprost: a review and discussion of new evidence. *Surv Ophthalmol.* 2004; 49 Suppl 1:S5-11. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.12.014.
- Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Lai R.K., Spada C.S., Burk R.M., Andrews S.W., Shi L., Liang Y., Kedzie K.M., Chen R., Gil D.W., Kharlamb A., Archeampong A., Ling J., Madhu C., Ni J., Rix P., Usansky J., Usansky H., Weber A., Welty D., Yang W., Tang-Liu D.D., Garst M.E., Brar B., Wheeler L.A., Kaplan L.J. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol.* 2001; 45 Suppl 4:S337-345.

6. Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Liang Y., Li C., Protzman C.E., Bogardus A., Chen R., Kedzie K.M., Krauss H.A., Gil D.W., Kharlamb A., Wheeler L.A., Babusis D., Welty D., Tang-Liu D.D., Cherukury M., Andrews S.W., Burk R.M., Garst M.E. Pharmacological characterization of a novel antiglaucoma agent, Bimatoprost (AGN 192024). *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305(2):772-785. doi: 10.1124/jpet.102.047837.
7. Brubaker R.F., Schoff E.O., Nau C.B., Carpenter S.P., Chen K., Vandenburgh A.M. Effects of AGN 192024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131(1):19-24.
8. Richter M., Krauss A.H., Woodward D.F., Lutjen-Drecoll E. Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prostamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(10):4419-4426.
9. Wan Z., Woodward D.F., Cornell C.L., Fliri H.G., Martos J.L., Pettit S.N., Wang J.W., Kharlamb A.B., Wheeler L.A., Garst M.E., Landsverk K.J., Struble C.S., Stamer W.D. Bimatoprost, prostamide activity, and conventional drainage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(9):4107-4115. doi: 10.1167/iovs.07-0080.
10. Davies S.S., Ju W.K., Neufeld A.H., Abran D., Chemtob S., Roberts L.J., 2nd. Hydrolysis of bimatoprost (Lumigan) to its free acid by ocular tissue in vitro. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2003; 19(1):45-54. doi: 10.1089/108076803762718105.
11. Camras C.B., Toris C.B., Sjoquist B., Milleson M., Thorngren J.O., Hejkal T.W., Patel N., Barnett E.M., Smolyak R., Hasan S.F., Hellman C., Meza J.L., Wax M.B., Stjernschantz J. Detection of the free acid of bimatoprost in aqueous humor samples from human eyes treated with bimatoprost before cataract surgery. *Ophthalmology.* 2004; 111(12):2193-2198. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.06.028.
12. Maxey K.M., Johnson J.L., LaBrecque J. The hydrolysis of bimatoprost in corneal tissue generates a potent prostanoïd FP receptor agonist. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47 Suppl 1:S34-40.
13. Hellberg M.R., Ke T.L., Haggard K., Klimko P.G., Dean T.R., Graff G. The hydrolysis of the prostaglandin analog prodrug bimatoprost to 17-phenyl-trinor PGF₂α by human and rabbit ocular tissue. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2003; 19(2):97-103. doi: 10.1089/108076803321637627.
14. Eisenberg D.L., Toris C.B., Camras C.B. Bimatoprost and travoprost: a review of recent studies of two new glaucoma drugs. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47 Suppl 1:S105-115.
15. Gandolfi S.A., Cimino L. Effect of bimatoprost on patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension who are nonresponders to latanoprost. *Ophthalmology.* 2003; 110(3):609-614. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01891-2.
16. Simmons S.T., Dirks M.S., Noecker R.J. Bimatoprost versus latanoprost in lowering intraocular pressure in glaucoma and ocular hypertension: results from parallel-group comparison trials. *Adv Ther.* 2004; 21(4):247-262.
17. Eisenberg D. Latanoprost versus bimatoprost. *Ophthalmology.* 2003; 110(9):1861-1862; author reply 1862. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00849-2.
18. Wang K., Xu L., Yuan Z., Yao K., Zhao J., Xu L., Fang A., Zhang M., Wu L., Ji J., Hou J., Liu Q., Sun X. Intraocular pressure-lowering efficacy and safety of bimatoprost 0.03% therapy for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension patients in China. *BMC Ophthalmol.* 2014; 14:21. doi:10.1186/1471-2415-14-21.
19. Day D.G., Walters T.R., Schwartz G.F., Mundorf T.K., Liu C., Schiffman R.M., Bejani M. Bimatoprost 0.03% preservative-free ophthalmic solution versus bimatoprost 0.03% ophthalmic solution (Lumigan) for glaucoma or ocular hypertension: a 12-week, randomised, double-masked trial. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97(8):989-993. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-303040.
20. Mishra D., Sinha B.P., Kumar M.S. Comparing the efficacy of latanoprost (0.005%), bimatoprost (0.03%), travoprost (0.004%), and timolol (0.5%) in the treatment of primary open angle glaucoma. *Korean J Ophthalmol.* 2014; 28(5):399-407. doi: 10.3341/kjo.2014.28.5.399.
21. Parrish R.K., Palmberg P., Sheu W.P., Group X.L.T.S. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135(5):688-703.
22. Berenson K.L., Kymes S., Hollander D.A., Fiscella R., Burk C., Patel V.D. Cost-offset analysis: bimatoprost versus other prostaglandin analogues in open-angle glaucoma. *Am J Manag Care.* 2011; 17(9):e365-374.
6. Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Liang Y., Li C., Protzman C.E., Bogardus A., Chen R., Kedzie K.M., Krauss H.A., Gil D.W., Kharlamb A., Wheeler L.A., Babusis D., Welty D., Tang-Liu D.D., Cherukury M., Andrews S.W., Burk R.M., Garst M.E. Pharmacological characterization of a novel antiglaucoma agent, Bimatoprost (AGN 192024). *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305(2):772-785. doi: 10.1124/jpet.102.047837.
7. Brubaker R.F., Schoff E.O., Nau C.B., Carpenter S.P., Chen K., Vandenburgh A.M. Effects of AGN 192024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131(1):19-24.
8. Richter M., Krauss A.H., Woodward D.F., Lutjen-Drecoll E. Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prostamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(10):4419-4426.
9. Wan Z., Woodward D.F., Cornell C.L., Fliri H.G., Martos J.L., Pettit S.N., Wang J.W., Kharlamb A.B., Wheeler L.A., Garst M.E., Landsverk K.J., Struble C.S., Stamer W.D. Bimatoprost, prostamide activity, and conventional drainage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(9):4107-4115. doi: 10.1167/iovs.07-0080.
10. Davies S.S., Ju W.K., Neufeld A.H., Abran D., Chemtob S., Roberts L.J., 2nd. Hydrolysis of bimatoprost (Lumigan) to its free acid by ocular tissue in vitro. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2003; 19(1):45-54. doi: 10.1089/108076803762718105.
11. Camras C.B., Toris C.B., Sjoquist B., Milleson M., Thorngren J.O., Hejkal T.W., Patel N., Barnett E.M., Smolyak R., Hasan S.F., Hellman C., Meza J.L., Wax M.B., Stjernschantz J. Detection of the free acid of bimatoprost in aqueous humor samples from human eyes treated with bimatoprost before cataract surgery. *Ophthalmology.* 2004; 111(12):2193-2198. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.06.028.
12. Maxey K.M., Johnson J.L., LaBrecque J. The hydrolysis of bimatoprost in corneal tissue generates a potent prostanoïd FP receptor agonist. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47 Suppl 1:S34-40.
13. Hellberg M.R., Ke T.L., Haggard K., Klimko P.G., Dean T.R., Graff G. The hydrolysis of the prostaglandin analog prodrug bimatoprost to 17-phenyl-trinor PGF₂α by human and rabbit ocular tissue. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2003; 19(2):97-103. doi: 10.1089/108076803321637627.
14. Eisenberg D.L., Toris C.B., Camras C.B. Bimatoprost and travoprost: a review of recent studies of two new glaucoma drugs. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47 Suppl 1:S105-115.
15. Gandolfi S.A., Cimino L. Effect of bimatoprost on patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension who are nonresponders to latanoprost. *Ophthalmology.* 2003; 110(3):609-614. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01891-2.
16. Simmons S.T., Dirks M.S., Noecker R.J. Bimatoprost versus latanoprost in lowering intraocular pressure in glaucoma and ocular hypertension: results from parallel-group comparison trials. *Adv Ther.* 2004; 21(4):247-262.
17. Eisenberg D. Latanoprost versus bimatoprost. *Ophthalmology.* 2003; 110(9):1861-1862; author reply 1862. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00849-2.
18. Wang K., Xu L., Yuan Z., Yao K., Zhao J., Xu L., Fang A., Zhang M., Wu L., Ji J., Hou J., Liu Q., Sun X. Intraocular pressure-lowering efficacy and safety of bimatoprost 0.03% therapy for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension patients in China. *BMC Ophthalmol.* 2014; 14:21. doi:10.1186/1471-2415-14-21.
19. Day D.G., Walters T.R., Schwartz G.F., Mundorf T.K., Liu C., Schiffman R.M., Bejani M. Bimatoprost 0.03% preservative-free ophthalmic solution versus bimatoprost 0.03% ophthalmic solution (Lumigan) for glaucoma or ocular hypertension: a 12-week, randomised, double-masked trial. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97(8):989-993. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-303040.
20. Mishra D., Sinha B.P., Kumar M.S. Comparing the efficacy of latanoprost (0.005%), bimatoprost (0.03%), travoprost (0.004%), and timolol (0.5%) in the treatment of primary open angle glaucoma. *Korean J Ophthalmol.* 2014; 28(5):399-407. doi: 10.3341/kjo.2014.28.5.399.
21. Parrish R.K., Palmberg P., Sheu W.P., Group X.L.T.S. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135(5):688-703.
22. Berenson K.L., Kymes S., Hollander D.A., Fiscella R., Burk C., Patel V.D. Cost-offset analysis: bimatoprost versus other prostaglandin analogues in open-angle glaucoma. *Am J Manag Care.* 2011; 17(9):e365-374.

Послупила / Received / 18.11.2018

Исследования эффективности и безопасности биматопроста 0,03% в качестве препарата первого выбора у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

АЛЕКСЕЕВ И.Б., д.м.н., профессор¹;
САМОЙЛЕНКО А.И., к.м.н., врач-офтальмолог²;
БЕЛКИН В.Е., врач-офтальмолог²;
АБРАМОВА О.И., аспирант¹;
СОШИНА М.М., аспирант, врач-офтальмолог^{1,2};
АЙЛАРОВА А.К., аспирант, врач-офтальмолог^{1,2}.

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» МЗ РФ, филиал № 1 «Глазная клиника», 123001, Российская Федерация, Москва, Мамонтовский пер., 7.

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

Для цитирования: Алексеев И.Б., Самойленко А.И., Белкин В.Е., Абрамова О.И., Сошина М.М., Айларова А.К. Изучение эффективности и безопасности биматопроста 0,03% в качестве препарата первого выбора у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(1):39-44.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценка эффективности и переносимости биматопроста 0,03% (Биматан) при его применении в качестве препарата первого выбора у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) I-II стадий.

МЕТОДЫ. Изучение действия биматопроста 0,03% (Биматан) проводилось у 46 пациентов (64 глаз) с ПОУГ в течение 3 месяцев. Мужчин в группе наблюдения — 26, женщин — 20. Средний возраст мужчин — 61,3 года, средний возраст женщин — 65 лет. Все пациенты страдали впервые выявленной ПОУГ: I стадии — 31 пациент (67,4% от 46 пациентов), II стадии — 15 пациентов (32,6% от 46 пациентов). Острота зрения больных варьировалась от 0,2 до 0,8 без коррекции.

Пациентам проводилось комплексное офтальмологическое обследование: визометрия, офтальмо- и гониоскопия, компьютерная периметрия, тонометрия, тонография. Биматопрост 0,03% (Биматан) применялся ежедневно по 1 капле в пораженный глаз в 20 часов ежедневно. Повторная тонография проводилась через 2 недели и 3 месяца после начала терапии. Оценка изменений визометрии и компьютерной периметрии проводилась через 3 месяца после начала ежедневных систематических инстилляций.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Через 2 недели после использования биматопроста 0,03% ВГД снизилось с $17,2 \pm 3,1$ до $13,9 \pm 1,8$ мм рт.ст.

за счет увеличения легкости оттока (С) с $0,081 \pm 0,042$ до $0,198 \pm 0,044$ мм³/мин/мм рт.ст., а также отмечалось достоверное снижение продукции водянистой влаги (F) с $0,91 \pm 0,18$ до $0,78 \pm 0,12$ мм³/мин ($p < 0,05$). Через 3 месяца лечения достоверных изменений в показателях гидродинамики, по сравнению с измерениями через 2 недели, отмечено не было ($p > 0,05$). Индивидуальный уровень ВГД на фоне монотерапии был достигнут у 46 пациентов (64 глаза) — 100% случаев.

У 8 пациентов (17,4% из 46 пациентов) были отмечены нежелательные побочные эффекты. Ни у одного больного эти эффекты не явились причиной для отмены препарата.

ВЫВОДЫ. Биматопрост 0,03% является эффективным препаратом первого выбора у пациентов с ПОУГ. Препарат обладает выраженным и стойким гипотензивным эффектом. В реализации высокого гипотензивного эффекта биматопроста участвует не только увеличение легкости оттока, но и достоверное уменьшение продукции водянистой влаги. Препарат характеризуется низким уровнем местных побочных эффектов и может быть рекомендован в качестве препарата первого выбора для пациентов с ПОУГ I-II стадий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внутриглазное давление, открытоугольная глаукома, гипотензивная терапия, биматопрост, дженерик.

Для контактов:

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

Поступила в печать: 05.11.2018

Received for publication: December 5, 2018

ENGLISH

Bimatoprost 0,03% efficacy and safety as a first-choice drug in patients with primary open-angle glaucoma

ALEKSEEV I.B., Med.Sc.D., Professor¹;

SAMOILENKO A.I., M.D., Ph.D.²;

BELKIN V.E., M.D.²;

ABRAMOVA O.I., postgraduate student¹;

SOSHINA M.M., M.D., postgraduate student^{1,2};

AYLAROVA A.K., M.D., postgraduate student^{1,2}.

¹Russian Medical Academy of Continuous Education, 2/1 bld. 1 Barrikadnaya str., Moscow, Russian Federation, 125993;

²Botkin Clinical Hospital, Ophthalmology Branch, 7 Mamonsky per., Moscow, Russian Federation, 123001.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

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

Bimatoprost 0,03% efficacy and safety as a first-choice drug in patients with primary open-angle glaucoma.

Natsional'nyi zhurnal glaukoma. 2019; 18(1):39-44.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the efficacy and safety of Bimatoprost 0.03% (bimatan) treatment for patients with newly diagnosed open-angle glaucoma (POAG) I-II stages as the first line drug.

METHODS: 64 eyes of 46 patients (26 men, 20 women) with newly diagnosed POAG I-II stages were included into the study. The average age of the men was 61.3 years, women – 65 years. The study comprised 31 patients (67.4% of 46 patients) with early glaucoma changes (mild, moderate) and 15 patients (32.6% of 46 patients) with advanced glaucoma changes. The patient's non-corrected visual acuity varied from 0.2 to 0.8. Prior to treatment all patients underwent a complex ophthalmological examination: visual acuity, perimetry, tomometry, tonography, gonioscopy and ophthalmoscopy. The examination in 14 days after treatment included of visual acuity, tonometry, tonography and in 3 months after treatment – visual acuity, perimetry, tomometry, tonography, gonioscopy and ophthalmoscopy.

All patients received instillation of Bimatoprost 0.03% (Bimatan) once daily in the evening at 8 p.m. Adverse reactions were reported at every step.

RESULTS: After 14 days of Bimatoprost 0.03% instillations intraocular pressure (P_o) level decreased from 17.2 ± 3.1 to 13.9 ± 1.8 mm Hg due to an increase in outflow facility (C) from 0.081 ± 0.042 mm³/min/mm Hg to 0.198 ± 0.044 mm³/min/mm Hg and the suppression of aqueous humor production (F) from 0.91 ± 0.18 to 0.78 ± 0.12 mm³/min ($p < 0.05$). There were no significant changes in the hydrodynamic indicators after 3 months of treatment ($p > 0.05$).

IOP reduced to the individual tolerance level due to bimatoprost 0.03% instillation in 100% of cases (64 eyes).

CONCLUSION: Bimatoprost 0.03% is an effective and safe drug for reducing IOP in patients with primary open-angle glaucoma I-II stages. The hypotensive effect is achieved by increasing the outflow of aqueous humor and the suppression of aqueous humor production. This agent is characterized by minor topical adverse reactions. Bimatoprost 0.03% may be recommended for POAG treatment to reduce IOP as the first line drug.

KEYWORDS: intraocular pressure, primary open-angle glaucoma, IOP-lowering therapy, bimatoprost, generic.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является наиболее распространенной клинической формой данного заболевания, на долю которой приходится от 70,0 до 92,0% всех случаев глаукомы [1].

Несмотря на то что глаукома является мультифакторным заболеванием и лечение ее должно быть направлено на множество патогенетических факторов, в том числе 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 [2, 3].

Местная консервативная гипотензивная терапия занимает ведущее место в комплексе лечебных мероприятий [4].

Гипотензивный препарат должен не только снизить офтальмотонус, но и достичь индивидуальной нормы, то есть такого уровня ВГД, при котором будут созданы условия для сохранения зрительных функций у конкретного пациента [5].

Арсенал препаратов, снижающих ВГД, достаточно разнообразен и представлен различными фармакологическими группами. К препаратам первого выбора относят простагландины, а также препараты группы бета-блокаторов [3]. Начиная с 1977 г. тимолол считался препаратом первого выбора для снижения ВГД [6].

В настоящее время, согласно рекомендациям Европейского глаукомного общества, лечение глаукомы следует начинать с монотерапии и предпочтительно с аналогов простагландинов, имеющих репутацию препаратов, снижающих уровень ВГД больше других групп лекарственных средств (Boland M.V. et al.). Однако доля их назначений в России остается на низком уровне, значительно уступая бета-блокаторам [7].

К группе простагландинов/простаимидов в настоящее время относят такие препараты, как: биматопрост, латанопрост, травопрост, тафлупрост, унопростон.

Анализ рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых проводилось сравнение эффективности одного активного лекарственного препарата с отсутствием лечения или применением плацебо, либо с монотерапией другим гипотензивным препаратом, показал, что наиболее эффективными по сравнению с другими лекарственными веществами оказались биматопрост, латанопрост и травопрост (в анализ входили некоторые представители следующих групп: аналоги простагландинов, бета-блокаторы, альфа-2-агонисты или ингибиторы карбоангидразы). Однако у биматопроста был отмечен наиболее сильный гипотензивный эффект среди внутриклассовых представителей (в исследование были включены биматопрост, латанопрост, травопрост, тафлупрост, унопростон) [8].

Сравнительное исследование эффективности монотерапии биматопроста и комбинации лекарственных средств тимолола и латанопроста не показало существенных различий между данными ВГД [9].

Особенности механизма действия биматопроста как возможного основания для обладания более выраженным гипотензивным эффектом по сравнению с одноклассовыми представителями на примере биматопроста 0,03% производства компании «Sentiss» (Биматан).

Биматопрост 0,03% (Биматан), согласно инструкции, снижает ВГД у людей за счет увеличения оттока водянистой влаги через трабекулярную сеть и увеличения увеосклерального оттока. Снижение ВГД начинается примерно через 4 часа после первого введения и максимальный эффект достигается примерно через 8-12 часов. Эффект длится в течение по крайней мере 24 часов.

Биматопрост 0,03% — синтетический простаимид, структурно связанный с простагландином F2a (PGF2a), который не действует через известные

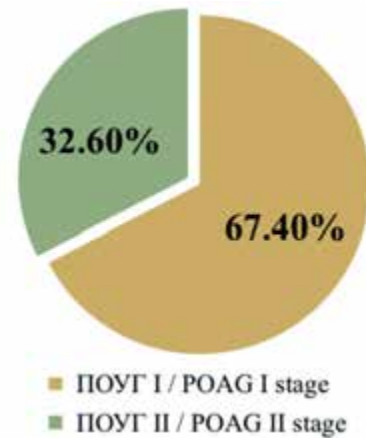


Рис. 1. Стадии первичной открытоугольной глаукомы

Fig 1. Stages of primary open-angle glaucoma

рецепторы простагландина, что отличает его от других препаратов фармакотерапевтической группы, к которой он относится. Биматопрост селективно имитирует эффекты недавно открытых биосинтезированных веществ, простаимидов. Однако структура рецепторов простаида пока не была идентифицирована.

В особых указаниях производитель отмечает, что пациенты должны быть проинформированы о возможности роста ресниц, потемнения кожи век и увеличения пигментации радужной оболочки. Такие изменения могут быть постоянными и обратимыми.

Учитывая отличительные особенности и отмеченную ранее высокую эффективность биматопроста 0,03%, исследование и оценка дженерика производства компании «Sentiss», недавно вошедшего на российский фармакологический рынок, оказывается интересным и достаточно актуальным вопросом.

Цель настоящей работы — оценка эффективности и переносимости биматопроста 0,03% (Биматан) при его применении в качестве препарата первого выбора у пациентов с впервые выявленной открытоугольной глаукомой I-II стадий.

Материалы и методы

Изучение действия препарата биматопроста 0,03% (Биматан) проводилось на примере 46 пациентов с ПОУГ (64 глаз) в течение 3 месяцев. Мужчин в группе наблюдения — 26, женщин — 20. Средний возраст мужчин — 61,3 года, средний возраст женщин — 65 лет. Все пациенты страдали впервые выявленной ПОУГ: I стадии — 31 пациент (67,4% от 46 пациентов), II стадии — 15 пациентов (32,6% от 46 пациентов). Данные отражены на рис. 1. Ширина УПК по классификации Schaffe была 3-4 степени, пигментация угла по А.П. Нестерову — 1-2. Острота зрения пациентов варьировалась от 0,2 до 0,8 без коррекции. Острота

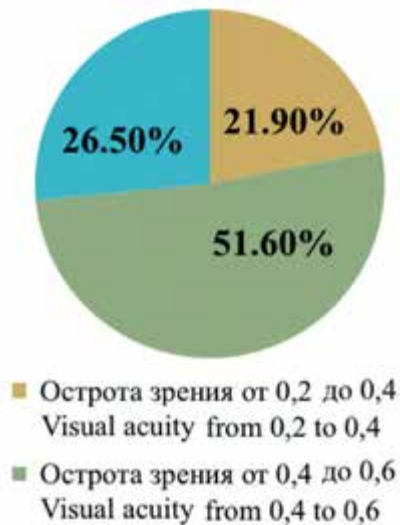


Рис. 2. Ранжирование признака остроты зрения
Fig. 2. Variability of visual acuity

зрения 14 глаз (21,9% от 64 глаз) составляла от 0,2 до 0,4, 33 глаз (51,6% от 64 глаз) — от 0,4 до 0,6, 17 глаз (26,5% от 64 глаз) — от 0,6 до 0,8 (рис. 2).

28 пациентов (60,9% от 46 пациентов) были ранее прооперированы по поводу катаракты с последующей имплантацией ИОЛ в капсульный мешок. Соответственно 18 пациентов (39,1% от 46 пациентов) обладали нативным хрусталиком.

Критериями исключения из исследования являлись сопутствующие глазные заболевания, такие как диабетическая и посттромботическая ретинопатия, передняя ишемическая нейропатия и ее последствия, онкологическая патология, страбизм, оперированные отслойки сетчатки различного генеза, травмы глаза в анамнезе, заболевания зрительного нерва и сопутствующая тяжелая соматическая патология.

У пациентов отмечались следующие факторы риска развития глаукомы [7]: все пациенты вошли в возрастную группу старше 40 лет, наследственность отмечалась у 4 пациентов (8,7% от 46 пациентов), миопия средней степени наблюдалась у 3 пациентов (6,5% от 46 пациентов), миопия высокой степени — у 6 пациентов (13% от 46 пациентов), псевдоэкзофалиативный синдром отмечался у 2 пациентов (4,35% от 46 пациентов), нарушения системного кровообращения (артериальная гипертензия и гипотония) — у 32 пациентов (69,6% от 46 пациентов).

Пациентам проводилось комплексное офтальмологическое обследование, которое включало визометрию, офтальмо- и гониоскопию, компьютерную периметрию, тонометрию, тонографию. Биматопрост 0,03% (Биматан) применялся ежедневно по 1 капле в пораженный глаз в 20 часов ежедневно. Повторная тонография проводилась через 2 недели и 3 месяца после начала терапии

биматопростом. Оценка изменений визометрии и компьютерной периметрии проводилась через 3 месяца после начала ежедневных систематических инстилляций.

Результаты и обсуждения

Результаты тонографических показателей 46 пациентов (64 глаза) представлены в табл. 1.

Через 2 недели после использования биматопроста 0,03% ВГД снизилось с $17,2 \pm 3,1$ до $13,9 \pm 1,8$ мм рт.ст. в основном за счет увеличения показателя легкости оттока (C) с $0,081 \pm 0,042$ до $0,198 \pm 0,044$ мм³/мин/мм рт.ст., а также отмечена тенденция к уменьшению продукции водянистой влаги (F) с $0,91 \pm 0,18$ до $0,78 \pm 0,12$ мм³/мин ($p < 0,05$). Нормализация коэффициента Беккера (КБ), а именно снижение с $161,9 \pm 36,1$ до $62,5 \pm 10,5$, обусловлена снижением P_0 и уменьшением ретенции камерной влаги. Данные изменения свидетельствуют о высокой гипотензивной эффективности препарата.

Сравнительная оценка показателей гидродинамики через 2 недели и 3 месяца после начала использования препарата свидетельствует о длительном и стойком гипотензивном эффекте препарата: отмечены незначительные колебания ВГД после 2 недель и 3 месяцев применения биматопроста ($p > 0,05$). А именно: через 2 недели лечения ВГД составляло $13,9 \pm 1,8$ мм рт.ст., а через 3 месяца — $13,8 \pm 1,6$ мм рт.ст.

Отмечается тот факт, что максимальное снижение ВГД от исходного уровня составило 6,3 мм рт.ст. у женщины 58 лет с I стадией ПОУГ с сопутствующим диагнозом «начальная катаракта», а минимальное снижение ВГД на 4,3 мм рт.ст. от исходного уровня — у мужчины 66 лет с I стадией ПОУГ с сопутствующим диагнозом «начальная катаракта».

Острота зрения достоверно не изменилась после 3-х месяцев лечения препаратом биматопрост 0,03%. У пациентов с ПОУГ I стадии достоверных изменений в поле зрения отмечено не было. Из 15 пациентов (32,6% от 46 пациентов) с ПОУГ II стадии у 6 пациентов было отмечено расширение полей зрения в среднем на 5°.

Из побочных эффектов у 2 пациентов (4,35% от 46 пациентов) отмечалось чувство жжения в глазу после закапывания, у 6 пациентов (13% от 46 пациентов) — гиперемия конъюнктивы легкой степени. Таким образом, у 8 пациентов (17,4% из 46 пациентов) были отмечены нежелательные побочные эффекты. Ни у одного больного эти эффекты не явились причиной для отмены препарата. Пациенты были проинформированы о возможности роста ресниц, потемнения кожи век и увеличения пигментации радужной оболочки, но таких изменений выявлено не было.

Таблица 1. Влияние биматопроста 0,03% (Биматан) на показатели гидродинамики глаза ($M \pm m$)
 Table 1. The effect of Bimatoprost 0,03% (Bimatan) on the parameters of the hydrodynamics of the eye ($M \pm m$)

Сроки наблюдения Observation time	n	Показатели гидродинамики Indicators of hydrodynamics			
		P ₀ (мм рт.ст.; mmHg)	C (мм ³ /мин/ мм рт.ст.; mm ³ /min/ mmHg)	F (мм ³ /мин; mm ³ /min)	КБ (P ₀ /C)
Исходное Initial position	64	17,2±3,1	0,081±0,042	0,91±0,18	161,9±36,1
Через 2 недели In 2 weeks	64	13,9±1,8*	0,198±0,044*	0,78±0,12*	62,5±10,5*
Через 3 месяца In 3 months	64	13,8±1,6**	0,198±0,038**	0,76±0,11**	63,1±9,3**

Примечание: n — число глаз; * — $p < 0,05$, ** — $p > 0,05$, достоверность разницы между измерениями.

Note: n — number of eyes; * — $p < 0,05$, ** — $p > 0,05$, significant difference.

Таблица 2. Показатели гидродинамики у пациента. Клинический случай № 1
 Table 2. The parameters of the hydrodynamics of the eye. Clinical case № 1

Показатели гидродинамики Indicators of hydrodynamics	P ₀ (мм рт.ст.; mmHg)	C (мм ³ /мин/мм рт.ст.; mm ³ /min/mmHg)	F (мм ³ /мин; mm ³ /min)	КБ (P ₀ /C)
OD	25	0,02	0,13	250
OS	23	0,03	1,2	256

В отзывах больных прослеживались следующие характеристики: пациенты отмечали удобство в применении и простоту использования — однократное использование препарата.

Обращает на себя внимание клинический случай № 1, который не вошел в общую статистическую выборку ввиду разобщения по клинической картине. Спустя 2 недели от начала лечения у пациента было отмечено отсутствие гипотензивного эффекта от проводимой консервативной терапии. Дальнейшая тактика лечения была направлена на устранение офтальмогипертензии путем хирургического вмешательства. Данные пациента представлены в клиническом случае № 1.

Клинический случай № 1

Пациент мужского пола, 71 год. Vis OD = 0,2 (не корректирует); Vis OS = 0,15 с корр. sph -2,5 дптр = 0,4. КЧСМ OU 31 Гц. При гониоскопии: степень ширины УПК по классификации Schaffe — 2, степень пигментации угла по А.П. Нестерову — 3-4. Глаукоматозные особенности при офтальмоскопии и биомикроскопии: передняя камера мельче средней, радужка субатрофична с выраженной деструкцией пигментной каймы, выраженные помутнения

хрусталика во всех отделах, диск зрительного нерва (ДЗН) бледный с сероватым оттенком, экскавация — 0,7-0,8, сосудистый пучок смещен к носу, перипапиллярная атрофия хориоидеи (1/3 ДЗН). Диагноз: OU — впервые выявленная открытоугольная III-IV с глаукома, возрастная макулярная дегенерация, сухая форма, незрелая осложненная катаракта. Данные тонографии приведены в табл. 2. Показатели тонографии после проведенного консервативного лечения не приведены ввиду отсутствия значимого гипотензивного эффекта.

Выводы

1. Биматопрост 0,03% (Биматан) обладает выраженным гипотензивным эффектом у пациентов с впервые выявленной открытоугольной глаукомой I и II стадий, что доказывает снижение ВГД с 17,2±3,1 до 13,9±1,8 мм рт.ст. в основном за счет увеличения легкости оттока (C) с 0,081±0,042 до 0,198±0,044 мм³/мин/мм рт.ст. Однако в реализации высокого гипотензивного эффекта биматопроста участвует не только увеличение легкости оттока, но и достоверное уменьшение продукции водянистой влаги.

2. Индивидуальное ВГД на фоне монотерапии было достигнуто у 46 пациентов (64 глаза) — 100% случаев.

3. Препарат обладает стойким и длительным гипотензивным эффектом, что отражается в незначительной разнице показателей после 2 недель и 3 месяцев применения: ВГД через 2 недели применения составило $13,9 \pm 1,8$ мм³/мин/мм рт.ст., а спустя 3 месяца — $13,8 \pm 1,6$ мм³/мин/мм рт.ст.

4. Препарат обладает хорошей переносимостью, так как возникшие у 8 пациентов (17,4% из

46 пациентов) побочные эффекты не требовали дополнительного лечения и не являлись критическими и весомыми причинами для отмены или замены препарата.

5. Биматопрост 0,03% (Биматан) является удобным в применении, что было отмечено пациентами.

6. При впервые выявленной первичной открытоугольной глаукоме на далеко зашедшей и терминальной стадиях целесообразно использование хирургических методов лечения глаукомы, так как это наиболее надежный способ снижения ВГД.

Литература

1. Алексеев В.Н., Малеванная О.А., Самих Ел Хаж Надер. Причины низкой приверженности к лечению больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмологические ведомости*. 2010; 4:37-39.
2. Нестеров А.П. Первичная глаукома. М.: Медицина; 1995: 242.
3. Еричев В.П. Гипотензивная терапия первичной открытоугольной глаукомы фиксированными комбинациями лекарственных средств: методические рекомендации. М.; 2012: 21.
4. Астахов Ю.С. Новое в лечении глаукомы. *Поле зрения*. 2012; 2(10):29-32.
5. Егоров Е.А. Глаукома. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 824.
6. Passo M.S., Palmer E.A., Van Buskirk E.M. Plasma timolol in glaucoma patients. *Ophthalmology*. 1984; 91:1361-1363. doi: 10.1016/s0161-6420(84)34141-0
7. Загидулина А.Ш., Гумерова Е.И., Игбаев Р.К., Кадырова С.А., Басырова А.Р. Тенденции стартовой местной гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 9(2):52-55.
8. Li T., Lindsley K., Rouse B.. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: a systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016; 123:129-140. doi: 10.1002/14651858.cd011366
9. Brittain C.J., Saxena R., Waldock A. Prospective Switch Study from Timolol 0,5% and Latanoprost 0.005% to Bimatoprost 0.03%. *Advances in Therapy*. 2006; 23(1): 68-73. doi: 10.1007/bf02850348

References

1. Alekseev V.N., Malevannaya O.A., Samikh El Khazh Nader. Causes of low adherence to treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2010; 4:37-39. (In Russ.).
2. Nesterov A.P. Pervichnaya glaukoma [Primary glaucoma]. Moscow: Meditsina Publ.; 1995: 242 p. (In Russ.).
3. Elichev V.P. Gipotenzivnaya terapiya pervichnoi otkrytougol'noi glaukomy fiksirovannymi kombinatsiyami lekarstvennykh sredstv: metodicheskie rekomendatsii [Antihypertensive therapy of primary open-angle glaucoma with fixed combinations of drugs: guidelines]. Moscow; 2012: 21 p. (In Russ.).
4. Astakhov Yu.S. New in the treatment of glaucoma. *Field of view*. 2012; 2(10):29-32. (In Russ.).
5. Egorov E.A. Glaukoma. Natsional'noe rukovodstvo [Glaucoma. National guide]. Moscow, GEOTAR-Media Publ.; 2013: 824.
6. Passo M.S., Palmer E.A., Van Buskirk E.M. Plasma timolol in glaucoma patients. *Ophthalmology*. 1984; 91:1361-1363. doi: 10.1016/s0161-6420(84)34141-0
7. Zagidulina A.Sh., Gumerova E.I., Kadyrov S.A., Basyrova A.R. Antihypertensive therapy «At the start» for primary open-angle glaucoma. *Bashkortostan Medical Journal*. 2014; 9(2):52-55. (In Russ.).
8. Li T., Lindsley K., Rouse B.. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: a systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016; 123:129-140. doi: 10.1002/14651858.cd011366
9. Brittain C.J., Saxena R., Waldock A. Prospective Switch Study from Timolol 0,5% and Latanoprost 0.005% to Bimatoprost 0.03%. *Advances in Therapy*. 2006; 23(1): 68-73. doi: 10.1007/bf02850348

Поступила / Received / 05.11.2018

Менеджмент прогрессирования глаукомы

Авдеев Р.В.¹, Бакунина Н.А.², Басинский А.С.³, Брежнев А.Ю.⁴, Волжанин А.В.⁵, Волкова Н.В.⁶, Газизова И.Р.⁷, Галимова А.Б.⁸, Гарькавенко В.В.⁹, Городничий В.В.¹⁰, Гусаревич А.А.¹¹, Дорофеев Д.А.¹², Завадский П.Ч.¹³, Захидов А.Б., Зверева О.Г.^{15,16}, Каримов У.Р.¹⁷, Кондракова И.В.¹⁰, Куроедов А.В.^{10,18}, Ланин С.Н.⁹, Ловпаче Дж.Н.¹⁹, Молчанова Е.В.²⁰, Онуфрийчук О.Н.²¹, Петров С.Ю.⁵, Рожко Ю.И.²², Селезнев А.В.²³, Таштитова Л.Б.²⁴, Шахалова А.П.²⁵

¹ФГБОУ ВО ВГМА им. Н.Н. Бурденко, Воронеж; ²ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва; ³ООО «Офтальмологический центр» проф. Басинского С.Н., Орел; ⁴ФГОУ ВО КГМУ, Курск; ⁵ФГБНУ «НИИГБ», Москва; ⁶ФГАУ МНТК МГ им. С.Н. Федорова (филиал), Иркутск; ⁷ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург; ⁸ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ, Уфа; ⁹КГБУЗ ККОКБ им. П.Г. Макарова, Красноярск; ¹⁰ФКГУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва; ¹¹НУЗ «Дорожная клиническая больница» ОАО «РЖД», Междорожный центр Микрохирургии глаза, Новосибирск; ¹²ГБУЗ ОКБ № 3, Челябинск; ¹³ИМФУП «МЦ «Новое зрение», Минск, Беларусь; ¹⁴Клиника микрохирургии глаза ЧП «SAIF OPTIMA», Ташкент, Узбекистан; ¹⁵ГАУЗ РКОБ МЗРТ, Казань; ¹⁶ГБОУ УДПО КГМА, Казань; ¹⁷Офтальмологическая клиника «Гулистан Куз», Гулистан, Узбекистан; ¹⁸ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва; ¹⁹ООО «Три-З-МСК», Москва; ²⁰ФГБОУ ВО ОмГМУ, Омск; ²¹ГБУЗ ДЦ №7 (глазной), Санкт-Петербург; ²²ГУ РНПЦ РМ и ЭЧ, УО ГомГМУ, Гомель, Беларусь; ²³ФГБОУ ВО ИвГМА МЗ России, Иваново; ²⁴АО Казахский Ордена «Знак почета» НИИ ГБ, Алмааты, Казахстан; ²⁵ЦЛКЗ «Тонус Амарис», Нижний Новгород. Группа исследователей «Научный авангард» Российского глаукомного общества, 2011-2017[©]

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Авдеев Р.В. и др. Менеджмент прогрессирования глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2019; 18(1):45-58.

Резюме

ЦЕЛЬ. Определить характеристики прогрессирования глаукомы с учетом анализа используемых подходов (режимов) лечения у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

МЕТОДЫ. Проведено многоцентровое клиническое когортное исследование в период с ноября 2015 года по январь 2018 года на 30 научно-клинических базах 6 стран. Включены данные 155 больных первичной открытоугольной глаукомой (247 глаз). Ретроспективно оценивали анамнез, внутриглазное давление (ВГД) на момент первого режима лечения и проводимое лечение. Проспективно оценивали ВГД на момент включения в исследование и в каждой из 5 исследовательских точек каждые 6 месяцев наблюдения. При анализе компьютерной периметрии определяли среднюю светочувствительность сетчатки (MD) и ее стандартное отклонение (PSD). Динамику данных ВГД, MD, PSD в проспективной части исследования описывали уравнением $y=kx+b$, где b — константа, средний уровень параметра, k — коэффициент, характеризует наклон линии, указывающий на тенденцию к повышению/понижению значения параметра за 2,5 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Не установлено статистически значимых различий в показателях возраста и анамнеза среди женщин и мужчин. Начальная стадия глаукомы выявлена на 192 глазах (77,73%), развитая — на 40 (16,19%), и далеко зашедшая — на 15 (6,08%). Анамнез заболевания на момент начала исследования при разных стадиях глаукомы был сопоставим по времени и составил в среднем 5,7 (3,9; 8,6) года.

За средний период наблюдения 8 лет начальная стадия осталась таковой в 135 (70,31%) из 192 глаз, перешла в развитую в 45 (23,44%), в далеко зашедшую в 8 (4,17%), в терминальную в 4 (2,08%). За средний период наблюдения 8,45 года развитая стадия глаукомы сохранилась в 17 (42,50%) из 40 глаз, перешла в далеко зашедшую — у 19 (47,50%), в терминальную — в 4 (10,00%). В свою очередь, далеко зашедшая стадия сохранилась в 11 (73,33%), а перешла в терминальную в 4 (26,67%) глазах за период в 7,6 года наблюдения.

Единственным управляемым критерием лечения глаукомы и стабилизации оптической нейропатии является соблюдение рекомендованных уровней офтальмотонуса и своевременная коррекция в зависимости от стадии процесса.

Для контактов:

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

Различия в значениях ВГД в зависимости от стадии глаукомы на момент диагностики заболевания статистически значимы ($p < 0,001$; $N = 43,965$): чем больше стадия заболевания, тем выше ВГД на момент диагностирования. Однако статистически значимых различий значений ВГД в зависимости от стадии глаукомы после подбора первого гипотензивного режима не выявлено ($p = 0,238$; $N = 2,875$).

Целевое ВГД полностью достигнуто только у пациентов с начальной глаукомой, в 75% случаев при развитой стадии ВГД составляло больше 19,5 мм рт.ст., и в 75% случаев для далеко зашедшей стадии ВГД на фоне первого режима составляло больше 20 мм рт.ст. К началу проспективной части исследования статистически значимые различия в значениях ВГД в зависимости от стадии глаукомы не выявлены ($p = 0,924$; $N = 0,479$).

На момент финального обследования получены статистически значимые различия в значениях ВГД в зависимости от стадии глаукомы ($p = 0,050$; $N = 7,807$). Чем более продвинутой стадии имел пациенты, тем сильнее удалось снизить ВГД. С момента проспективной части наблюдается более агрессивная тактика ведения со стремлением достигнуть более низких значений ВГД с использованием доступных лечебных комбинаций.

Выявлено медленное плавное прогрессирование заболевания за 2,5 года исследования, по данным статической периметрии, в пределах каждой из стадий и в выборке в целом: MD изменилось с -3,27 (-7,98; -1,37) до -4,08 (-10,33; -1,95), PSD с 3,14 (2; 5,79) до 3,56 (2,14; 6,31) дБ.

Пациенты с начальной глаукомой сохраняли стадию в течение 2,5 лет при отрицательном тренде MD за полгода -0,09 (-0,27; 0,08) дБ, в случае уменьшения MD на -0,86 (-1,24; -0,44) дБ за полгода наблюдался переход в развитую стадию. Развитая стадия характеризуется положительным трендом при сохранении стадии за 2,5 года наблюдения. Переход в далеко зашедшую стадию наблюдался при тренде -1,42 (-1,58; -0,82) дБ за полгода. Далеко зашедшая стадия сохранялась, если тренд был -0,25 (-0,61; -0,09) дБ за полгода, переходила в терминальную, если тренд был -0,85 (-1,79; -0,73) дБ за полгода. Потеря светочувствительности сетчатки с ростом стадии ускоряется, при этом явной тенденции ускорения изменения тренда PSD с ростом стадии не выявлено.

На момент диагностирования глаукомы 90,3% назначений были представлены пятью основными режимами: бета-блокаторы (ББ — 43,7%), простагландины (ПГ — 27,1%), ингибиторы карбоангидразы (ИКА — 3,2%), комбинация бета-блокаторов и простагландинов (ББ+ПГ — 12,1%), комбинация бета-блокаторов и ингибиторов карбоангидразы

(ББ+ИКА — 4%). Лазерные и хирургические методики составили 5,2%. Использование «топ 5» режимов гипотензивной терапии привело к снижению ВГД до 20,5 (18;23)-23,5 (22; 25) мм рт.ст. вне зависимости от стадии болезни.

К началу проспективной части исследования количество используемых режимов увеличилось до 31, наиболее популярными являлись ББ+ПГ, ПГ, ББ+ПГ+ИКА, ББ, ББ+ИКА (72,3%). Лазерные и хирургические методики составили 24,3%.

В финале исследования использовалось 40 вариантов лечения. Наиболее часто используемые режимы не изменились (ББ+ПГ+ИКА, ББ+ПГ, ПГ, ББ+ИКА), место ББ среди «лидеров» заняла хирургия.

Установлено, что ПГ и ББ использовались на глазах с первой стадией, причем при использовании ПГ потеря светочувствительности сетчатки была наименьшей. Добавление ИКА наблюдается в более продвинутых стадиях глаукомы, дополняя терапию ПГ и ББ. Использование ББ демонстрирует наибольший отрицательный тренд. Комбинированная терапия ББ+ПГ демонстрирует в 2,85 раза более медленное прогрессирование заболевания в сравнении с монотерапией ББ.

Чем выше было ВГД на старте исследования, тем больше смен режимов терапии наблюдалось. Трендовая составляющая PSD не демонстрирует зависимости от количества режимов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Целевое ВГД на стартовом лечении достигнуто только у пациентов с начальной глаукомой, в 75% случаев для развитой стадии ВГД составляло больше 19,5 мм рт.ст. и в 75% случаев для далеко зашедшей стадии ВГД составляло больше 20 мм рт.ст., то есть фактически наблюдалась декомпенсация. Отмечено прогрессирующее увеличение отрицательной динамики показателя тренда MD с увеличением стадии болезни (-0,14; -0,26; -0,46).

На момент диагностирования глаукомы 90,3% назначений были представлены пятью основными режимами (ББ, ПГ, ББ+ПГ, ББ+ИКА, ИКА). Монотерапия ББ приводит к максимально отрицательному тренду MD при 2,5-летнем использовании данного режима (-0,4). Наилучшие тренды показывает ПГ (-0,07), ПГ+ББ (-0,14), ББ+ИКА (-0,14).

Смена режима дает дополнительное снижение ВГД (изменение тренда ВГД с 0 до -2,5), но в то же время происходит прогрессирование глаукомы (изменение показателя тренда с -0,18 до -0,81), что может говорить как о неэффективности стартовой терапии, так и о «запрограммированном» характере болезни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, режимы лечения, прогрессирование заболевания.

ENGLISH

Management of glaucoma progression

AVDEEV R.V.¹, BAKUNINA N.A.², BASINSKY A.S.³, BREZHNEV A.YU.⁴, VOLZHANIN A.V.⁵,
VOLKOVA N.V.⁶, GAZIZOVA I.R.⁷, GALIMOVA A.B.⁸, GARKAVENKO V.V.⁹, GORODNICHY V.V.¹⁰,
GUSAREVITCH A.A.¹¹, DOROFEEV D.A.¹², ZAVADSKY P.CH.¹³, ZAKHIDOV A.B.¹⁴, ZVEREVA O.G.^{15,16},
KARIMOV U.R.¹⁷, KONDRAKOVA I.V.¹⁰, KUROYEDOV A.V.^{10,18}, LANIN S.N.⁹, LOVPACHE DZH.N.¹⁹,
MOLCHANOVA E.V.²⁰, ONUFRIYCHUK O.N.²¹, PETROV S.YU.⁵, ROZHKO YU.I.²², SELEZNEV A.V.²³,
TASHTITOVA L.B.²⁴, SHAKHALOVA A.P.²⁵

¹Burdenko Voronezh state medical university, Voronezh; ²Pirogov city state clinical hospital № 1, Moscow;

³Prof. S.N. Basinsky Ophthalmology center, Orel; ⁴State medical university, Kursk; ⁵Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow; ⁶The Irkutsk branch of the Fedorov eye microsurgery state federal institution, Irkutsk; ⁷Institute for Experimental Medicine, Saint-Petersburg; ⁸Russian eye and plastic surgery center, Ufa; ⁹Makarov ophthalmology clinical hospital, Krasnoyarsk; ¹⁰Mandryka central Clinical hospital, Moscow; ¹¹Railway clinical hospital of the «Russian Railways», Center of eye microsurgery, Novosibirsk; ¹²Public clinical city hospital № 3, Chelyabinsk; ¹³Medical center "New Vision", Minsk, Belarus; ¹⁴«SAIF-OPTIMA» eye microsurgery clinic, Tashkent, Uzbekistan; ¹⁵Region clinical ophthalmology hospital, Kazan; ¹⁶State medical academy, Kazan; ¹⁷Region ophthalmology hospital, Gulistan, Uzbekistan; ¹⁸Pirogov Russian national research medical university, Moscow; ¹⁹3Z-MSK Plc., Moscow; ²⁰State medical university, Omsk; ²¹Ophthalmic diagnostic city center № 7, Saint-Petersburg; ²²State hospital, Gomel, Belarus; ²³State medical academy, Ivanovo; ²⁴Kazakh scientific research institute of eye diseases, Almaty, Kazakhstan; ²⁵Medical clinical center «Tonus Amaris», Nizhny Novgorod.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Avdeev R.V. et al. Management of glaucoma progression. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(1):45-58.

Abstract

PURPOSE: To define the features of glaucoma progression, considering the analysis of treatment approaches (regimens) in patients with primary open-angle glaucoma.

METHODS: The multicenter clinical cohort study was performed during Nov 2015 – Jan 2018 in 30 clinical bases of 6 countries. Data of 155 primary open-angle glaucoma patients (247 eyes) was included. Anamnesis, intraocular pressure (IOP) by the moment of the first treatment regimen as well as the administered treatment were analyzed retrospectively. IOP (baseline and 5 more measurements each 6 months) was analyzed prospectively. During the automated perimetry analysis, mean deviation of light sensitivity (MD) and its pattern standard deviation (PSD) were analyzed. IOP, MD, PSD data dynamics in the prospective part was described by $y=kx+b$ equation, where b was a constant, an average parameter rate, and k – the coefficient of line slope, describing the trend of parameter increase/decrease during the 2.5 year follow-up.

RESULTS: No statistically significant difference in age and anamnesis between men and women was found. Mild glaucoma stage was found in 192 eyes (77.73%), moderate – in 40 (16.19%), advanced – in 15 (6.08%). Glaucoma duration in patients with different disease stages by the moment of study beginning was comparable and averaged 5.7 (3.9; 8.6) years.

Throughout the average follow-up period of 8 years mild stage did not progress in 135 (70.31%) of 192 eyes, turned into moderate stage in 45 eyes (23.44%), into advanced – in 8 eyes (4.17%) and into terminal – in 4 eyes (2.08%). During the average follow-up period of 8.45 years moderate

glaucoma stage remained stable in 17 of 40 eyes (42.50%), turned into advanced in 19 eyes (47.50%), into terminal – in 4 eyes (10.00%). In turn, existing advanced glaucoma remained stable in 11 eyes (73.33%) and progressed into terminal in 4 eyes (26.67%) during 7.6 years of follow-up.

Generally, the only manageable criteria of glaucoma treatment and lack of optic neuropathy progression is adhering to the recommended IOP level its and timely correction according to disease stage.

IOP difference in dependence of glaucoma stage by the moment of disease diagnostics was statistically significant ($p<0.001$; $H=43.965$): the higher the glaucoma stage, the higher IOP level by the time of diagnosis verification. However, no statistically significant IOP difference in dependence of glaucoma stage was found after prescribing the first treatment regimen ($p=0.238$; $H=2.875$).

Target IOP was reached only in patients with mild glaucoma, in 75% of moderate stage patients IOP was >19.5 mmHg, and in 75% of advanced stage patients on the first treatment regimen IOP was >20 mmHg. By the moment of prospective part start, no statistically significant IOP difference depending on glaucoma stage were found ($p=0.924$; $H=0.479$).

By the final visit a statistically significant IOP difference in dependence of glaucoma stage was found ($p=0.050$; $H=7.807$). The more advanced glaucoma stage the patient had, the lower IOP was achieved. Since the start of the prospective part, a more aggressive treatment was observed in order to reach the lowest individually possible IOP, using accessible treatment options.

A slow disease progression tendency was revealed during 2.5 years of study by static automated perimetry in each glaucoma stage group and on the whole: MD changed from -3.27 (-7.98; -1.37) to -4.08 (-10.33; -1.95), PSD from 3.14 (2; 5.79) to 3.56 (2.14; 6.31) dB.

Patients with mild stage remained stable during the 2.5 years follow-up with negative MD trend of 6 months -0.09 (-0.27; 0.08) dB, in case of MD decrease of -0.86 (-1.24; -0.44) dB per 6 months the transition to the following stage occurred. Moderate stage patients showed a positive tendency with the stage being stable for 2.5 years. Progression to the following stage occurred in cases of a -1.42 (-1.58; -0.82) dB dynamics per 6 months. Advanced stage remained stable if the dynamics measurements did not exceed -0.25 (-0.61; -0.09) dB per 6 months, and progressed to terminal if it reached -0.85 (-1.79; -0.73) dB per 6 months. Retinal light sensitivity loss accelerates with stage progression, however, there is no trend of PSD acceleration with the stage increase.

By the time of glaucoma diagnosis verification 90.3% patients fell into one of 5 following regimens: beta-blockers (BB — 43.7%), prostaglandin analogues (PA — 27.1%), carbonic anhydrase inhibitors (CAI — 3.2%), beta-blockers and prostaglandin analogues combination (BB+PA — 12.1%), beta-blockers and carbonic anhydrase inhibitors combination (BB+CAI — 4%). Laser and surgical treatment amounted to 5.2%. The use of these “top-5” hypotensive regimens lead to IOP level decrease to 20.5 (18; 23) - 23.5 (22; 25) mm Hg irrespective of the disease stage.

By the moment of prospective study start, the amount of treatment regimens combinations increased to 31; the most popular being beta-blockers (BB)+prostaglandin analogues (PG), PG, BB+PG+carbonic anhydrase inhibitors (CAI), BB, BB+CAI (72.3%). Laser and surgery treatment amounted to 24.3%.

By the end of the study 40 different variants of treatment were used. The most popular regimens didn't change (BB+PG+CAI, BB+PG, PG, BB+CAI), BB was replaced by surgical intervention at the top of the list.

PG and BB were used during mild stage glaucoma, and PG use caused the slightest light sensitivity loss among there hypotensive drugs. CAIs were added in more advanced stages, enforcing the PG and BB therapy. BB use showed the most prominent negative trend. Combined BB+PG therapy was followed by a 2.85-times slower disease progression than BB monotherapy.

The higher was the baseline IOP, the more changes of treatment regimens were tried. PSD trend does not show the dependence of treatment regimens amount.

CONCLUSION: Starting treatment helped reach target IOP only in patients with mild glaucoma, in 75% of moderate stage patients IOP exceeded 19.5 mm Hg, in 75% patients with advanced stage IOP exceeded 20 mm Hg. The progressing negative MD trend increased with the disease stage (-0.14; -0.26; -0.46).

By the moment of glaucoma diagnosis verification 90.3% prescriptions consisted of five main regimens (BB, PG, BB+PG, BB+CAI, CAI). BB monotherapy caused the most prominent MD negative trend during 2.5 years of follow-up (-0.4). The best trends were showed by PG (-0.07), PG+BB (-0.14), BB+CAI (-0.14).

Regimen change provided extra IOP decrease (IOP trend change from 0 to -2.5), however the disease progression still occurs (trend change from -0.18 to -0.81), which may bear witness both to the starting therapy inefficacy and ‘programmed’ disease progress.

KEYWORDS: glaucoma, treatment regimens, disease progression.

Одной из актуальных проблем современной офтальмологии и здравоохранения остается первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), имеющая медицинское и социально-экономическое значение [1, 2, 9, 10]. В вопросах диагностики и терапии глаукомы специалисты-офтальмологи должны быть ориентированы на рекомендации Российского глаукомного общества (РГО), согласно которым существуют критерии диагностирования, определения инициальной тактики и последующей терапии в зависимости от структурно-функциональных изменений и уровня внутриглазного давления (ВГД). Однако результаты ряда многоцентровых исследований в России в течение последних лет демонстрируют отсутствие пристального внимания к уровню ВГД и периметрическим данным на каждой из стадий заболевания как к критериям, динамика которых требует смены тактики ведения, что оборачивается прогрессированием заболевания и слабовидением или слепотой для пациента [11-21]. Грамотный менеджмент глаукомы как совокупность современных принципов, методов, средств и форм управления, направленных на повышение эффективности, с учетом анамнестических, морфофункциональных

особенностей, приверженности и стоимости лечения, информированности пациентов и врачей о методах лечения и мониторинга заболевания может служить залогом сохранения зрения [6-8, 11, 12]. В связи с этим исследование трендов прогрессирования глаукомы в зависимости от предыдущего анамнеза, стадии заболевания, режимов лечения может быть использовано в «управлении глаукомой».

Цель настоящего исследования — характеристики прогрессирования глаукомы с учетом анализа используемых подходов (режимов) лечения у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Материалы и методы

В итоговый протокол аналитического многоцентрового клинического когортного исследования, проведенного в период с ноября 2015 года по январь 2018 года на 30 научно-клинических базах 6 (шести) стран (Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Россия, Узбекистан), были включены данные 155 человек (247 глаз; мужчин — 57 (36,8%), женщин — 98 (63,2%)), что составило 98% от общего числа полученных исследователями анкет. Оценкой качества результатов заполнения анкет

занимались два контролера. Исключенные анкеты содержали ошибки в виде дублирования данных, неверной трактовки определения смены режима и необоснованной (с точки зрения контролера) смены схем лечения. Для заполнения базы данных были использованы лицензированные персонализированные возможности технологии Google и Microsoft (обе — США) с предварительной кодировкой результатов для исключения нарушения норм действующего законодательства. Участие пациентов в исследовании было подтверждено их письменным согласием.

Первым этапом был проведен ретроспективный анализ данных анамнеза заболевания, уровня внутриглазного давления (ВГД) и режимов проводимого лечения. Под понятием «режим» понимались различные варианты медикаментозного, лазерного и хирургического лечения, использованные в тактике лечебно-диагностического процесса. Режимы лечения включали изучение эффективности терапии (все группы антиглаукомных препаратов, лазерное и хирургическое лечение, включая комбинации назначений).

Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования. Стадия глаукомы на момент первичного диагностирования заболевания устанавливалась по данным медицинской документации (на основании данных тонометрии, офтальмоскопии и разных видов периметрии). На момент включения в исследование производилась дополнительная документальная верификация стадии заболевания, согласно действующей классификации глаукомы с дополнительным измерением тонометрического уровня ВГД по Маклакову (грузом 10 г), исследованием функциональных показателей. При оценке уровня офтальмотонуса во внимание принимались данные, полученные на момент диагностирования глаукомы, на момент 1 (первого) режима лечения, на момент включения в исследование и далее в каждой из 5 (пяти) исследовательских точек, каждые 6 (шесть) месяцев наблюдения. Все клинические исследования, подразумевающие измерение офтальмотонуса, на момент включения в исследование производились в интервале от 9 до 12 часов утра. За степень компенсации офтальмотонуса были приняты официальные рекомендации Российского глаукомного общества (РГО, 2015) об оптимальных характеристиках верхних границ офтальмотонуса у больных глаукомой на фоне лечения.

При анализе результатов статической автоматической периметрии (САП) определяли среднюю светочувствительность сетчатки (MD) и ее стандартное отклонение (PSD). Исследование вышеуказанных параметров производилось на компьютерных периметрах Humphrey 740i и 750i («Carl Zeiss Meditec Inc.», США, программа SITA Threshold,

30-2) и Octopus 900 («Haag-Streit», Switzerland, программа 32, G1). Динамику данных ВГД, MD, PSD в течение проспективной части исследования описывали уравнением линии: $y=kx+b$, где b — константа, некий средний уровень параметра; k — коэффициент, характеризует наклон линии, указывающий на тенденцию к повышению/понижению значения параметра за 2,5 года.

Критерии включения и исключения

Критерии включения: пациенты европеоидной расы с начальной, развитой или далеко зашедшей стадиями ПОУГ (с псевдоэкзофиативным синдромом (ПЭС) или без него), с разной степенью открытия угла передней камеры (УПК)), документально подтвержденными по состоянию на 01.11.2015 г., с установленной продолжительностью болезни — не менее 3 (трех) лет на момент финального осмотра; при этом в ходе лечебно-диагностического процесса статическая автоматическая периметрия за период наблюдения с 2015 по 2018 годы должна быть выполнена не менее 5 (пяти) раз, с периодичностью 1 (один) раз в 6 (шесть) месяцев; на момент финального обследования пациенты могли получать любую антиглаукомную гипотензивную терапию или не получать ее по причине удачно выполненной антиглаукомной операции; возраст пациентов — от 40 до 89 лет (молодой, пожилой и старческий возраст, согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения от 2012 года, www.who.int/ru); клиническая рефракция $\pm 6,0$ диоптрий и астигматизм $\pm 3,0$ диоптрий, при этом глаза могли быть фактическими и артификальными.

Критерии исключения: пациенты с любой другой формой ПОУГ и клинической рефракцией, нежели указано выше; выраженные помутнения оптических сред, затрудняющие использование периметрических методов исследования или приводящие к неправильной трактовке их результатов; пациенты с любыми другими заболеваниями сетчатки (например, возрастная макулодистрофия, сухая форма — начиная со второй стадии по классификации AREDS (2001); состояния после окклюзий и осложнений диабетической ретинопатии: макулодистрофия, влажная форма, в том числе на фоне интравитреальных инъекций препаратами ингибиторами ангиогенеза и др.); пациенты с травмами и заболеваниями органа зрения в анамнезе, затрудняющими проведение тонометрии; пациенты после проведенной интракапсулярной экстракции катаракты, «классической» экстракапсулярной экстракции катаракты или фактоэмульсификации, прошедших с осложнениями (например, частичная потеря стекловидного тела, в том числе и в случае наличия послеоперационного астигматизма более ± 3 диоптрий); пациенты с любой формой отслойки сетчатки (оперированная или неоперированная);

Таблица 1. Возрастные характеристики и анамнез пациентов на момент диагностирования глаукомы и на момент начала исследования, n=155, Me (Q25%; Q75%), годы

Table 1. Age-related characteristics and medical history of patients at the time of glaucoma diagnosis and at the moment of study beginning, n=155, Me (Q25%; Q75%), years

	Возраст на момент диагностирования ПОУГ <i>Age at the time of diagnosis of POAG</i>	Возраст на момент начала исследования <i>Age at the study beginning</i>	Продолжительность болезненности к моменту начала исследования <i>Disease duration by the moment of study beginning</i>
Мужчины / Male n=57	61 (58; 65,2)	68 (64,4; 72,4)	6 (3,7; 8,1)
Женщины / Female n=98	63,45 (57,1; 68,2)	69,75 (65,5; 75,9)	5,7 (4,1; 8,6)
Статистическая достоверность / <i>Statistical significance, p/U</i>	p=0,243 U=-1,167	p=0,250 U=-1,150	p=0,680 U=-0,412
Всего / All, n=155	62,4 (57,2; 67,9)	69,3 (64,8; 73,8)	5,7 (3,9; 8,6)

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

Методы статистического анализа

Обработка полученных данных проводилась одним исследователем с использованием программы Statistica (версии 8,0, StatSoft Inc., США) с последующей системной проверкой полученных результатов и обсуждением двумя другими исследователями. Нормальность распределения количественных параметров не проводилась. Приводимые параметры представлены в формате Me (Q_{25%}; Q_{75%}), где Me — медиана, а Q_{25%} и Q_{75%} — квартили. При сравнении нескольких независимых выборок использовался анализ для попарного сравнения двух независимых выборок — Z-аппроксимация U-критерия Манна - Уитни, для повторных внутригрупповых сравнений применялась Z-аппроксимация T-критерия Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли H-критерий Краскела - Уоллеса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным <0,05.

Результаты

Средний возраст пациентов на момент диагностирования глаукомы (все стадии, без деления на гендерные подгруппы) составил 62,4 (57,2; 67,9) года, а на момент включения в исследование — 69,3 (64,8; 73,8) года. Таким образом, анамнез заболевания на момент начала исследования для пациентов с разными стадиями глаукомы был сопоставим по времени и составил в среднем 5,7 (3,9; 8,6) года (табл. 1).

Не было установлено статистически значимых различий в показателях возраста и анамнеза среди женщин и мужчин ($p > 0,05$). Вместе с тем включенные в исследование пациенты были крайне разнородны по стадиям заболевания. Наиболее многочисленную группу составили глаза пациентов с глаукомой, диагностированной на начальной стадии болезни (n=192, 77,73%), и существенно меньшие подгруппы — пациенты с развитой (n=40, 16,19%) и далеко зашедшей (n=15, 6,08%) стадиями глаукомы.

За средний период наблюдения 5,5 лет начальная стадия осталась таковой в 164 (85,42%) из 192 глаз, в 23 (11,98%) — перешла в развитую, в 5 (2,60%) — в далеко зашедшую. За средний период наблюдения 5,95 года развитая стадия глаукомы сохранилась в 25 (62,50%) из 40 случаев, перешла в далеко зашедшую — в 15 (37,50%). В свою очередь, далеко зашедшая стадия сохранилась в 15 случаях (100%) за период в 5,1 года.

За средний период наблюдения 8 лет начальная стадия осталась таковой в 135 (70,31%) из 192 глаз, в 45 (23,44%) — перешла в развитую, в 8 (4,17%) — в далеко зашедшую, в 4 (2,08%) — в терминальную стадию. За средний период наблюдения 8,45 года развитая стадия глаукомы сохранилась в 17 (42,50%) из 40 глаз, перешла в далеко зашедшую — в 19 (47,50%), в терминальную — в 4 (10,00%). В свою очередь, далеко зашедшая стадия сохранилась в 11 (73,33%), а перешла в терминальную в 4 (26,67%) глазах за период в 7,6 года наблюдения. Анализ данных табл. 2 и 3 демонстрирует, что чем больше стаж болезни, тем вероятность перехода в следующую стадию выше.

Единственным управляемым критерием эффективного лечения глаукомы и стабилизации глаукомной оптической нейропатии является соблюдение

Таблица 2. Анамнез заболевания в зависимости от стадии глаукомы на момент обнаружения заболевания и включения в исследование, n=247, Me (Q25%; Q75%), годы

Table 2. Anamnesis of the disease, depending on the stage of glaucoma at the time of detection and the final examination, n = 247, Me (Q25%, Q75%), years

		Стадия на момент включения в исследование Stage of glaucoma at the moment of study beginning				
		начальная стадия <i>mild glaucoma</i>	развитая стадия <i>moderate glaucoma</i>	далеко зашедшая стадия <i>advanced glaucoma</i>	терминальная стадия <i>terminal glaucoma</i>	всего <i>all</i>
Стадия на момент диагностирования глаукомы Stage of glaucoma at the moment of glaucoma diagnosis	начальная стадия <i>mild glaucoma</i>	5,4 (3,7; 8,2) n=164	6,2 (3,7; 9,9) n=23	7,9 (7,3; 8,6) n=5	критерий исключения	5,5 (3,75; 8,65) n=192
	развитая стадия <i>moderate glaucoma</i>	невозможно	4,8 (3,9; 8,3) n=25	6,8 (6; 9,3) n=15	критерий исключения	5,95 (4; 8,5) n=40
	далеко зашедшая стадия <i>advanced glaucoma</i>	невозможно	невозможно	5,1 (4,1; 7,4) n=15	критерий исключения	5,1 (4,1; 7,4) n=15
	терминальная стадия <i>terminal glaucoma</i>	критерий исключения	критерий исключения	критерий исключения	критерий исключения	критерий исключения

Таблица 3. Анамнез заболевания в зависимости от стадии глаукомы на момент обнаружения заболевания и проведения финального обследования, n=247, Me (Q25%; Q75%), годы

Table 3. Anamnesis of the disease, depending on the stage of glaucoma at the time of detection and the final examination, n=247, Me (Q25%, Q75%), years

		Стадия на момент финального обследования Stage of glaucoma at the time of final examination				
		начальная стадия <i>mild glaucoma</i>	развитая стадия <i>moderate glaucoma</i>	далеко зашедшая стадия <i>advanced glaucoma</i>	терминальная стадия <i>terminal glaucoma</i>	всего <i>all</i>
Стадия на момент диагностирования глаукомы Stage of glaucoma at the moment of glaucoma diagnosis	начальная стадия <i>mild glaucoma</i>	7,7 (6,2; 9,8) n=135	8,2 (6,2; 12,3) n=45	12,35 (11,15; 12,4) n=8	9,95 (7,35; 15,85) n=4	8 (6,25; 10,95) n=192
	развитая стадия <i>moderate glaucoma</i>	невозможно	6,8 (5,9; 8,4) n=17	9,3 (8,3; 11,8) n=19	7,1 (5,25; 9,25) n=4	8,45 (6,5; 11) n=40
	далеко зашедшая стадия <i>advanced glaucoma</i>	невозможно	невозможно	7,3 (6,2; 8,3) n=11	10,05 (8,15; 11,25) n=4	7,6 (6,6; 9,9) n=15
	терминальная стадия <i>terminal glaucoma</i>	невозможно	невозможно	невозможно	критерий исключения	критерий исключения

рекомендованных уровней офтальмотонуса и их своевременная коррекция в зависимости от стадии глаукомного процесса [3-5, 9, 10]. Нами было проведено изучение различий по уровням ВГД на момент диагностики ПОУГ, после подбора режима № 1, на момент включения в исследование и на момент финального обследования во всех исследуемых подгруппах (табл. 4, 5).

Получены статистически значимые различия в значениях ВГД в зависимости от стадии глаукомы на момент диагностики заболевания ($p < 0,001$; $N = 43,965$), при этом выявлено: чем больше стадия заболевания, тем выше ВГД на момент диагностирования, что согласуется с данными наших предыдущих исследований [15, 18-21]. Однако статистически значимые различия в значениях ВГД в зависимости от стадии глаукомы после подбора режима № 1 получены не были ($p = 0,238$; $N = 2,875$), при этом среднее значение ВГД снизилось для каждой из стадий. Заслуживает внимания факт, что достигнуто целевое ВГД, согласно рекомендациям РГО, только у пациентов с начальной глаукомой, в 75% случаев для развитой стадии ВГД составляло больше 19,5 мм рт.ст. и в 75% случаев для далеко зашедшей стадии ВГД на фоне режима № 1 составляло больше 20 мм рт.ст., то есть фактически эти пациенты были декомпенсированы. К моменту начала проспективной части исследования (вторая половина 2015 г.) статистически значимые различия в значениях ВГД в зависимости от стадии глаукомы получены не были ($p = 0,924$; $N = 0,479$), но у этих пациентов в прошлом на момент диагностирования глаукомы ВГД статистически значимо отличалось. Таким образом, чем более продвинутой была стадия ПОУГ на момент диагностирования болезни, тем большего снижения ВГД удалось достигнуть от исходных значений, при этом среднее значение ВГД для всех стадий составило 21 мм рт.ст., 25% имели ВГД выше 23 мм рт.ст., и только менее чем в 25% удалось достигнуть ВГД ниже 19 мм рт.ст. Следовательно, рекомендации РГО по целевым уровням ВГД соблюдались для начальной стадии глаукомы, в 50% — для развитой стадии, менее чем в 25% — для далеко зашедшей, и фактически эти пациенты имели декомпенсированный уровень давления.

На момент финального обследования изменилось соотношение пациентов по группам за счет перехода болезни у части из них в более продвинутые стадии, при этом уменьшилось количество пациентов с начальной стадией, а с развитой, далеко зашедшей — увеличилось, появились пациенты с терминальной стадией болезни. Нами получены статистически значимые различия в значениях ВГД в зависимости от стадии глаукомы ($p = 0,050$; $N = 7,807$) в данной исследовательской точке. Заслуживает внимания факт, что чем более продвинутой стадию имели пациенты, тем сильнее удалось

снизить давление у них. Целевое ВГД, согласно рекомендациям РГО, достигнуто только у пациентов с начальной глаукомой 20 (19; 22) мм рт.ст., в 50% случаев для развитой стадии ВГД составляло менее 20 мм рт.ст., в 25% случаев для далеко зашедшей стадии ВГД было менее 18 мм рт.ст., 50% пациентов с терминальной стадией имели ВГД менее 17,5 мм рт.ст., и фактически эти пациенты имели компенсированный уровень давления. Таким образом, наблюдается отчетливая тенденция более агрессивного ведения пациентов с момента проспективной части исследования, стремления достигнуть более низких значений ВГД с использованием всех возможных лечебных комбинаций.

Периметрия

Оценка прогрессирования глаукомы определяется изменением структурно-функциональных параметров. Нами выполнен анализ изменения показателей статической периметрии, а именно показателя средней светочувствительности сетчатки (MD, mean deviation) и ее стандартного отклонения (PSD, pattern standard deviation) с момента начала проспективной части до финала исследования. Стадия глаукомы определялась на основании данных MD на моменты начала и финала исследования, соответственно группы по стадиям статистически значимо различались между собой во временных точках. Пациенты с начальной стадией глаукомы имели MD меньше -6,0 дБ, с развитой — от -6,1 до -12,0 дБ, с далеко зашедшей — от -12,1 до -20,0 дБ, с терминальной — более -20,1 дБ. Отмечена четкая корреляция между показателями MD и PSD в начале и финале исследования, что согласуется с данными наших предыдущих исследований [11-13, 20]. Выявлено медленное плавное прогрессирование заболевания за 2,5 года исследования по данным статической периметрии в пределах каждой из стадий и в выборке в целом: MD изменилось с -3,27 (-7,98; -1,37) до -4,08 (-10,33; -1,95), PSD с 3,14 (2; 5,79) до 3,56 (2,14; 6,31) дБ.

Далее мы построили линию тренда, которая максимально приближена к пяти значениям каждого из случаев, и рассмотрели наклон этой линии (собственно тренд) для параметров MD (mean deviation) и PSD (pattern standard deviation) в зависимости от стадии заболевания за 2,5 года наблюдения (табл. 6, 7).

Было установлено, что пациенты с начальной глаукомой сохраняли стадию в течение 2,5 лет при отрицательном тренде MD за полгода -0,09 (-0,27; 0,08) дБ, в случае уменьшения MD на -0,86 (-1,24; -0,44) дБ за полгода наблюдался переход в развитую стадию. Обращают на себя внимание три случая в выборке, где за полгода тренд показателя MD уменьшился на -3,77 (-3,77; -3,76) дБ и глаукома перешла в далеко зашедшую, и на -5,35 дБ, где перешла в терминальную стадию.

Таблица 4. Уровень ВГД в зависимости от стадии глаукомы на момент диагностирования заболевания и после подбора режима № 1, n=247, Ме (Q25%; Q75%), мм рт.ст.

Table 4. The level of IOP, depending on the stage of glaucoma, at the time of diagnosis of the disease and first treatment prescribing, n=247, Me (Q25%; Q75%), mmHg

	Начальная стадия <i>Mild glaucoma</i> , n=192	Развитая стадия <i>Moderate glaucoma</i> , n=40	Далеко зашедшая стадия <i>Advanced glaucoma</i> , n=15	Терминальная стадия <i>Terminal glaucoma</i>	Статистическая достоверность <i>Statistical significance</i> , p/H	Всего <i>All</i> , n=247
ВГД на момент диагностирования глаукомы <i>IOP-level at the time of glaucoma diagnosis</i>	26 (25; 28)	29 (27; 32)	32 (29; 35)	критерий исключения	p<0,001 H=43,965	27 (25; 29)
ВГД после подбора режима № 1 <i>IOP after regimen № 1 administration</i>	21 (19; 23)	22 (19,5; 24)	21 (20; 26)	критерий исключения	p=0,238 H=2,875	21 (19; 23)

Таблица 5. Уровень ВГД в зависимости от стадии глаукомы на момент диагностирования заболевания, после подбора режима № 1, в момент включения в исследование и в финале исследования, n=247, Ме (Q25%; Q75%), мм рт.ст.

Table 5. The level of IOP, depending on the stage of glaucoma, at the time of diagnosis of the disease, after first treatment prescription, and at the study final, n=247, Me (Q25%; Q75%), mmHg

	ВГД на момент диагностирования* <i>IOP-level at the time of glaucoma diagnosis</i>	ВГД после подбора режима № 1* <i>IOP-level after regimen № 1 administration</i>	ВГД в начале исследования во 2-й половине 2015 г. <i>IOP-level at the time of study onset (2nd half of 2015)</i>	ВГД в финале исследования во 2-й половине 2017 г.* <i>IOP-level at the time of study finish (2nd half of 2017)</i>
ПОУГ I на момент финала исследования <i>POAG I at the time of study finish</i>	26 (25; 28) n=135	21 (20; 23) n=135	21 (20; 22) n=135	20 (19; 22) n=135
ПОУГ II на момент финала исследования <i>POAG II at the time of study finish</i>	27 (26; 30) n=62	21 (19; 23) n=62	21 (19; 22) n=62	20 (19; 22) n=62
ПОУГ III на момент финала исследования <i>POAG III at the time of study finish</i>	29 (27; 32) n=38	21 (19; 24) n=38	21 (18; 23) n=38	20 (18; 21) n=38
ПОУГ IV на момент финала исследования <i>POAG IV at the time of study finish</i>	30,5 (28,5; 35,5) n=12	20,5 (18,5; 21,5) n=12	22 (17; 26,5) n=12	17,5 (16,5; 20) n=12
Достоверность различий <i>Statistical significance</i>	p<0,001 H=26,071	p=0,872 H=0,706	p=0,924 H=0,479	p=0,050 H=7,807
Всего <i>Total</i>	27 (25; 29) n=247	21 (19; 23) n=247	21 (19; 23) n=247	20 (18; 22) n=247

Таблица 6. Тренды показателей MD за период 2015-2018 гг. (2,5 года наблюдений), в зависимости от стадии заболевания, Me (Q25%; Q75%), дБ

Table 6. MD trend in 2015-2018 (2.5 years of supervision), depending on disease stage, Me (Q25%; Q75%), dB

		Стадия на момент финала исследования Stage of glaucoma at the time of final examination				
		начальная стадия <i>mild glaucoma</i>	развитая стадия <i>moderate glaucoma</i>	далеко зашедшая стадия <i>advanced glaucoma</i>	терминальная стадия <i>terminal glaucoma</i>	всего <i>all</i>
Стадия на момент начала проспективной части исследования <i>Disease stage at the moment of prospective part of study beginning</i>	начальная стадия <i>mild glaucoma</i>	-0,09 (-0,27; 0,08) n=135	-0,86 (-1,24; -0,44) n=26	-3,77 (-3,77; -3,76) n=2	-5,35 n=1	-0,14 (-0,43; 0,03) n=164
	развитая стадия <i>moderate glaucoma</i>	невозможно	0,01 (-0,44; 0,59) n=36	-1,42 (-1,58; -0,82) n=12	нет случаев	-0,26 (-0,85; 0,39) n=48
	далеко зашедшая стадия <i>advanced glaucoma</i>	невозможно	невозможно	-0,25 (-0,61; -0,09) n=24	-0,85 (-1,79; -0,73) n=11	-0,46 (-0,86; -0,15) n=35

Таблица 7. Тренды показателей PSD за период 2015-2018 гг. (2,5 года наблюдений), в зависимости от стадии заболевания, Me (Q25%; Q75%), дБ

Table 7. PSD trend in 2015-2018 (2.5 years of supervision), depending on disease stage, Me (Q25%; Q75%), dB

		Стадия на момент финала исследования Stage of glaucoma at the time of final examination				
		начальная стадия <i>mild glaucoma</i>	развитая стадия <i>moderate glaucoma</i>	далеко зашедшая стадия <i>advanced glaucoma</i>	терминальная стадия <i>terminal glaucoma</i>	всего <i>all</i>
Стадия на момент начала проспективной части исследования <i>Disease stage at the moment of prospective part of study beginning</i>	начальная стадия <i>mild glaucoma</i>	0,05 (-0,09; 0,31) n=135	0,33 (0,1; 0,77) n=26	1,39 (0,12; 2,67) n=2	1,53 n=1	0,08 (-0,07; 0,36) n=164
	развитая стадия <i>moderate glaucoma</i>	невозможно	0,06 (-0,2; 0,25) n=36	0,02 (-0,46; 0,67) n=12	нет случаев	0,06 (-0,31; 0,31) n=48
	далеко зашедшая стадия <i>advanced glaucoma</i>	невозможно	невозможно	0,2 (-0,05; 0,42) n=24	-0,23 (-0,69; 0,04) n=11	0,12 (-0,23; 0,4) n=35

Развитая стадия характеризуется положительным трендом при сохранении стадии за 2,5 года наблюдения. При этом 25% этих пациентов имели отрицательный тренд (-0,44 дБ) за полгода, однако стадия осталась у них прежней. Переход в далеко зашедшую стадию наблюдался при тренде -1,42 (-1,58; -0,82) дБ за полгода. Далеко зашедшая стадия характеризуется отрицательным трендом во всех случаях. Стадия сохранялась, если тренд был -0,25 (-0,61; -0,09) дБ за полгода, переходила в терминальную, если тренд был -0,85 (-1,79; -0,73) дБ за полгода.

Средние значения тренда каждой из стадий демонстрируют тенденцию увеличения отрицательной динамики трендовой модели за полгода с ростом стадии болезни. Таким образом, потеря светочувствительности сетчатки с ростом стадии ускоряется.

По аналогичному принципу мы проанализировали тренды показателей PSD (pattern standard deviation) в зависимости от стадии заболевания (табл. 7).

Примечательно, что явной тенденции ускорения изменения тренда PSD с ростом стадии не выявлено. Более того, при переходе далеко зашедшей стадии

Таблица 8. Тренды показателей MD/PSD за период 2015-2018 гг. (2,5 года наблюдений), в зависимости от основных режимов назначений, Ме (Q25%; Q75%), дБ

Table 8. MD/PSD trends in 2015-2018 (2.5 years of supervision), depending on disease stage, Me (Q25%; Q75%), dB

Режим Regimen	MD на момент начала исследования во второй половине 2015 г. MD at the time of study onset (2nd half of 2015)	Тренд MD за 2,5 года со второй половины 2015 г. MD trend beginning from the 2nd half of 2015	PSD на момент начала исследования во второй половине 2015 г. PSD at the time of study onset (2nd half of 2015)	PSD за 2,5 года со второй половины 2015 г. PSD trend beginning from the 2nd half of 2015
ПГ / РА	-1,55 (-4,33; -0,55) n=51	-0,07 (-0,33; 0,24) n=51	2,57 (1,69; 3,87) n=51	0,11 (-0,16; 0,35) n=51
ББ / ВВ	-2,69 (-4,29; -1,45) n=25	-0,4 (-0,76; 0,1) n=25	2,24 (1,84; 4,0) n=25	0 (-0,1; 0,46) n=25
ББ + ПГ / ВВ+РА	-2,19 (-5,5; -0,83) n=57	-0,14 (-0,43; 0,03) n=57	2,77 (1,7; 4,19) n=57	0,07 (-0,1; 0,34) n=57
ББ + ИКА / ВВ + CAI	-4,07 (-13,45; -2,08) n=19	-0,14 (-0,81; 0,23) n=19	3,78 (2,12; 7,56) n=19	0,04 (-0,1; 0,41) n=19
ББ + ПГ + ИКА / ВВ+РА+CAI	-6,42 (-9; -1,78) n=27	-0,28 (-0,77; -0,11) n=27	4,28 (2,68; 6) n=27	0,11 (-0,28; 0,46) n=27

в терминальную тренд PSD за полгода отрицательный -0,23 (-0,69; 0,04) дБ, то есть показатель PSD вновь уменьшается. Данный факт свидетельствует о том, что в терминальной стадии при полностью погибшей сетчатке светочувствительность не разнородна, а наоборот, однородна и одинаково плоха для любого ее участка.

Режимы

Целью данного исследования было определить характеристики прогрессирования глаукомы с учетом анализа режимов лечения у пациентов с ПОУГ. Нами установлено, что на момент диагностирования глаукомы 90,3% назначений были представлены пятью основными режимами: бета-блокаторы (ББ), простагландины (ПГ), ингибиторы карбоангидразы (ИКА), комбинация бета-блокаторов и простагландинов (ББ+ПГ), комбинация бета-блокаторов и ингибиторов карбоангидразы (ББ+ИКА). При этом 43,7% (n=108) назначений приходится на группу ББ, 27,1% (n=67) — на группу ПГ, комбинация ББ+ПГ занимает 12,1% (n=30), ББ+ИКА — 4,0% (n=10), монотерапия ИКА — 3,2% (n=8) назначений. На долю всех лазерных и хирургических методик, а также их комбинаций с медикаментозной терапией приходится 5,2% (n=13). Всего на старте лечения использовалось 14 различных режимов. Использование «топ 5» режимов гипотензивной терапии привело к снижению ВГД до 20,5 (18; 23) – 23,5 (22; 25) мм рт.ст. вне зависимости от стадии болезни. Следует отметить, что комбинации действующих веществ назначались при более высоких значениях ВГД 28 (26; 30) – 28,5 (26; 32) мм рт.ст., а монотерапия — при более низких 26(25; 28,5) – 27 (25; 29) мм рт.ст.

На момент начала проспективной части исследования количество используемых режимов лечения увеличилось до 31. При этом режимами «лидерами» являлись: ББ+ПГ, ПГ, ББ+ПГ+ИКА, ББ, ББ+ИКА, что составило 72,3% (n=179) назначений, анамнез болезни для данных режимов составил от 3,5 до 7 лет. Лазерные и хирургические методики, а также их комбинации с медикаментами использовались в 24,3% (n=60). Примечательно, что лазертрабекулопластика (ЛТП) выполнена в 10,9% (n=27), непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ) — в 4,9% (n=12), синустрабекулэктомия (СТЭ) — в 8,5% (n=21) от общего количества исследованных глаз.

В финале исследования использовалось 40 вариантов лечения. Режимы «лидеры» фактически не изменились (ББ+ПГ+ИКА, ББ+ПГ, ПГ, ББ+ИКА) в сравнении с началом проспективной части исследования. Следует отметить появление на пятом месте режима СТЭ 4% (n=10), который вытеснил режим ББ из пятерки «лидеров». Всего на «топ 5» режимов пришлось 61,1% (n=151) всех назначений. Частота лазерных и хирургических методик и их комбинаций с медикаментозной терапией увеличилась до 37,2% (n=92), на долю ЛТП пришлось 14,98% (n=37), НГСЭ — 4,86% (n=12), СТЭ — 17,41% (n=43) случаев.

Выявив разнообразие и наиболее часто используемые режимы лечения, мы исследовали тренды развития основных функциональных параметров MD (mean deviation) и PSD (pattern standard deviation), отражающих прогрессирование заболевания на фоне использования «топ 5» режимов лечения (табл. 8). Установлено, что простагландины и бета-блокаторы использовались на глазах с первой стадией, причем при назначении

Таблица 9. Тренды показателей уровня ВГД, MD/PSD за период 2015-2018 гг. (2,5 года наблюдений), в зависимости от количества смен режимов назначений (инстилляций/лазер/хирургия), Me (Q25%; Q75%), мм рт.ст., дБ

Table 9. IOP, MD/PSD trends in 2015-2018 (2.5 years of supervision), depending on amount of treatment changes (eyedrops/laser/surgery), Me (Q25%; Q75%), dB

Количество смен режимов за 2,5 года (с 2015 по 2017 гг.) Number of regimen changes from the 2nd half of 2015 (2.5 years)	ВГД на момент начала проспективного исследования IOP-level at the time of prospective study onset	Тренд за 2,5 года (со второй половины 2015 г.) Trend beginning from the 2nd half of 2015 (2.5 years)		
		ВГД / IOP	MD	PSD
0	20 (19; 21) n=69	0 (-0,2; 0,4) n=69	-0,18 (-0,42; -0,01) n=69	0,12 (0; 0,35) n=69
1	21 (19; 23) n=108	-0,25 (-0,7; 0,35) n=108	-0,21 (-0,67; 0,03) n=108	0,11 (-0,09; 0,4) n=108
2	21 (19; 23) n=49	-0,5 (-1,1; 0,1) n=49	-0,08 (-0,6; 0,27) n=49	-0,03 (-0,16; 0,22) n=49
3	22 (20; 25) n=18	-0,8 (-1,9; -0,3) n=18	-0,63 (-1,18; -0,05) n=18	0,09 (-0,02; 0,46) n=18
4	27 (18; 28) n=3	-2,5 (-3,4; 2,4) n=3	-0,81 (-1,88; -0,1) n=3	-0,08 (-0,69; 0,49) n=3
Все случаи All cases	21 (19; 23) n=247	-0,2 (-0,7; 0,3) n=247	-0,19 (-0,64; 0,03) n=247	0,08 (-0,1; 0,35) n=247

простагландинов потеря светочувствительности сетчатки была наименьшей -1,55 (-4,33; -0,55) дБ. Комбинация простагландинов и бета-блокаторов и монотерапия бета-блокаторами использовались практически в равных по исходным показателям группах. Добавление ингибиторов карбоангидразы к терапии наблюдается в более продвинутых стадиях глаукомы, дополняя терапию простагландинами и бета-блокаторами. Анализ трендовой составляющей MD показывает, что терапия простагландинами выглядит наиболее выигрышно, изменение тренда в течение полугодия происходило лишь на -0,07 (-0,33; 0,24) дБ. Использование бета-блокаторов демонстрирует наибольший отрицательный тренд -0,4 (-0,76; 0,1) дБ как в сравнении с другими группами, так и, в частности, в сравнении с аналогичной группой комбинации бета-блокаторов и простагландинов -0,14 (-0,43; 0,03) дБ. Таким образом, комбинированная терапия бета-блокаторами и простагландинами демонстрирует в 2,85 раза более медленное прогрессирование заболевания в сравнении с монотерапией бета-блокаторами. Однако анализ трендовой составляющей PSD не демонстрирует более выраженное увеличение тренда в группе бета-блокаторов 0 (-0,1; 0,46) дБ, в сравнении с группой бета-блокаторы и простагландины 0,07 (-0,1; 0,34) дБ.

Далее мы провели анализ динамики трендов ВГД, MD, PSD в зависимости от количества смен режимов назначений в течение проспективной части исследования (табл. 9). Выявлено, что чем выше было ВГД на старте исследования, тем больше смен режимов терапии наблюдалось. Вероятно, исследователи стремились как можно значительнее снизить ВГД, приблизиться к рекомендованным РГО значениям давления, что подтверждается изменениями тренда ВГД -0,25 (-0,7; 0,35) мм рт.ст. при однократной и -2,5 (-3,4; 2,4) мм рт.ст. при четырехкратной смене режима, способствуя стабилизации глаукомы. Однако, несмотря на стремление тормозить болезнь, глаукома продолжала прогрессировать вне зависимости от количества смен режимов лечения. Примечательно, что в группе, где за 2,5 года наблюдения режим терапии менялся четыре раза, зафиксировано наибольшее изменение тренда MD в течение полугодия -0,81 (-1,88; -0,1) дБ. В группе, где режим не менялся — исследователи считали уровень ВГД «приемлемым» для пациента, тренд MD также имел отрицательное значение -0,18 (-0,42; -0,01) дБ, то есть глаукома прогрессировала. Трендовая составляющая PSD не демонстрирует зависимости от количества режимов лечения.

Заключение

Комбинированное аналитическое научно-клиническое многоцентровое когортное исследование было проведено в период с ноября 2015 года по январь 2018 года на 30 научно-клинических базах 6 (шести) стран (Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Россия, Узбекистан), в него были включены данные 155 пациентов (247 глаз; мужчин — 57 (36,8%), женщин — 98 (63,2%)) с разными стадиями ПОУГ. Исследование состояло из двух частей: ретроспективной — с момента постановки диагноза до включения в исследование и проспективной — наблюдение в течение 2,5 лет с периодичностью 1 раз в 6 месяцев.

Стаж болезни составил 8 (6,25; 10,95) лет для больных с начальной стадией глаукомы, 8,45 (6,5; 11) и 7,6 (6,6; 9,9) лет — для больных с развитой и далеко зашедшей стадиями болезни соответственно.

Сроки стабилизации ГОН с момента выявления болезни до финального исследования для больных с начальной глаукомой составили 7,7 (6,2; 9,8) года, с развитой — 6,8 (5,9; 8,4) года, с далеко зашедшей — 7,3 (6,2; 8,3) года. При этом выявлено, что чем дольше стаж болезни, тем вероятность перехода в следующую стадию выше.

Исходные уровни офтальмотонуса соответствовали показателям, полученным нами ранее в аналогичных исследованиях, и достоверно отличались у больных с разными стадиями болезни.

Нами выявлено, что целевое ВГД на фоне стартового режима 1 достигнуто, согласно рекомендациям РГО, только у пациентов с начальной глаукомой, в 75% случаев для развитой стадии ВГД составляло больше 19,5 мм рт.ст. и в 75% случаев для далеко зашедшей стадии ВГД составляло больше 20 мм рт.ст., то есть фактически эти пациенты были декомпенсированы. К моменту начала проспективной части исследования рекомендации РГО по целевым уровням ВГД соблюдались для начальной стадии глаукомы, в 50% — для развитой стадии, менее чем в 25% — для далеко зашедшей, и фактически эти пациенты имели декомпенсированный уровень давления.

За период проспективного наблюдения установлено дополнительное понижение уровня офтальмо-

тонуса, в сравнении с ретроспективным периодом наблюдения, однако полученные значения были статистически недостоверны ($p > 0,05$). Выявлена отчетливая тенденция более агрессивного ведения пациентов с момента проспективной части исследования, стремления достигнуть более низких значений ВГД с использованием всех возможных лечебных комбинаций.

Нами отмечено прогрессирующее увеличение отрицательной динамики показателя тренда MD с увеличением стадии болезни (-0,14; -0,26; -0,46).

На момент диагностирования глаукомы 90,3% назначений были представлены пятью основными режимами. Традиционно первое место занимает группа ББ (43,7%), на втором месте (27,1%) — группа ПГ, комбинация ББ+ПГ занимает третье место (12,1%), четвертое (4,0%) — ББ+ИКА, монотерапия ИКА — пятое (3,2%). На долю всех лазерных и хирургических методик, а также их комбинаций с медикаментозной терапией приходится 5,2%, то есть хирургическое лечение не используется в должной мере. К моменту начала проспективной части исследования количество используемых режимов лечения увеличилось до 31, а в финале исследования использовалось 40 вариантов лечения, частота лазерных и хирургических методик и их комбинаций с медикаментозной терапией увеличилась до 37,2%.

Монотерапия с использованием ББ приводит к максимально отрицательному тренду при 2,5-летнем использовании данного режима (-0,4). Наилучшие тренды показывает назначение аналогов ПГ в монотерапии (-0,07) и использование их в комбинации с ББ (-0,14), а также комбинация ББ+ИКА (-0,14).

Повышение уровня ВГД при динамическом наблюдении за пациентом ведет к необходимости пересмотра терапии, что, в свою очередь, обеспечивает дополнительное понижение офтальмотонуса (отмечено изменение тренда уровня ВГД с 0 до -2,5), но в то же время происходит прогрессирование глаукомы (изменение показателя тренда с -0,18 до -0,81), что может быть свидетельством как неэффективности выбранной тактики на старте лечения, так и «запрограммированного» характера течения болезни.

Литература

1. Куроедов А.В., Голубев С.Ю., Шафранов Г.В. Исследование морфометрических критериев диска зрительного нерва в свете возможностей современной лазерной диагностической техники. *Глаукома*. 2005; 4(2):7-19.
2. Либман Е.С., Чумаева Е.А., Елькина Я.Э. Эпидемиологические характеристики глаукомы. В кн. Глаукома: теории, тенденции, технологии. Сб. статей 4-й международной конференции. Москва; 2006: 207-212.
3. Ernest P.J., Schouten J.S., Beckers H.J. et al. An evidence-based review of prognostic factors for glaucomatous visual field progression. *Ophthalmology*. 2013; 120(3):512-519.
4. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness: action plan 2006-2011 // WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 11-13 July 2006.

References

1. Kuroyedov A.V., Golubev S.Yu., Shafranov G.V. Study of optic disc morphometric criteria as a possibilities of modern laser diagnostic equipment. *Glaucoma*. 2005; 4(2):7-19. (In Russ.).
2. Liebman E.S., Chumaeva E.A., Yelkina Ya.E. Epidemiological characteristics of glaucoma. In: *Glaucoma: theory, trends, technology. Theses of the international conference*. Moscow; 2006: 207-212. (In Russ.).
3. Ernest P.J., Schouten J.S., Beckers H.J. et al. An evidence-based review of prognostic factors for glaucomatous visual field progression. *Ophthalmology*. 2013; 120(3):512-519.
4. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness: action plan 2006-2011 // WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 11-13 July 2006.

5. Heijl A., Bengtsson B., Hyman L., Leske M.C. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2271–2276.
6. Kwon Y.H., Fingert J.H., Kuehn M.H., Alward W.L. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*. 2009; 360(11):1113–1124.
7. Harasymowycz P., Birt C., Gooi P. et al. Medical management of glaucoma in the 21st century from a canadian perspective. *J Ophthalmology*. 2016; 2016:6509809. doi: 10.1155/2016/6509809.
8. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma (4rd edition). 2014: 195.
9. Глаукома. Национальное руководство. Под ред. Е.А. Егоров. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 824.
10. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 456 с.
11. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2014; 13(2):60-69.
12. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Многоцентровое исследование по изучению показателей офтальмотонуса у пациентов с продвинутой стадией первичной открытоугольной глаукомы на фоне проводимого лечения. *Офтальмологические ведомости*. 2015; 8(1):43-60.
13. 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 продвинутой стадией первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). *Российский офтальмологический журнал*. 2015; 8(3):10-22.
14. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. 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.
15. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2014; 2(12):74-84.
16. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Модель манифестирования и исходов первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая медицина*. 2014; 92(12):64-72.
17. 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 макулярной дегенерации с выявлением их корреляционных связей и степени взаимного влияния. *Офтальмология Восточная Европа*. 2013; 4:15-25.
18. Куроедов А.В., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Предполагаемый возраст пациентов и период болезни для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций при первичной глаукоме. *Офтальмология Восточная Европа*. 2014; 3(22):60-71.
19. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15(2):19-35.
20. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Белая Д.А., Брежнев А.Ю., Волжанин А.В., Волкова Н.В., Габдрахманов Л.М., Газизова И.Р., Галимова А.Б., Гарькавенко В.В., Гетманова А.М., Городничий В.В., Гусаревич А.А., Дорофеев Д.А., Дюкарева Ю.Ф., Завадский П.С., Захидов А.Б., Зверева О.Г., Каримов У.Р., Кондракова И.В., Куроедов А.В., Ланин С.Н., Ловпаче Д.Н., Молчанова Е.В., Нагорнова З.М., Онуфрийчук О.Н., Петров С.Ю., Рожко Ю.И., Сангилбаева Ж.О., Селезнев А.В., Таштитова Л.Б., Усманов С.В., Хохлова А.С., Шахалова А.П., Шевчук Р.В. Сопоставление режимов лечения больных с первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 1. Состояние показателей офтальмотонуса. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(1):14-28. <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.01.02>
21. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Белая Д.А., Брежнев А.Ю., Волжанин А.В., Волкова Н.В., Габдрахманов Л.М., Газизова И.Р., Галимова А.Б., Гарькавенко В.В., Гетманова А.М., Городничий В.В., Гусаревич А.А., Дорофеев Д.А., Дюкарева Ю.Ф., Завадский П.С., Захидов А.Б., Зверева О.Г., Каримов У.Р., Кондракова И.В., Куроедов А.В., Ланин С.Н., Ловпаче Д.Н., Молчанова Е.В., Нагорнова З.М., Онуфрийчук О.Н., Петров С.Ю., Рожко Ю.И., Сангилбаева Ж.О., Селезнев А.В., Таштитова Л.Б., Усманов С.В., Хохлова А.С., Шахалова А.П., Шевчук Р.В. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 2. Эффективность инициальных режимов гипотензивного лечения. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17(2):65-83.
5. Heijl A., Bengtsson B., Hyman L., Leske M.C. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2271–2276.
6. Kwon Y.H., Fingert J.H., Kuehn M.H., Alward W.L. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*. 2009; 360(11):1113–1124.
7. Harasymowycz P., Birt C., Gooi P. et al. Medical management of glaucoma in the 21st century from a canadian perspective. *J Ophthalmology*. 2016; 2016:6509809. doi: 10.1155/2016/6509809.
8. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma (4rd edition). 2014: 195.
9. Glaucoma. National guidelines. Ed. by Egorov E.A. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2013. 824 p. (In Russ.).
10. Egorov E.A., Astahov Yu.S., Elichev V.P. Glaucoma: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015. 456 p. (In Russ.).
11. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina 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 glaucoma*. 2014; 13(2):60-69. (In Russ.).
12. Aбыsheva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov 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):43-60. (In Russ.).
13. Kuroedov A.V., Aбыsheva L.D., Avdeev R.V. et al. The results of the study and cost effectiveness ratio of costs in the application of local hypotensive therapy in patients with advanced primary open angle glaucoma (multicenter study). *Russian Ophthalmological J*. 2015; 8(3):10-22. (In Russ.).
14. Aбыsheva L.D., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Optimum performance of the upper limit of IOP in patients with advanced stage primary open angle glaucoma in terms of evidence-based medicine. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2015; 8(3):111-123. (In Russ.).
15. Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. Primary open-angle glaucoma: patient's age and disease duration at which blindness may occur. *Medical and biological problems of life*. 2014; 2(12):74-84. (In Russ.).
16. Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Model of primary open angle glaucoma outcomes. *Clinical medicine*. 2014; 92(12); 64-72. (In Russ.).
17. 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.).
18. Kuroedov A.V., Avdeev R.V., Aleksandrov A.S. et al. The estimated age of the patients and the period of the disease for intensive treatment in primary glaucoma. *Ophthalmology Eastern Europe*. 2014; 3(22):60-71. (In Russ.).
19. Aбыsheva L.D., Aleksandrov A.S., Arapiev M.U. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2016;15(2):19-35. (In Russ.).
20. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Belaya D.A., Brezhnev A.Y., Volzhanin A.V., Volkova N.V., Gabdrakhmanov L.M., Gazizova I.R., Galimova A.B., Garkavenko V.V., Getmanova A.M., Gorodnichy V.V., Gusarevitch A.A., Dorofeev D.A., Dyukareva Y.F., Zavadsky P.C., Zakhidov A.B., Zvereva O.G., Karimov U.R., Kondrakova I.V., Kuroyedov A.V., Lanin S.N., Lovpache D.N., Molchanova E.V., Nagornova Z.M., Onufriyчук O.N., Petrov S.Y., Rozhko Y.I., Sangilbayeva Z.O., Seleznev A.V., Tashitova L.B., Usmanov S.V., Khohlova A.S., Shakhhalova A.P., Sevcic R.V. Comparison of treatment regimens for patients with primary open-angle glaucoma with signs of disease progression. Part 1. IOP levels. *National Journal glaucoma*. 2018; 17(1):14-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.01.02>
21. Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., Belaya D.A., Brezhnev A.Y., Volzhanin A.V., Volkova N.V., Gabdrakhmanov L.M., Gazizova I.R., Galimova A.B., Garkavenko V.V., Getmanova A.M., Gorodnichy V.V., Gusarevitch A.A., Dorofeev D.A., Dyukareva Y.F., Zavadsky P.C., Zakhidov A.B., Zvereva O.G., Karimov U.R., Kondrakova I.V., Kuroyedov A.V., Lanin S.N., Lovpache D.N., Molchanova E.V., Nagornova Z.M., Onufriyчук O.N., Petrov S.Y., Rozhko Y.I., Sangilbayeva Z.O., Seleznev A.V., Tashitova L.B., Usmanov S.V., Khohlova A.S., Shakhhalova A.P., Sevcic R.V. Comparison of primary open-angle glaucoma treatment regimens for patients with disease progression characteristics. Part 2. The efficacy of mild hypotensive treatment regimens. *National Journal glaucoma*. 2018; 17(2):65-83. (In Russ.).

Поступила / Received / 15.09.2018

О физиологической сущности внутриглазного давления. Часть 1. Критерии: ВГД, ригидность и флюктуация

Кошиц И.Н., инженер-механик, генеральный директор¹;
Светлова О.В., д.м.н., доцент, профессор кафедры офтальмологии².

¹ООО «Питерком-Сети / МС Консультационная группа», 194223, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Курчатова, д. 1;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России», 191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

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

Для цитирования: Кошиц И.Н., Светлова О.В. О физиологической сущности внутриглазного давления. Часть 1. Критерии: ВГД, ригидность и флюктуация. Национальный журнал глаукома. 2019; 18(1):59-72.

Резюме

ЦЕЛИ. 1. Выявить причины сравнительно низкой достоверности традиционного критерия «уровень внутриглазного давления (ВГД)» для диагностики возрастной офтальмогипертензии (ВОГ) и открытоугольной глаукомы (ОУГ).

2. Показать безусловные практические преимущества и необходимость постепенного перехода в поле доказательной медицины от традиционного критерия «уровень ВГД» к современным функциональным критериям: «ригидность» и «флюктуация склеры», определяемым с помощью динамической экспресс-диагностики.

МЕТОДЫ. Теоретический анализ и результаты собственных клинических испытаний традиционных и новых тонометрических способов диагностики ВОГ и ОУГ по критериям: ВГД, ригидность и флюктуация.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В условиях поликлинической сети для обоснованного и объективного выбора способа профилактики ВОГ или лечения ОУГ, а также надёжного их отделения друг от друга, имеется практическая возможность использования модернизированной экспресс-диагностики с помощью пневмоанализатора ORA. Это позволяет мгновенно, высокоточно и численно выявить у пожилого пациента аномальность текущего ВГД по уровню его ВГД в молодости и принадлежности к соответствующей зоне нормы ВГД. Также по измеренным текущим уровням ригидности и флюктуации склеры можно достоверно оценить снижение функциональной способности

фиброзной оболочки глаза (ФОГ) к флюктуации, необходимой для поддержания в норме циркуляции водянистой влаги и объёма глаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Принципиальную роль в механизмах формирования текущего уровня ВГД играют ригидность и микрофлюктуации склеры. С возрастом ВГД повышается из-за того, что ригидность ФОГ по мере старения склеры постепенно возрастает. С позиций физиологии ВОГ полезна и необходима глазу для нормального поддержания процессов метаболизма даже в пожилом возрасте. Не зная уровень ВГД у пациента в молодости, врач зачастую не может на практике достоверно определить аномальность или нормальность текущего значения ВГД. А вот патологический уровень ригидности ФОГ при ОУГ всегда достоверно и заметно превышает нормальный уровень ее ригидности при ВОГ, а уровень флюктуации склеры, наоборот, соответственно заметно падает. Это позволяет объективно отделять ВОГ от ОУГ. При ВОГ или ОУГ необходимо восстанавливать функции склеры, что будет физиологически и патогенетически обоснованным профилактическим или лечебным воздействием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внутриглазное давление, тонометрия, нормы ВГД, глаукома, офтальмогипертензия, фиброзная оболочка глаза, ригидность, флюктуация, отток и продукция водянистой влаги, биомеханика глаза, склера.

Для контактов:

Светлова Ольга Валентиновна, e-mail: svetlova.ov@bk.ru

ENGLISH

The essence of the physiological intraocular pressure.

Part 1. Criteria: IOP, rigidity and fluctuation

KOSHITS I.N., mechanical engineer, General Director¹;

SVETLOVA O.V., M.D., Professor of the Ophthalmology Department².

¹Petercom-Networks / Management Systems Consulting Group Cl. Corp., 1 Kurchatova street, Saint-Petersburg, Russian Federation, 194223;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya street, Saint-Petersburg, Russian Federation, 191015.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Koshits I. N., Svetlova O.V. The essence of the physiological intraocular pressure. Part 1. Criteria: IOP, rigidity and fluctuation. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(1):59-72.

Abstract

PURPOSE: 1. To identify the reasons for the relatively low reliability of the traditional «IOP level» criterion for the diagnosis of age-related ocular hypertension (AOG) and open-angle glaucoma (OAG).

2. To show the absolute practical advantages and the need for a gradual transition in the field of evidence-based medicine from the traditional criterion «level of IOP» to modern functional criteria: «rigidity» and «scleral fluctuation», determined by dynamic rapid diagnosis.

METHODS: Theoretical analysis and results of our own clinical trials of traditional and new econometric methods of AOG and OAG diagnostics based on the following criteria: IOP, rigidity and fluctuation.

RESULTS: ORA pneumoanalyzer can be used in rapid diagnostics in the conditions of polyclinic network for reasonable and objective choice of AOG and OAG prevention and treatment methods, as well as their differential diagnosis. It allows for an instant, accurate and numerical identification of the elderly patient's current IOP level abnormality as compared to his «younger» IOP levels, and its correspondence to normal IOP range. Also, according to the measured current levels of sclera rigidity and fluctuation, it is possible to reliably estimate the decrease

in the functional ability of the fibrous tunic of the eye (FTE) in relation to the fluctuation necessary to maintain the normal circulation of intraocular fluid and the volume of the eye.

CONCLUSION: Scleral rigidity and micro-fluctuations play a fundamental role in the mechanisms of the IOP level formation. With age, both FTE rigidity and consequently IOP level tend to increase. Physiologically, AOG can play a necessary role in maintaining normal metabolic processes even in old age. If a patient's IOP level in his youth is unknown, the doctor often cannot adequately assess the abnormality of the current IOP values. In the meantime, pathological FTE rigidity in OAG patients is always significantly higher than the normal rigidity level in AOG. On the contrary, scleral fluctuations tend to correspondingly decrease. This allows for an adequate AOG and OAG differential diagnostics. In both AOG and OAG, it is necessary to restore the scleral functions, which can account for physiologically and pathogenically justified preventive or therapeutic effects.

KEYWORDS: intraocular pressure, tonometry, IOP norms, glaucoma, ocular hypertension, fibrous tunic of the eye, rigidity, fluctuation, intraocular fluid production and outflow, biomechanics of the eye, sclera.

Уровень ВГД как один из традиционных диагностических критериев при глаукоме и возрастной офтальмогипертензии

Вопрос о физиологических механизмах возникновения и функционального поддержания в глазу необходимого уровня внутриглазного давления (ВГД) приобрёл особую значимость для современных представлений о патогенезе глаукомы [1]. Сегодня даже складывается впечатление, что вековая традиция ставить диагноз «открытоугольная глаукома» (ОУГ) или «возрастная офтальмогипертензия» (ВОГ) в том числе и по уровню текущего ВГД у пациента

постепенно завела современную офтальмологию в тупик [2-4]. При этом оценка эффективности лечения глаукомы по критерию компенсации текущего уровня ВГД, как правило, является одним из аргументов в итоговой оценке проведенного терапевтического или хирургического воздействия.

И здесь следует отметить, что врач вынужден принимать решение по диагнозу «ОУГ или ВОГ» не на основе объективных, достоверных и численных данных об уровне ВГД у пациента в молодости, а согласно мифическому «уровню статистической нормы ВГД» — что фактически так же «высоко достоверно», как и в случае лечения по критерию

«средняя температура по больнице». Т. е. решение вынужденно принимается во многом интуитивно и без чёткого представления о том, является ли текущий уровень ВГД для пациента в данном возрасте нормальным или аномальным. И тогда сразу же возникает вопрос о требованиях к современной доказательной медицине в офтальмологии.

В 1998 г. российский учёный, академик РАН А.П. Нестеров сделал революционный шаг в мировой офтальмологии — предложил производить оценку индивидуального уровня истинного ВГД по зонам низкой (9-12 мм рт.ст.), средней (13-16 мм рт.ст.) и высокой (17-22 мм рт.ст.) нормы [5].

Согласно «Национальному руководству по глаукоме: путеводитель для практикующих врачей» (2015) [6] для интегральной оценки офтальмотонуса нужно различать:

- статистическую норму уровня ВГД;
- индивидуальную норму офтальмотонуса;
- понятие толерантного уровня ВГД;
- уровень давления «цели».

Статистическая норма истинного ВГД (P_0) по этому руководству составляет от 10 до 21 мм рт.ст., а тонометрического ВГД (P_t) — от 12 до 25 мм рт.ст. Однако более ранние исследования (1971, 2001) почти у 14 000 здоровых пациентов показывают, что уровень тонометрического давления в здоровых глазах может достигать 27-28 мм рт.ст. у <1% пациентов [7]. Но к 2050 г., по данным ООН, число россиян сократится до 132,7 млн человек, а число пенсионеров составит 53,4%. И мы не сильно ошибемся, если предположим, что к 2050 г. 50% населения России составят люди с индивидуальной возрастной офтальмогипертензией. Из них 1% составит 660 тыс. чел., для которых уровень ВГД в 27-28 мм рт.ст. будет являться абсолютно нормальным для здорового глаза с индивидуальной ВОГ, и «душить» такой глаз фармакотерапией явно не следует.

Индивидуальная норма (цитируем руководство): « — показатель офтальмотонуса, измеренного один или несколько раз в период отсутствия глаукоматозного процесса». По существу стоит отметить, что индивидуальные уровни ВГД, измеренные у здорового пациента в молодом и пожилом возрасте, могут существенно отличаться, поскольку с возрастом ригидность фиброзной оболочки глаза (ФОГ) возрастает. А если в этом глазу уже начался глаукомный процесс на ранней стадии, когда еще не обнаружены изменения в поле зрения и отсутствует выраженная экскавация решетчатой пластинки склеры (РПС), то патологический скачок ригидности ФОГ приведет к адекватному скачку ВГД. Результаты клинических подтверждений этого процесса мы обсудим ниже.

Но нам важно понять, что такой традиционный подход к индивидуальной норме ВГД не сможет выявить аномальность уровня ВГД в глазах, например, низкой индивидуальной зоны нормы (9-12 мм рт.ст.

по А.П. Нестерову), с начальной глаукомой, когда текущие значения офтальмотонуса в них будут соответствовать зоне высокой нормы здорового глаза (17-22 мм рт.ст. по А.П. Нестерову), хотя глаукомный скачок ригидности ФОГ и уровня ВГД уже произошел. К сожалению, определить практически аномальность или нормальность текущего значения ВГД у пациента поликлинический врач фактически не может и будет вынужден ставить диагноз в условиях неопределенности, поскольку не знает уровень ВГД у пациента в молодости.

Толерантный уровень ВГД (цитируем руководство [6]): «...обозначает уровень офтальмотонуса, не оказывающий повреждающего действия на внутренние структуры глазного яблока. Толерантный уровень ВГД определяется с помощью специальных разгрузочных проб». Определение толерантного давления требует проведения сопутствующих исследований, но и это не гарантирует то, что удастся исключить повреждающее действие ВГД на внутриглазные структуры, поскольку процесс накопления повреждений может длиться годами до того момента, когда он станет заметным. А диагноз поликлиническому врачу надо ставить «здесь и сейчас».

Согласно этому руководству (цитируем): «Термин «давление цели» был введен в практику только в последнее время. Давление цели определяется эмпирически, с учетом всех факторов риска, имеющих у данного конкретного больного, и так же, как толерантный уровень офтальмотонуса, не должно оказывать повреждающего действия на глазное яблоко.... В повседневной практике принято, что «давление цели» достигается снижением исходного уровня ВГД не менее чем на 30%».

В соответствии с этими представлениями, «давление цели» достигается снижением начального уровня ВГД не менее чем на 30% у всех пациентов, независимо от их возраста и принадлежности к определенной зоне нормы ВГД по А.П. Нестерову. Т. е. практический врач должен произвести измерение текущего ВГД в пожилом возрасте, а затем выбрать способ его снижения на 30% и более, не имея представления об индивидуальном уровне ВГД у этого пациента в молодости. Собственно говоря, на этом доказательная медицина для конкретного больного может и заканчиваться.

Правда, все мы хорошо знаем, что Европейское глаукомное общество (EGS) рекомендует снижать уровень ВГД при глаукоме ранних стадий на 20%, средних — на 30% и далеко зашедших — на 40%, а некоторые авторы рекомендуют снижать ВГД еще больше (цитируем): «...с позиции толерантного давления для достижения целевого давления необходимо снижать исходный уровень офтальмотонуса у больных глаукомой с умеренно повышенными значениями офтальмотонуса на 45%, а при исходно высоких значениях ВГД — на 60%» [8].

С возрастом сопротивление оттоку водянистой влаги (ВВ) постепенно возрастает из-за своеобразного «засорения» естественных путей оттока. И именно для поддержания дренирования ВВ через матрикс ресничной мышцы или через трабекулярную сеточку и ее юкстаканаликулярную ткань происходит ответное физиологическое повышение ВГД с возрастом, поскольку это позволяет поддерживать процессы нормального метаболизма в структурах глаза и вовремя удалять продукты метаболизма.

Соответственно, с возрастом падает и функциональная способность склеры непосредственно участвовать в оттоке за счет ухудшения способности ее эластических структур к сокращению и «выдавливанию» ВВ как по путям оттока, так и сквозь саму склеру [2, 3]. Да к тому же и собственная ткань склеры становится с возрастом (и особенно при глаукоме) менее проницаемой для водянистой влаги, что осложняет процесс диффузии ВВ сквозь склеру [2, 9-11]. Кроме того, с возрастом ригидность (жесткость) склеры медленно возрастает, а ее эластические структуры стареют, поэтому способность склеры к микрофлуктуациям объема падает [3, 12, 13].

Из всего вышесказанного следует сделать важнейший вывод о том, что ответная ВОГ полезна и необходима глазу для нормального поддержания процессов метаболизма даже в пожилом возрасте. Поэтому к вопросу снижения якобы «повышенного ВГД» при ВОГ следует относиться крайне осторожно, поскольку при этом неминуемо будут ускорены процессы старения структур глаза. И если «глаукома — это старение глаза, опережающее возраст» (определение доц. Г.В. Родзевич, 2003), то становится понятным, насколько опасными могут быть необоснованные попытки снижения ВГД при ВОГ до такого уровня, который мы еще даже не научились определять для глаза как физиологически безопасный [14, 15].

Парадоксально, но пока нормы ВГД для здоровых и нормативы ВГД для глаукомных глаз по-настоящему в мире не разработаны. Но также заметим, что эти нормы и нормативы должны обязательно учитывать [15]:

- регион проживания и расу пациента;
- возраст пациента согласно классификации ВОЗ;
- уровень его артериального давления;
- вид рефракции;
- принадлежность к диапазону офтальмотонуса в молодости по А.П. Нестерову (низкий, средний или высокий);
- фоновое значение текущей ригидности фиброзной оболочки глаза пациента;
- уровень текущей флуктуации склеры.

В табл. 1 представлены результаты измерений уровня ВГД, выполненных различными авторами.

Из табл. 1 хорошо видны большие разбросы (в 2-3 раза) в диапазоне крайних значений уровней ВГД практически в каждом исследовании. Особенно это характерно для исследований, выполненных

W. Leydhecker у 18 800 пациентов [16]. Причем среднее значение уровня ВГД составило 15,5 мм рт.ст. Очевидно, что во всем этом огромном массиве измерений ВГД представлены глаза с разными зонами нормы согласно А.П. Нестерову.

Можно ли пользоваться на практике для конкретного пациента в сегодняшних условиях доказательной медицины этим средним значением ВГД по всему массиву измерений, как, например, 15,5 мм рт.ст. у W. Leydhecker, т. е. пользоваться «уровнем статистической нормы ВГД»? Ну, конечно же, нет! Ведь это и есть «среднее давление по больнице». К тому же без учета всех необходимых индивидуальных физиологических данных, которые мы перечислили выше. Такой традиционный подход по-настоящему может поставить врача в тупик и даже привести к выбору неадекватного лечения до тех пор, пока врач не будет знать значение ВГД в молодости у пациента даже уже в сравнительно пожилом возрасте.

В РФ был проведен ряд важнейших практических исследований по формированию норм ВГД и уточнению границ норм тонометрического ВГД в здоровых глазах. Наиболее известны уже упомянутые исследования тонометрического ВГД по Маклакову с грузом 10 г в здоровых глазах. Эти исследования Н.В. Паниной (1971) и В.Н. Алексеева с соавторами (2001) [7] были выполнены, к сожалению, без учета возраста и других необходимых характеристик. Полученные авторами результаты представлены в табл. 2, 3. Авторы предложили считать для тонометрического ВГД зоной низкой нормы уровень ВГД ниже 18 мм рт.ст., зоной средней нормы — 19-22 мм рт.ст. и зоной высокой нормы — 23-26 мм рт.ст. Но поскольку при этом возраст пациентов не учитывался, то эти клинические данные пока можно рассматривать только как физиологические ориентиры для здоровых глаз, включая здоровые глаза с офтальмогипертензией.

А теперь зададимся простым вопросом: «А как же глаз контролирует уровень ВГД»? И оказалось, что он в принципе не способен это делать, поскольку барорецепторы в глазу пока морфологами не обнаружены [10, 17]. Однако в склере найдено большое количество механорецепторов, которые могут высокоточно контролировать относительное перемещение склеральных пластин при изменении внутриглазного объема ВВ, т. е. могут контролировать объем глаза [10, 17]. Из этого следует важный биомеханический вывод: глаз не контролирует давление, а контролирует свой текущий объем. Этот вывод ставит под сомнение традиционный подход к диагностике и лечению глаукомы через критерий «уровень текущего ВГД по сравнению со среднестатистической нормой» и говорит о безусловно тупиковом пути использования параметра ВГД как диагностического критерия при ОУГ и ВОГ. Ведь этот параметр в глазу не контролируется, поскольку в нем отсутствуют датчики давления!

Таблица 1. Величина офтальмотонуса в здоровых глазах по данным различных авторов

Table 1. IOP values in healthy eyes according to different authors

Автор <i>Author</i>	Год <i>Year</i>	Тонометр <i>Tonometer</i>	Число глаз <i>Number of eyes</i>	Офтальмотонус, мм рт.ст. <i>IOP, mm Hg</i>	
				среднее значение <i>medium value</i>	диапазон <i>range</i>
Goldmann	1957	Гольдманна <i>Goldmann</i>	400	15,4	8,9-22,0
Leydhecker	1958	Шиотца <i>Schiotz</i>	18 800	15,5	8,8-22,2
Беккер	1958	Шиотца <i>Schiotz</i>	909	16,1	8,8-23,4
Weekers	1959	Шиотца <i>Schiotz</i>	478	17,0	9,9-24,1
Fronimopulos	1961	Шиотца <i>Schiotz</i>	606	16,2	10,2-22,2
Колесникова Л.Н. <i>Kolesnikova L.N.</i>	1961	Дашевского <i>Dashevsky</i>	1 009	15,0	8,5-21,5
Levene	1961	Гольдманна <i>Goldmann</i>	1 686	15,6	7,0-24,2
Мельник Л.С. <i>Melnik L.S.</i>	1961	Маклакова (5 г) <i>Maklakov (5 g)</i>	3 386	16,6	9,5-23,6
Нестеров А.П. <i>Nesterov A.P.</i>	1963	Маклакова (5 г) <i>Maklakov (5 g)</i>	427	16,6	9,8-23,5
Белоруссов В.К. <i>Belorussov V.K.</i>	1964	Маклакова (5 г) <i>Maklakov (5 g)</i>	2 400	16,4	9,7-22,9
Katavisto	1964	Шиотца <i>Schiotz</i>	11 520	16,1	9,1-23,2
Панина Н.В. <i>Panina N.V.</i>	1971	Маклакова (10 г) <i>Maklakov (10 g)</i>	9416	20,0	16,0-26,0
Алексеев В.Н. и др. <i>Alekseev V.N. et al.</i>	2001	Маклакова (10 г) <i>Maklakov (10 g)</i>	4902	19,9	14,0-28,0

Но, как ни странно, у этой «ВГД-медали» есть и «незаметная», но по-настоящему важная сторона — ребро медали! Это точность, с которой мы определяем уровень ВГД разными способами и методами измерений. В табл. 4 представлены наши обобщенные оценки погрешностей измерений уровня ВГД разными методами [4].

В технике измерения считаются достоверными, если относительная погрешность измерений не превышает 2%. Из табл. 4 видно, что пневмотонометрия с большим отрывом выиграла бой за точность измерений уровня ВГД у других методов тонометрии.

А, например, прямые клинические измерения истинного ВГД в передней камере глаза через введенную тонкую иглу, выполненные непосредственно в процессе тонометрии, показывают, что сравнительная величина суммарной ошибки определения ВГД по косвенным измерениям и расчетам может достигать 25% (табл. 5) [18].

Такие большие значения суммарной погрешности измерений связаны в первую очередь с тем, что, смещая роговицу с помощью длительного (например, по Маклакову) или короткого импульсного силового воздействия (пневмотонометры, ударный тонометр Пилецкого ИГД-01), мы практически измеряем не ВГД, а степень «податливости» склеры или ее способность к изменению внутреннего объема под действием дополнительно «вброшенного» внутрь глаза (т. е. вытесненного кзади вогнутой роговицей) объема несжимаемой водянистой влаги. То есть фактически сначала мы получаем обобщенную характеристику фиброзной оболочки глаза (ФОГ), а потом не вполне корректно пересчитываем ее в давление.

Традиционные представления основаны на гипотезе о том, что ригидность ФОГ в процессе обычного старения глаза или при ускоренном старении при ОУГ изменяется незначительно, не более чем на 26% [19]. Поэтому в косвенных расчетах

Таблица 2. Статистическая норма тонометрического ВГД в здоровых глазах [7]

Table 2. Statistical norms of tonometric IOP in healthy eyes [7]

Зона низкой нормы Low norm area		Зона средней нормы Average norm area		Зона высокой нормы High norm area	
диапазон, мм рт.ст. range, mm hg	процент от всех пациентов percent of all patients'	диапазон, мм рт.ст. range, mm hg	процент от всех пациентов percent of all patients'	диапазон, мм рт.ст. range, mm hg	процент от всех пациентов percent of all patients'
менее 18	20,3 %	19 ÷ 22 в т. ч. 20 including 20	72,2% у 30% have 30%	23 ÷ 26	6,5 %

Средняя величина тонометрического ВГД составила 19,9±0,03 мм рт.ст.

The average value of tonometric IOP was 19.9±0.03 mm Hg

Всего 14 318 глаз: 9 416 — Н.Б. Панина, 1971; 4 902 — авторы, 2001

Total 14 318 eyes: 9 416 — N.B. Panina, 1971; 4 902 — authors, 2001

Таблица 3. Распределение пациентов по уровню ВГД и полу [7]

Table 3. The distribution of patients according to IOP and gender [7]

Год; число глаз Year; number of eyes	Пол Gender of patients	Распределение пациентов по уровню ВГД, % The distribution of patients according to IOP, %													
		14	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1971; 9416	M Male	0,3	2,1	5,1	14,0	15,4	21,5	8,7	15,8	7,3	4,3	3,7	1,1	0,4	0,3
	Ж Woman	0,2	1,9	4,0	12,9	13,7	22,4	9,1	16,6	8,8	4,7	3,9	1,2	0,3	0,3
2001; 4902	M Male	-	1,5	5,7	15,5	21,5	27,8	10,8	11,6	4,5	1,3	0,7	0,1	-	-
	Ж Woman	-	2,0	5,9	12,0	21,2	28,3	9,9	13,3	4,4	1,1	0,8	0,2	-	-

Уровень индивидуального ВГД ≤20 мм рт.ст. наблюдался почти у 75% пациентов

The level of individual IOP ≤20 mm Hg was observed in almost 75% of patients

Колебания ВГД за период 5-7 лет у 491 пациента: 0-3 мм рт.ст. (89%); 4-6 мм рт.ст. (11%); >6 мм рт.ст. (нет)
IOP fluctuations over a period of 5-7 years in 491 patients: 0-3 mm Hg (89%); 4-6 mm Hg (11%); >6 mm Hg (no)

уровня ВГД на практике в РФ используется постоянное значение ригидности, равное $R_i = 0,0215 \text{ мм}^{-3}$ для молодых, пожилых и глаукомных глаз (некая средняя ригидность «по больнице»)! А сегодня мы уже знаем, что ригидность ФОГ может заметно изменяться при ВОГ, а при ОУГ может скачкообразно увеличиваться в 2-3 раза, т.е. на 200-300%! Но тогда реально встанет вопрос о том, как эти диагностические ошибки измерения соотносятся с требованиями доказательной медицины по достоверной постановке диагноза и выбору адекватного способа лечения?

И вот теперь мы вынуждены констатировать, что не все пока гладко в вопросе точного определения офтальмотонуса: ведь работа на несертифицированном оборудовании и без учета погрешности

измерений уровня ВГД может приводить к явным ошибкам в диагностике ОУГ. Видимо, не зря высокопрофессиональный офтальмолог-исследователь S. Shah выбрал такое яркое название для своей статьи (перевод наш): «Точное измерение ВГД — это миф современной офтальмологии?» [20]. Ведь погрешности измерений ВГД бывают зачастую настолько высоки, что верить этим измерениям неправомерно. Если анализировать данные многочисленных исследований по сравнительной эффективности разных фармакопрепаратов для гипотензивной терапии, то можно заметить, что в качестве основного критерия используется критерий снижения ВГД. И этот параметр у разных фармакопрепаратов иногда различается всего на 1-2 мм рт.ст.,

Таблица 4. Погрешности тонометрии разными способами измерений и типами тонометров
Table 4. Tonometry errors by different measurement methods and types of tonometers

Тип тонометра Type of tonometer	Относительная погрешность измерения Relative measurement error	Абсолютная погрешность измерений, мм рт.ст. Absolute measurement error, mm Hg	Способ исследования Research method
Продолжительность измерения = 0,02-0,5 с Duration of measurement = 0.02-0.5 s			Динамическая тонометрия. Состояние дренажной системы — закрытое. В процессе измерения отток ВВ невозможен. Dynamic tonometry The state of the drainage system is closed. In the process of measuring the outflow of intraocular fluid is impossible.
Пневмоанализатор ORA (ВГД _{гольд} / ORA) Pneumatic analyzer ORA (IOP _{GOLD} / ORA)	<5%	±1,0	
Пневмотонометры Pneumotonometry	<5-8%	±1,0	
Склеротонометр Пилецкого ИГД-02 Pilecky Sclerotometer IGD-02	<7,7%	±2,0 при ВГД до 26,0 мм рт.ст. ±2.0 at IOP to 26.0 mm Hg	
Продолжительность измерения = 1,0-5,0 с Measurement duration = 1.0-5.0 s			
Гольдманна Goldmann	<10%	Нет данных No data	Статическая тонометрия. Состояние дренажной системы — открытое. В процессе измерения отток ВВ возможен. Static tonometry. The drainage system is open. Intraocular fluid outflow during the measuring process is possible.
Icare	<15%	±2,8 при ВГД от 5,0 до 30,0 мм рт.ст. ±2.8 in IOP 5.0 to 30.0 mm Hg	
Динамический контурный тонометр Pascal Dynamic contour tonometer Pascal	от 25 до 60%	±1,5-2,8	
Шиотца Schiotz	от 15 до 40%	±1,0-10,0 (!)	
Маклакова Maklakov	от 25 до 60%	±3,0-16,0 (!)	

Таблица 5. Погрешности тонометрии. Корреляция между толщиной центральной части роговицы, данными тонометрии и прямым измерением ВГД в передней камере [18]

Table 5. Tonometry errors. Correlation between the thickness of the central part of the cornea, tonometry data and a direct measurement of IOP in the anterior chamber [18]

Способ измерения ВГД Method of IOP measurement	Значения ВГД, мм рт.ст. The values of IOP, mm Hg	Толщина роговицы, мм Corneal thickness, mm
Косвенный. Тонометр Perkins Indirect / The Perkins tonometer	8,0-32,0	0,448-0,713 Уровень ВГД от толщины роговицы не зависит. The level of IOP does not depend on the thickness of the cornea.
Косвенный. Тонометр Топорен Indirect / The Tonopen tonometer	7,0-38,0	
Прямое измерение истинного ВГД в передней камере через иглу Direct measurement of true IOP in the anterior chamber through the needle	от +1,2 до -10,0 from +1,2 to -10,0	

т. е. не является, по сути, достоверным, поскольку расположен в области погрешности измерений косвенными методами тонометрии.

Вывод. С точки зрения «доказательной» медицины необходимо разработать достоверные нормы для здоровых глаз с ВОГ и нормативы ВГД для глаукомных глаз, обязательно учитывать в клинической практике погрешность измерений ВГД, не использовать тонометры, которые вовремя не были поверены или не прошли очередное техническое обслуживание, а также тонометры, не имеющие в паспорте прибора указания на величину погрешности по поддиапазонам измерений. Или в перспективе наметить постепенный переход от архаичного измерения ВГД к другим современным и более достоверным критериям в диагностике и лечении ОУГ.

Традиционные представления о механизмах формирования текущего уровня ВГД

Этот вопрос на протяжении столетий был в конце концов основательно запутан. Даже выпущенная в США в 2018 г. объемная книга по биомеханике глаза содержит непростительные ошибки в некоторых основных разделах, включая и раздел о ВГД [21]. Этот «последний срез» западных представлений о биомеханике и физиологии глаза еще раз показал, что российские исследователи имеют безусловный научный отрыв в понимании физиологических особенностей взаимосвязанной работы внутриглазных систем. Это ведущее положение российских исследователей в мире в области физиологии и биомеханики глаза было зафиксировано в п. 4 Итоговой резолюции 3rd Global Pediatric Ophthalmology Congress (London, 2018) (см. сайт конгресса, цитируем, перевод наш): «Конгресс отмечает безусловную важность и особую перспективность научных исследований по направлению «Физиология и биомеханика глаза»... Лидером в этих междисциплинарных исследованиях сегодня является Россия» [22].

Запутанность вопроса о сущности ВГД связана с тем, что междисциплинарный подход здесь практически не использовался, а в мире так и не были найдены другие более эффективные, чем ВГД, критерии для достоверного описания интенсивности происходящих изменений при ОУГ и ВОГ. Попытаемся разобраться в этих коллизиях, поскольку именно от этого в первую очередь зависит создание новых более эффективных технологий диагностики и лечения ОУГ или профилактики ВОГ.

К сожалению, даже классические отечественные учебники и монографии по офтальмологии в разделах описания воздействия ВГД на структуры глаза содержат досадные ошибки. В частности, практически всегда утверждается, что «давление в задней камере больше, чем в передней, и поэтому ВВ перетекает из задней камеры в переднюю». Однако даже из школьного курса физики мы знаем,

что «давление в сообщающихся сосудах одинаково». А передняя и задняя камеры глаза — это сообщающиеся сосуды, давление в которых разнится только при зрачковом блоке! Нам известна только одна монография — В.В. Волкова, где об этом сказано правильно и согласно законам природы: «...перетекание жидкости из задней камеры в переднюю происходит по закону «сообщающихся сосудов» [23].

В исследовательской монографии офтальмологов проф. М.М. Дронова и доц. Р.И. Коровенкова (2011) [24] была сделана смелая историческая попытка обобщить наши знания о сущности ВГД, путях его формирования и регуляции. Однако, к сожалению, некоторые представления этих высокопрофессиональных ученых о сущности ВГД, на наш взгляд, далеки от идеала, поскольку противоречат законам механики. В частности, авторы утверждают, что (цитируем): «любой биологический объект или ткань обладает определенным давлением — внутренним давлением.... Направленное наружу давление внутри глаза воздействует на наружную капсулу, расправляя и растягивая ее» [24, стр. 186]. То есть именно давление во внутренних структурах глаза заставляет его фиброзную оболочку (ФОГ) расширяться!

Но эти представления авторов разительно «не стыкуются» с законами механики (цитируем, орфография сохранена) [24, стр. 193]: «Таким образом, внутриглазное давление ($P_{вг}$) представляется суммарной величиной давлений жидкости в передней камере ($P_{пк}$), задней камере ($P_{зк}$), хрусталика ($P_{хр}$), стекловидного тела ($P_{ст}$), увеального тракта ($P_{ут}$), сетчатки ($P_{сет}$), диска зрительного нерва ($P_{дзн}$) и жидкости супраувеального пространства ($P_{суп}$), или: $P_{вг} = P_{пк} + P_{зк} + P_{хр} + P_{ст} + P_{ут} + P_{сет} + P_{дзн} + P_{суп}$ ».

Даже комментировать эту своеобразную «суперпозицию давлений» сложно, поскольку предложения авторов настолько революционны, что для их реализации потребуется пересмотреть ряд основополагающих законов природы. Но отсутствие в этой авторской «суперпозиции» весомой добавки в виде внутричерепного давления (ВЧД) вызывает особое недоумение: ведь ВЧД влияет на экскавацию решетчатой пластинки склеры (РПС) даже существенно больше, чем ВГД [3, 4]. Авторы, по-видимому, не предполагают, что расширяться оболочку заставляет не несжимаемый внутриглазной объем, а растянутая оболочка только обжимает структуры глаза, создавая ВГД и, как следствие — в том числе давление в тканях. И у офтальмологов эти представления о наличии «внутреннего давления» в тканях, изнутри «распирающих» ФОГ, достаточно распространены. Однако это точно не так.

Из школьного курса физики мы знаем, что вода несжимаема и при постоянной температуре неспособна расширяться. Но сама по себе жидкость не может создать внутри себя давление, а чтобы оно появилось, эту жидкость необходимо сжать снаружи.

Давление внутри глаза может появиться только тогда, когда его внутриглазные структуры сожмет снаружи фиброзная оболочка глаза.

Поэтому ВГД, которое создает ФОГ, обжимая несжимаемые внутриглазные структуры, в норме во всех уголках глаза одинаково, ибо давление распространяется в жидкости во все стороны одинаково и одновременно. Поэтому в норме в глазу не может быть разных давлений даже в передней и задней камерах глаза, а есть только одно одинаковое значение ВГД во всех его сегментах и отделах. Если сказать образно, то все внутриглазные структуры «плавают» внутри «глазного океанариума» с постоянным давлением, перемещаясь вместе с ФОГ.

Обобщая этот раздел, заметим, что традиционные представления об исполнительных механизмах формирования и поддержания уровня ВГД противоречивы и проработаны не в полной мере. Поэтому в условиях доказательной медицины офтальмологам сложно опираться на уровень ВГД в качестве надежного диагностического критерия, поскольку и сам этот уровень в глазу не контролируется. А значит, нужны другие подходы и диагностические критерии, адекватные законам природы и физиологии глаза.

Роль ригидности и флуктуации склеры в поддержании физиологически необходимого уровня ВГД

Наши исследования показали, что склера обладает ярко выраженными функциональными свойствами, выполняя важную роль регуляторного исполнительного механизма оттока водянистой влаги в глазу [3, 10]:

- поддерживает необходимый постоянный уровень ВГД (тургор) за счет регуляции внутриглазного объема с помощью флуктуации склеры, а также за счет регуляции проницаемости склеры с помощью расположенных в ней рецепторов простагландинов;

- нивелирует скачки офтальмотонуса при систолическом-диастолическом изменении объема сосудов хориоидеи (нивелирует глазной пульс);

- обеспечивает микрофлуктуации объема глаза в моменты преобладания продукции или оттока водянистой влаги;

- непосредственно обеспечивает возможность оттока ВВ из глаза за счет адекватного уменьшения в этот момент внутриглазного объема («выдавливание ВВ наружу»), поддерживая при этом постоянный уровень ВГД в норме.

Объемная ригидность фиброзной оболочки глаза есть характеристика ее упругих свойств *in vivo*, определяющая способность сопротивляться изменению своей формы, т. е. сопротивляться упругому растяжению или деформации ФОГ. Ригидность ФОГ в основном зависит как от биомеханических

свойств склеры, так и от ее морфологических особенностей в данный период, а также от объема глазного яблока.

Также нами было предложено новое в офтальмологии понятие: флуктуация, характеризующая свойство всего глазного яблока восстанавливать свою форму при внешних (или внутренних) микровоздействиях. Флуктуация отражает не только эластические, но и амортизирующие свойства склеры, и характеризует способность к микроизменениям объема глаза при текущем уровне ВГД. Способность глаза к микрофлуктуациям объема зависит как от биомеханических свойств склеры, так и от ее морфологических особенностей в данный период, а также от объема глазного яблока и уровня ВГД.

Сегодня мы уже хорошо понимаем, что ВОГ развивается из-за того, что ригидность ФОГ по мере старения склеры постепенно возрастает, а при ОУГ происходит еще и дополнительный резкий скачок текущей ригидности: патологическое старение глаза начинает опережать возраст. Наши с соавторами клинические исследования показали, что именно текущая ригидность (жесткость) ФОГ определяет уровень ВГД, причем на уровне закономерности ($p < 0,001$) [3]. То есть какова ригидность, таков и уровень ВГД. Но не наоборот!

Необходимость учета ригидности ФОГ прекрасно понимал не только Albrecht von Gräfe, говоря о «плотном глазе» на I Международном офтальмологическом конгрессе в Брюсселе в 1857 г., но и другие офтальмологи и механики [25-27]. Например, классик P. Römer более века назад писал: «...Первичные изменения при глаукоме и необходимые условия для ее клинических явлений необходимо искать... в сумке глазного яблока.... Изменение сумки глазного яблока, которое до сих пор слишком мало принималось во внимание, является первичным симптомом заболевания и вызывает прежде всего расположение к глаукоме. Только потому изменение склеры мало принималось во внимание, что оно чрезвычайно мало обнаруживается клинически и анатомически.... И только если считать глаукому болезнью самодовлеющей, которая, может быть, зависит от перерождения сумки глазного яблока, если рассматривать повышение внутриглазного давления как усиленное выделение жидкости, а закладывание камерного угла как вторичное явление, то становится понятным, что при помощи наших терапевтических мероприятий мы можем воздействовать на механические факторы обмена жидкостей, но довольно часто не можем излечить болезнь как таковую» [28].

Однако, как всегда, существуют и противоположные мнения. Автор работы [29] в ответ на нашу публикацию [30] заявил следующее (цитируем, орфография сохранена) [29, стр. 67]: «...процитированное в начале данной работы положение, связанное со «вторым китом» теории глаукомы

И.Н. Кошица с соавт., а также их утверждения типа «...именно старение склеры является ключевой механической первопричиной роста ВГД и последующего развития в ряде глаз ПОУГ...» по крайней мере недостаточно обоснованы. Механической причиной роста ВГД скорее являются нарушения в системе приток - отток водянистой влаги, а не старение (или увеличение жесткости) оболочки глазного яблока... Но на основании полученных заключений и выводов обосновываются принципы диагностики и лечения (как медикаментами, так и в хирургическом плане) глаукомы — а это уже серьезно. Именно это заставило нас изложить свою точку зрения по обсуждаемому вопросу». Но, к сожалению, автор не заметил важные клинические факты исследователей-морфологов, которые были приведены в нашей аналитической статье [30], написанной в соавторстве с механиками достаточно высокого уровня.

В нашей «вредной» для клиники, по мнению нашего критика, статье [30] были приведены исследования, выполненные самарскими морфологами Н.И. Затулиной, Н.В. Панормовой и Л.Г. Сенновой, в результате которых многофакторный клинический эксперимент с продолжительностью наблюдений в 15 лет позволил им создать новую концепцию патогенеза ПОУГ, когда «...Проведенные исследования свидетельствуют, что начальным звеном в патогенезе первичной глаукомы является нарастающая дезорганизация, деструкция соединительной ткани как переднего, так и заднего отрезков глаза, что в последующем было подтверждено изучением интегрального показателя начальной стадии глаукомы по клиническим признакам. Изменения сосудов вторичны по отношению к патологии соединительной ткани». Т.е. фактически наши теоретические гипотезы о патогенезе ОУГ [30-32] подтвердились в результате независимых многолетних и, на наш взгляд, классических морфологических исследований самарских офтальмологов, ярких представителей школы Т.И. Ерошевского.

Прошло всего 3 года после появления вышеуказанного негативного мнения профессора Г.А. Любимова, и роль ригидности склеры в поддержании физиологически необходимого уровня ВГД была доказана нами с М.В. Засеевой (2009) в достоверных клинических экспериментах по независимым авторским методикам [3], а на 7th World Glaucoma Congress (2017, Helsinki) предложенный нами инновационный метод диагностики, позволяющий надежно отделить ОУГ от ВОГ по критерию ригидности или флуктуации склеры, получил положительную оценку.

Справедливости ради, следует упомянуть и более позднее мнение проф. Г.А. Любимова с соавт. (2016, цитируем) [33]: «...ригидность есть некоторая интегральная характеристика системы (глазного яблока), а не тканей, ее составляющих. Она не может

быть однозначно связана с механическими характеристиками этих тканей, определяемыми, например, в опытах на выделенных образцах этих тканей... Результат оценки упругих свойств корнеосклеральной оболочки глаза по предложенной нами методике показал их достоверное нарушение по мере увеличения стадии ПОУГ». Т. е., по последнему мнению авторов, упругие свойства ФОГ (а это — ригидность и флуктуация), оказывается, достоверно связаны с глаукомным процессом.

Для пользы дела приведем сконцентрированное мнение профессора В.В. Волкова. В рецензии на наше учебное пособие о физиологических функциях фиброзной оболочки глаза и их исполнительных механизмах он высказал такое мнение: «...Изложенный в пособии материал основан на обобщении многолетних исследований авторов по выявлению ключевых звеньев патогенеза офтальмогипертензивной формы открытоугольной глаукомы (ОУГ). Ряд теоретических предпосылок и результатов исследований авторов являются новаторскими и получившими подтверждение в клинической практике как самих авторов, так и ряда других ученых. Авторами представлен альтернативный взгляд на патогенез офтальмогипертензивной формы ОУГ, имеющий довольно веские основания. Для этого авторам потребовалось глубоко вникнуть в проблемы нормальной и патологической физиологии глаза и дать свое новое видение взаимосвязанного функционирования ряда внутриглазных систем в норме и при разнообразной патологии. Это относится не только к выполненной авторами унификации понятия «ригидность фиброзной оболочки глаза» (ФОГ), но и к предложенному новому для физиологии глаза понятию «флуктуация» склеры (здесь просматривается аналогия с понятиями stress и strain в биомеханике). Необходимо отметить, что авторами разработаны и предлагаются простые и оригинальные экспресс-методы определения этих первостепенных физиологических характеристик глаза *in vivo* в клинике, в частности, за счёт модернизации методики ОРА...» [3].

Нами была разработана и внедрена в клиническую практику такая новая идеология динамических измерений с помощью пневмоанализатора ОРА, когда одно мгновенное исследование (20 миллисекунд) на ОРА (это обычный пневмотонометр Reichert (США), но с простейшей оптико-лазерной приставкой для определения моментов плоской аппланации роговицы) позволяет достоверно определять следующие основные физиологические параметры даже у пожилого глаза [1, 3, 12, 15]:

- уровень текущей ригидности и флуктуации;
- принадлежность данного глаза к зоне низкой, средней или высокой нормы ВГД;
- текущее ВГД по Гольдманну;
- уровень ВГД в молодости.

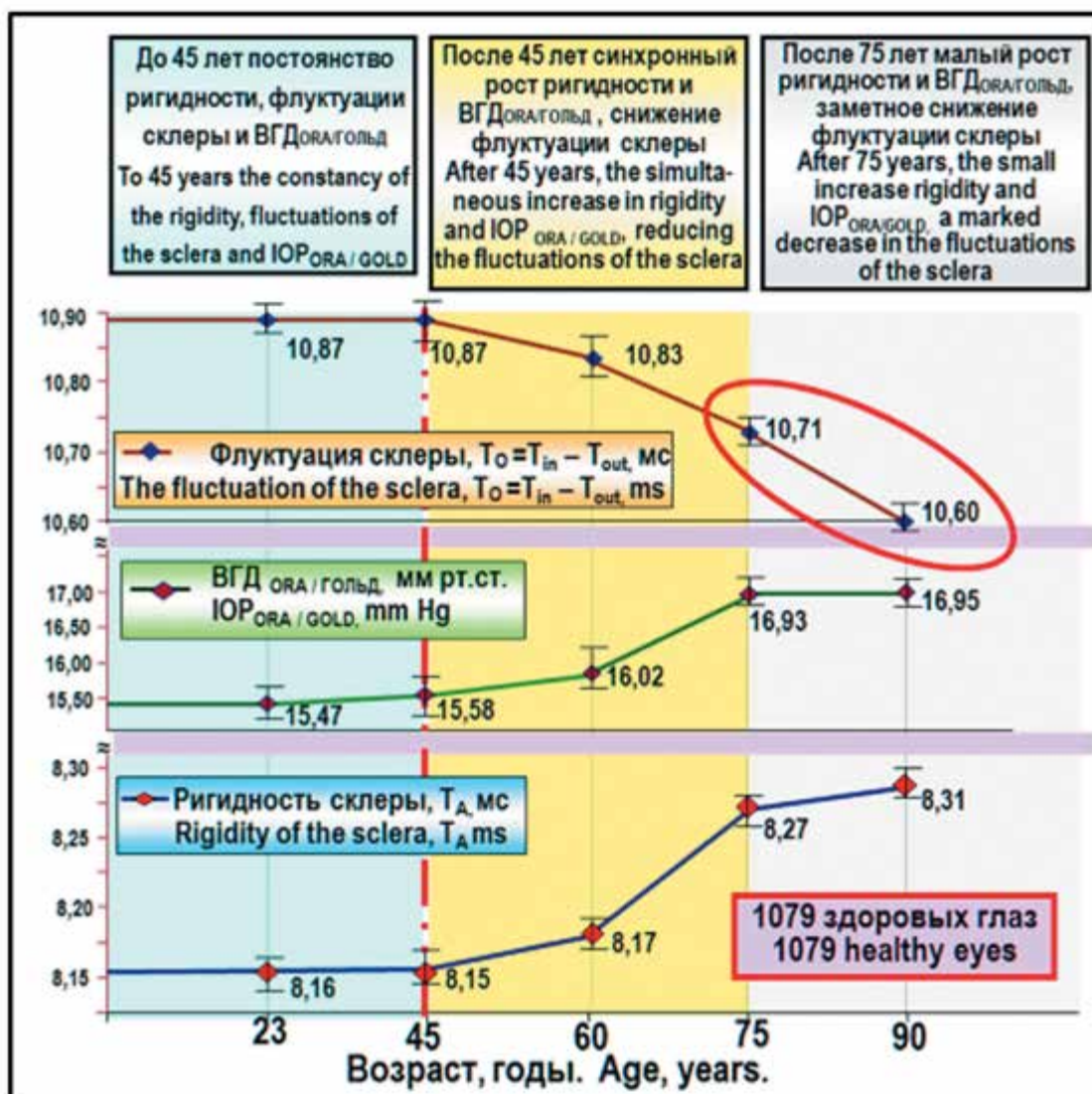


Рис. 1. Взаимосвязанные измерения в здоровых глазах показателей ригидности фиброзной оболочки глаза и флуктуации склеры с уровнем текущего ВГД_{ОРА/ГОЛД} [1, 3]

Fig. 1. Interrelated measurements of FTE rigidity and scleral fluctuations with the current IOP_{ORA/GOLD} parameters in healthy eyes [1, 3]

Как показали наши эксперименты на пневмотонометре ОРА, в здоровых глазах лиц в возрасте до 45 лет ничего не меняется (рис. 1). Видно, что с возрастом в здоровых глазах наблюдается синхронность и постепенность изменений значений ригидности ФОГ, флуктуации склеры и ВГД до достижения 75 лет. В старческом периоде способность склеры к флуктуации лавинообразно падает, причем это происходит на фоне относительного постоянства уровней ригидности и ВГД. Однако в старческом периоде после 75 лет ригидность ФОГ и флуктуация склеры изменяются не синхронно, а независимо и разнонаправленно, что подтверждает нашу первоначальную гипотезу о том, что эти характеристики взаимосвязаны, но по своей физиологической сути разнятся.

Для практического врача-офтальмолога эти результаты имеют большое значение. Ведь до 45 лет в норме в здоровом глазу ничего не меняется! И уровень индивидуального ВГД, измеренный до 45 лет, позволяет достоверно соотнести данный глаз с зоной нормы ВГД по А.П. Нестерову в молодости. И об этом стоит сообщать пациенту при профилактическом осмотре в возрасте до 45 лет, чтобы «запомнил на всю жизнь» свою индивидуальную норму ВГД, точно так же, как и норму АД. Для такого пациента уже в пожилом возрасте это очень поможет поликлиническому врачу быстро определить аномальность его текущего ВГД и, возможно, «отсечь» ВОГ от ОУГ.

Еще один важный практический результат был получен в процессе наших исследований. Оказалось, что в молодости глаза с малоизмененной

рефракцией, т. е. глаза гиперметропов слабой степени, эметропов и миопов слабой степени, имеют одинаковую среднюю ригидность! Эта наша первоначально фантастическая гипотеза была подтверждена на практике в клинике ($p < 0,001$) [3, 12]. Что и позволило определять с помощью нашей методики на пневмоанализаторе ОРА уровень ВГД у пожилого пациента в молодости $P_{\text{МОЛ}}$ по предложенному нами простому соотношению: $R_{\text{ТЕК}} / P_{\text{ТЕК}} = R_{\text{МОЛ}} / P_{\text{МОЛ}}$, где ригидность в молодости $R_{\text{МОЛ}} = \text{constant} = 8,13$ мс (миллисекунды), а текущая ригидность $R_{\text{ТЕК}}$ и уровень ВГД $P_{\text{ТЕК}}$ определяются прибором ОРА. Подобные результаты были получены нами в другом стационаре с помощью нашей независимой методики двукратной тонометрии по Маклакову (10 г) у почти 2 500 пациентов [34].

Возможно, главная функциональная задача систем продукции и оттока ВВ — это постоянно прокачивать сквозь внутренние структуры глаза примерно одинаковый для каждого глаза в данном регионе объем водянистой влаги в сутки. Т. е. необходимо выполнить физиологическую задачу пропустить через полость глаза постоянный ежесуточный объем ВВ для поддержания процессов метаболизма, точно так же, как и «прокачивать» через глаз или по всему организму постоянный ежесуточный объем крови.

Но если мы уже знаем, что ригидность почти у всех молодых глаз одинакова, а как мы выяснили — «какова ригидность, таково и ВГД», то почему же глаза распределяются согласно предложенным А.П. Нестеровым зонам нормы [5]? Ведь тогда и ВГД в этих глазах должно быть одинаково! Объяснить этот кажущийся парадокс достаточно просто. В каждом глазу имеется индивидуальное анатомическое строение его дренажной системы, которое напрямую влияет на уровень ее гидравлического сопротивления. С возрастом увеличение гидравлического сопротивления из-за «засорения» дренажной системы шлаками требует в норме ответного повышения уровня текущего ВГД, для того чтобы сохранить необходимый для метаболизма постоянный ежесуточный объем проходящей ВВ.

Т. е. в здоровом глазу с возрастом нормальная фильтрации ВВ должна проходить при более высоком ответном уровне ВГД, что можно обеспечить за счет возрастного повышения ригидности ФОГ и/или с помощью малого увеличения среднего объема глаза для дополнительного растяжения ФОГ и малого ответного повышения ее ригидности. Итак, фактически мы обнаружили физиологический механизм, который способен регулировать интенсивность фильтрации ВВ из глаза за счет адекватного увеличения или уменьшения среднего объема ВВ внутри ФОГ при текущем уровне ее ригидности, с контролем объема глаза с помощью механорецепторов склеры.

В дополнение к этому основному регуляторному механизму управления интенсивностью работы дренажной системы глаза существует и другой важнейший физиологический механизм: изменение уровня проницаемости склеры с помощью расположенных в ней рецепторов простагландинов [17]. И когда из-за развития глаукомного процесса постепенно выключается из работы основной механизм регуляции интенсивности оттока ВВ за счет микроперемещений склеры, то мы патогенетически обоснованно стимулируем работу дополнительного механизма с помощью направленного медикаментозного увеличения в глазу количества постоянно продуцируемых в норме простагландинов, повышающих проницаемость склеры.

Промежуточные выводы

1. Глаз настроен на пропускание через себя постоянного ежесуточного объема ВВ для поддержания метаболизма в норме.

2. Уровень текущего ВГД в здоровом глазу постепенно повышается с возрастом для безусловного пропуска через полость глаза и его дренажную систему постоянного объема ВВ, несмотря на постепенное увеличение гидравлического сопротивления в путях оттока.

3. Все здоровые глаза имеют индивидуальный диапазон уровня ВГД согласно А.П. Нестерову: низкий, средний и высокий, поэтому любые отклонения офтальмотонуса в глазу должны рассматриваться только по отношению к его индивидуальной зоне ВГД.

4. Достоверные нормы ВГД для здоровых и нормативы ВГД для глаукомных глаз в мире не разработаны. Использование понятия «зона статистической нормы по уровню ВГД» не является обоснованным достоверным критерием для диагностики ОУГ или ВОГ в условиях доказательной медицины, поскольку мы не знаем уровень ВГД у пациента в молодости и к какой зоне нормы ВГД принадлежит этот глаз.

5. Величина текущей ригидности ФОГ закономерно определяет уровень текущего ВГД: «какова ригидность, такое и ВГД» и не наоборот.

6. В молодости глаза без выраженных изменений рефракции — гиперметропов слабой степени, эметропов и миопов слабой степени — имеют одинаковую ригидность ФОГ, но разное ВГД из-за индивидуальных различий в уровне гидравлического сопротивления их дренажной системы.

Во второй части статьи мы рассмотрим роль флуктуации склеры в обеспечении постоянства ежесуточного объема протекающей через глаз водянистой влаги.

Литература

1. Кошиц И.Н., Светлова О.В., Рябцева А.А., Макаров Ф.Н., Засеева М.В., Мустяца В.Ф. Роль ригидности фиброзной оболочки глаза и флуктуации склеры в ранней диагностике открытоугольной глаукомы. *Офтальмологический журнал*. 2010; 6:76-88.
2. Светлова О.В., Кошиц И.Н., Дроздова Г.А. Взаимодействие механизмов оттока водянистой влаги и аккомодации при миопии и глаукоме. *Патологическая физиология глаза*. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2016. 160 с.
3. Светлова О.В., Кошиц И.Н. Физиологические функции фиброзной оболочки глаза и их исполнительные механизмы. Нормальная и патологическая физиология глаза: Учебное пособие. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2014. 64 с.
4. Светлова О.В., Кошиц И.Н. Офтальмотонус как один из прогностически значимых критериев оценки развития глаукомного процесса. Нормальная и патологическая физиология глаза: Учебное пособие. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2016. 64 с.
5. Нестеров А.П. Основные принципы диагностики первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 1998; 2(114):3-6.
6. Национальное руководство по глаукоме: путеводитель для практикующих врачей. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 456 с.
7. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. Новые подходы к гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Consilium Medicum*. 2001:3-9.
8. Балалин С.В., Фокин В.П. Современные представления о понятии «давление цели». *РМЖ. Офтальмология*. 2012; 4:123-126.
9. Trier Klaus. The Sclera. Chapter 5. The permeability of the sclera. 2006:361-362.
10. Светлова О.В., Дроздова Г.А., Балашевич Л.И., Засеева М.В., Рябцева А.А., Макаров Ф.Н., Кошиц И.Н. Морфофизиологические особенности строения склеры глаза человека как ключевого звена в формировании уровня внутриглазного давления в норме и при глаукоме. *Морфология*. 2009; 5(136):5-10.
11. Долганов В.Н. К патологической анатомии глаукомы: клинико-гистологическое исследование. СПб.: Тип. Я. Трей. 1899; 115:761.
12. Светлова О.В., Балашевич Л.И., Засеева М.В., Макаров Ф.Н., Кошиц И.Н. Физиологическая роль ригидности склеры в формировании уровня внутриглазного давления в норме и при глаукоме. *Глаукома*. 2010; 1:26-40.
13. Jackson T.L., Hussain A., Morley A.M.S. et al. Scleral hydraulic conductivity and macromolecular diffusion in patients with uveal effusion syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49:5033-5040.
14. Светлова О.В., Рябцева А.А., Кошиц И.Н., Макаров Ф.Н., Гусева М.Г., Засеева М.В. О выборе эффективной стратегии и тактики в ранней диагностике, профилактике и лечении открытоугольной глаукомы. Часть 1. Состояние вопроса и исходные предпосылки. *Офтальмологический журнал*. 2014; 2(457):118-133.
15. Светлова О.В., Рябцева А.А., Кошиц И.Н., Макаров Ф.Н., Гусева М.Г., Засеева М.В. О выборе эффективной стратегии и тактики в ранней диагностике, профилактике и лечении открытоугольной глаукомы. Часть 2. Теория и практика. Новая медицинская технология. *Офтальмологический журнал*. 2014; 3(458):104-118.
16. Leydhecker W. The intraocular pressure: Clinical aspects. *Ann Ophthalmol*. 1976; 8:398-399.
17. Вит В.В. Строение зрительной системы человека. Одесса: Астропринт; 2003. 655 с.
18. Feltgen N., Leifert D., Funk J. Correlation between corneal thickness, applanation tonometry, and direct intracameral IOP readings. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85:85-87.
19. Нестеров А.П., Бунин А.А., Кацнельсон Л.А. Внутриглазное давление. *Физиология и патология*. М.; 1974. 238 с.
20. Shah S. Accurate intraocular pressure measurement — the myth of modern ophthalmology? *Ophthalmology*. 2000; 7:1805-1807.
21. Biomechanics of the Eye. Under the editorship C.J. Roberts, W.J. Dupps, J. Grafword Downs. Kugler Publications; 2018. 546 p.
22. Кошиц И.Н., Светлова О.В., Гусева М.Г., Эгембердиев М.Б. О научных итогах 3rd Pediatric Ophthalmology Congress (London, 2018) и об эффективности публикации статей в рейтинговых офтальмологических журналах. *Офтальмологический журнал*. 2018; 4(477):66-72.

References

1. Koshits I.N., Svetlova O.V., Ryabtseva A.A., Makarov F.N., Zaseeva M.V., Mustyatsa V.F. The role of rigidity of the eye fibrous coat and scleral fluctuation in the early diagnosis of open-angle glaucoma. *Ophthalmological Journal*. 2010; 6:76-88. (In Russ.).
2. Svetlova O.V., Koshits I.N., Drozdova G.A. The interaction mechanisms of the outflow of the aqueous humour and accommodation in myopia and glaucoma. *Pathological physiology of the eye: monograph*. 2nd edition. St. Petersburg: Publishing of Mechnikov North-Western Medical University; 2014. 160 p. (In Russ.).
3. Svetlova O.V., Koshits I.N. Physiological functions of the fibrous tunic of the eye and their Executive mechanisms. Normal and pathological physiology of the eye: a textbook. St. Petersburg: Publishing house of North-Western State Medical University after name I.I. Mechnikov; 2014. 64 p. (In Russ.).
4. Svetlova O.V., Koshits I.N. Ophthalmotonus as one of the prognostically significant criteria for assessing the development of the glaucoma process. Normal and pathological physiology of the eye: a textbook. St. Petersburg: Publishing of Mechnikov North-Western State Medical University; 2014. 64 p.
5. Nesterov A.P. Basic principles of diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol*. 1998; 2(114):3-6. (In Russ.).
6. National guide to glaucoma: a guide for practitioners. 3rd edition. Moscow. GEOTAR-Media; 2015. 456 p. (In Russ.).
7. Alekseev V.N., Martynova E.B. The new approaches to the hypotensive therapy of primary open-angle glaucoma. Moscow. Consilium Medicum. 2001:3-9. (In Russ.).
8. Balalin S.V., Fokin V.P. Modern concepts of the concept of «target pressure». *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2012; 4:123-126. (In Russ.).
9. Trier Klaus. The Sclera. Chapter 5. The permeability of the sclera. 2006:361-362.
10. Svetlova O.V., Drozdova G.I., Balashevich L.I., Zaseeva M.V., Ryabtseva A.A., Makarov F.N., Koshits I.N. Morphophysiological features of the structure of the human eye sclera as a key link in the formation of the level of intraocular pressure in normal and glaucoma. *Morphology*. 2009; 5(136):5-10. (In Russ.).
11. Dolganov V.N. To pathological anatomy of glaucoma: clinical-histology research. St. Petersburg: Printing House Y. Trey. 1899; 115:761. (In Russ.).
12. Svetlova O.V., Balashevich L.I., Zaseeva M.V., Makarov F.N., Koshits I.N. The physiological role of the rigidity of the sclera in forming the level of intraocular pressure in normal and glaucoma. *Glaucoma*. 2010; 1:26-40. (In Russ.).
13. Jackson T.L., Hussain A., Morley A.M.S. et al. Scleral hydraulic conductivity and macromolecular diffusion in patients with uveal effusion syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49:5033-5040.
14. Svetlova O.V., Ryabtseva A.A., Koshits I.N., Makarov F.N., Guseva M.G., Zaseeva M.V. On the choice of an effective strategy and tactics in the early diagnosis, prevention and treatment of open-angle glaucoma. Part 1. Status and background. *Oftalmol Zhurnal*. 2014; 2(457): 118-133. (In Russ.).
15. Svetlova O.V., Ryabtseva A.A., Koshits I.N., Makarov F.N., Guseva M.G., Zaseeva M.V. On the choice of an effective strategy and tactics in the early diagnosis, prevention and treatment of open-angle glaucoma. Part 2. Theory and practice. New medical technology. *Oftalmol Zhurnal*. 2014; 3(458):104-118. (In Russ.).
16. Leydhecker W. The intraocular pressure: Clinical aspects. *Ann Ophthalmol*. 1976; 8:398-399.
17. Vit V.V. The Structure of the human visual system. Odessa: Astroprint; 2003. 655 p. (In Russ.).
18. Feltgen N., Leifert D., Funk J. Correlation between corneal thickness, applanation tonometry, and direct intracameral IOP readings. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85:85-87.
19. Nesterov A.P., Bunin A.I., Katsnelson L.A. Intraocular pressure. Physiology and pathology. Moscow; 1974. 238 p. (In Russ.).
20. Shah S. Accurate intraocular pressure measurement — the myth of modern ophthalmology? *Ophthalmology*. 2000; 7:1805-1807.
21. Biomechanics of the Eye. Under the editorship C.J. Roberts, W.J. Dupps, J. Grafword Downs. Kugler Publications; 2018. 546 p.
22. Koshits I.N., Svetlova O.V., Guseva M.G., Egemberdiyev M.B. On the scientific results of the 3rd Pediatric Congress of Ophthalmology (London, 2018) and the effectiveness of the publication of articles in the ranking ophthalmic journals. *Oftalmol Zhurnal*. 2018; 4(477): 66-72. (In Russ.).

23. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. М.: Медицина; 2001. 349 с.
24. Дронов М.М., Коровенков Р.И. Глазное давление в норме и при патологии. Книга 1: Анатомо-морфологические характеристики. СПб.: Нестор-История; 2011. 204 с.
25. Симановский А.И. Сравнительный анализ изменения биомеханических свойств склеры в процессе естественного старения и при развитии глаукоматозной патологии. *Глаукома*. 2005; 4:13–19.
26. Козлов В.И. Новый метод изучения растяжимости и эластичности оболочек глаза при изменении офтальмотонуса. *Вестник офтальмологии*. 1967; 2:5–9.
27. Синеок А.Е., Золотарев А.В., Карлова Е.В., Шевченко М.В., Милудин Е.С. Ригидность глаза в эксперименте. *Российский офтальмологический журнал*. 2011; 3 (4):73–77.
28. Römer P. Руководство по глазным болезням в форме клинических лекций. Второй том. Пер. с немецкого издания д-ра мед. Г.С. Канцеля. С.-Петербург: Практическая медицина (В.С. Эттингер); 1913. 805 с.
29. Любимов Г.А. О роли ригидности оболочки глазного яблока в процессе формирования внутриглазного давления. *Глаукома*. 2006; 2:64–67.
30. Кошиц И.Н., Светлова О.В., Котляр К.Е., Макаров Ф.Н., Смольников Б.А. Биомеханический анализ традиционных и современных представлений о патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома*. 2005; 1:41–62.
31. Светлова О.В., Засеева М.В., Суржиков А.В., Кошиц И.Н. Развитие теории оттока водянистой влаги и перспективные гипотензивные воздействия. *Глаукома*. 2003; 1:51–59.
32. Svetlova O.V., Zinovieva N.V., Krylova I.S., Koshitz I.N., Smolnikov B.A., Fyodorova E.M., Kotliar K.E. Elaboration of the conception of the biomechanical model of the aqueous outflow. *Russian Journal of Biomechanics*. 2001; 3:23–29.
33. Киселева О.А., Иомдина Е.Н., Любимов Г.А., Моисеева И.Н., Штейн А.А., Бессмертный А.М., Арчаков А.Ю. Оценка риска прогрессирования глаукомы на основе биомеханических показателей корнеосклеральной оболочки глаза. *РМЖ «Клиническая Офтальмология»*. 2016; 4:177–181.
34. Светлова О.В., Кошиц И.Н., Дроздова Г.А., Засеева М.В., Ленкевич А.В. Практический способ определения индивидуального давления в молодости и уровня снижения ригидности склеры в старости для расчёта параметров гипотензивных операций нового типа. Часть 2. *Глаукома*. 2009; 1:46–53.
23. Volkov V.V. Glaucoma with pseudonormal pressure. Moscow: Medicina; 2001. 349 p. (In Russ.).
24. Dronov M.M., Korovenkov R.I. Eye pressure in norm and at pathology. Book 1: Anatomical and morphological characteristics. St. Petersburg: Nestor-History; 2011. 204 p. (In Russ.).
25. Simanovskiy A.I. Comparative analysis of changes in the biomechanical properties of sclera in the process of natural aging and the development of glaucoma pathology. *Glaucoma*. 2005; 4:13–19. (In Russ.).
26. Kozlov V.I. A new method of studying the extensibility and elasticity of the eye membranes with changes in ophthalmotonus. *Vestn Ophthalmol.* 1967; 2:5–9. (In Russ.).
27. Sineok A.E., Zolotaryov A.V., Karlova E.V., Shevchenko M.V., Miladin E.S. Rigidity of the eye in the experiment. *Russian Ophthalmological Journal*. 2011; 3(4):73–77. (In Russ.).
28. Römer P. Guide to eye diseases in the form of clinical lectures. Second volume.: Translated from the German edition of doctor of medicine G.S. Kancel. St. Petersburg: Practical medicine (V.S. Ettinger); 1913. 805 p. (In Russ.).
29. Lubimov G.A. On the role of the rigidity of the shell of the eyeball in the formation of the intraocular pressure. *Glaucoma*. 2006; 2:64–67. (In Russ.).
30. Koshits I.N., Svetlova O.V., Kotlyar K.E., Makarov F.N., Smolnikov B.A. Biomechanical analysis of traditional and modern concepts of the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Glaucoma*. 2005; 1:41–62. (In Russ.).
31. Svetlova O.V., Zaseeva M.V., Surzhikov A.V., Koshits I.N. The development of the theory of the outflow of aqueous humor and promising hypotensive effect. *Glaucoma*. 2003; 1:51–59. (In Russ.).
32. Svetlova O.V., Zinovieva N.V., Krylova I.S., Koshitz I.N., Smolnikov B.A., Fyodorova E.M., Kotliar K.E. Elaboration of the conception of the biomechanical model of the aqueous outflow. *Russian Journal of Biomechanics*. 2001; 3:23–29. (In Russ.).
33. Kiseleva O.A., Iomdina E.N., Lyubimov G.A., Moiseeva I.N., Stein A.A., Bessmertny A.M., Archakov A.Yu. Estimation of risk of progression of glaucoma on the basis of biomechanical indicators corneoscleral layer of the eye. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2016; 4:177–181. (In Russ.).
34. Svetlova O.V., Koshits I.N., Drozdova G.A., Zaseeva M.V., Lenkevich A.V. Practical method of determining individual pressure in youth and the level of reduction of rigidity of the sclera in old age to calculate the parameters of hypotensive operations of a new type (Part II). *Glaucoma*. 2009; 1:46–53. (In Russ.).

Поступила / Received / 09.01.2019

Инновационные технологии при комбинированной хирургии глаукомы и осложненной катаракты

ЯШИНА В.Н., врач-офтальмолог, аспирант отдела хирургии глаукомы;

СОКОЛОВСКАЯ Т.В., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела хирургии глаукомы.

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 127486, Российская Федерация, Москва, Бескудниковский бульвар, 59А.

Конфликт интересов: отсутствует. Эта статья ранее не была опубликована, а также не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.

Для цитирования: Яшина В.Н., Соколовская Т.В. Инновационные технологии при комбинированной хирургии глаукомы и осложненной катаракты. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(1):73-84.

Резюме

В обзоре рассмотрены возможные варианты тактики лечения пациентов с открытоугольной глаукомой и осложненной катарактой. При субкомпенсации внутриглазного давления (ВГД) и значительном снижении зрительных функций показано комбинированное лечение, т. к. оно позволяет добиться более выраженного гипотензивного эффекта, в отличие от операции факоэмульсификации катаракты. Преимуществом одномоментного вмешательства является оптимизация экономических, социальных, психологических аспектов, сокращение периода реабилитации пациента. Методики минимально инвазивной хирургии глаукомы — MIGS (minimally invasive glaucoma surgery) в последние годы становятся наиболее актуальными и распространенными. Безопасность и техническая простота методик MIGS, а также успешность при комбинации с факоэмульсификацией обеспечили широкое распространение данных вмешательств. Согласно ряду научных исследований, выполнение MIGS-технологий одномоментно с факоэмульсификацией

катаракты способствует достижению оптимальных результатов. В обзоре рассмотрены основные группы методик MIGS, представлены результаты клинических исследований, посвященных изучению их эффективности. Приведены сравнительные данные о гипотензивном эффекте MIGS-технологий, проведенных изолированно, а также в сочетании с факоэмульсификацией катаракты. Большой интерес вызывают современные малоинвазивные методики лазерного лечения в комбинированном лечении больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и катарактой. Данные операции оказывают минимальное повреждающее действие на трабекулярную ткань и обладают патогенетической направленностью. Разработка микроинвазивных комбинированных способов лечения ПОУГ и осложненной катаракты остается актуальным и перспективным направлением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: открытоугольная глаукома, осложненная катаракта, комбинированное лечение, факоэмульсификация, MIGS, лазерное лечение глаукомы.

ENGLISH

Innovative technologies in combined surgery of glaucoma and complicated cataract

YASHINA V.N., M.D., Postgraduate;

SOKOLOVSKAYA T.V., Ph.D., Leading Research Associate of Glaucoma Surgery Department.

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59A, Beskudnikovsky Blvd., Moscow, Russian Federation, 127486.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Yashina V.N., Sokolovskaya T.V. Innovative technologies in combined surgery of glaucoma and complicated cataract. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(1):73-84.

Для контактов:

Яшина Валерия Николаевна, e-mail: varlusha92@mail.ru

Abstract

The review considers possible treatment tactics for patients with open-angle glaucoma and coexisting cataract. Combined treatment is recommended in the case of subcompensation of intraocular pressure (IOP) and a significant decrease in visual functions, because it allows achieving a more pronounced hypotensive effect, versus the phacoemulsification alone. The advantage of one-step intervention lies in the optimization of economic, social, psychological aspects, and shortening the patient's period of rehabilitation. In recent years, the methods of minimally invasive glaucoma surgery (MIGS) have become most relevant and common. The safety and technical simplicity of MIGS procedures, as well as their success in combination with phacoemulsification, ensured a widespread dissemination of these interventions. According to a number of scientific studies, the implementation of MIGS-technologies

simultaneously with phacoemulsification contributes to the achievement of optimal results. The review considers the main groups of MIGS methods, presents the results of clinical studies devoted to their effectiveness. It presents the data on the efficacy of combined MIGS technologies with phacoemulsification and MIGS methods alone.

There is a great interest in studying modern microinvasive methods of laser treatment in the combined treatment of patients with POAG and cataract. These operations have a minimal damaging effect on the trabecular tissue and have a pathogenetic orientation. The development of microinvasive-combined methods of treatment of POAG and complicated cataract remains an actual and promising direction.

KEYWORDS: open-angle glaucoma, complicated cataract, combined treatment, phacoemulsification, MIGS, laser treatment of glaucoma.

Сочетание глаукомы и осложненной катаракты представляет собой широко распространенную патологию, приводящую к снижению зрения и слепоте. Вопрос выбора рационального метода лечения все еще открыт для обсуждения. При определении тактики лечения необходимо учитывать как состояние поля зрения, стадию глаукомы, так и остроту зрения. В настоящее время применяют следующие варианты лечения: (1) только катарактальная хирургия, (2) последовательная хирургия глаукомы и экстракция катаракты, и (3) комбинированная хирургия. Проведение только факэмульсификации катаракты (ФЭК) целесообразно рекомендовать пациентам с I и II стадиями глаукомы, у которых глаукомный процесс удается контролировать с помощью гипотензивных средств [1]. В случаях сочетания осложненной катаракты с далеко зашедшей (III) стадией глаукомы, при наличии рефрактерной глаукомы, когда пациенту для нормализации внутриглазного давления (ВГД) требуются 3 вида гипотензивных препаратов или более, факэмульсификация может быть отложена и первым этапом проводится антиглаукомное вмешательство. В этой ситуации следует учитывать катарактогенный эффект антиглаукомной операции. Более того, экстракция катаракты, выполняемая после хирургического антиглаукомного вмешательства, может привести к снижению фильтрации водянистой влаги через созданные пути оттока [1, 2].

При значительном снижении зрительных функций и субкомпенсации ВГД показано комбинированное лечение, поскольку оно позволяет добиться более выраженного гипотензивного эффекта, в отличие от операции ФЭК. Также преимуществом одномоментного вмешательства является оптимизация экономических, социальных, психологических аспектов, уменьшение количества дней пребывания пациента в стационаре [1, 2].

В литературе широко представлены результаты клинической эффективности одномоментного про-

ведения ФЭК с различными хирургическими антиглаукомными вмешательствами непроникающего и фистулизирующего типа [3-7].

В последние годы наиболее актуальными и широко распространенными становятся методики минимально инвазивной хирургии глаукомы — MIGS (minimally invasive glaucoma surgery) [8, 9].

Считается, что при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) структурами с наибольшим сопротивлением оттоку водянистой влаги являются трабекулярная сеть (ТС) и внутренняя стенка шлеммова канала. Усиление оттока внутриглазной жидкости через ТС приводит к снижению ВГД. MIGS направлены на снижение сопротивления оттоку на уровне трабекулы и шлеммова канала.

Безопасность и техническая простота методик MIGS, а также успешность при комбинации с факэмульсификацией обеспечили широкое распространение данных вмешательств. Согласно ряду научных исследований, выполнение MIGS-технологий одномоментно с ФЭК способствует достижению оптимальных результатов [8,10-13].

В ходе операции ФЭК обеспечивается безопасный доступ к структурам угла передней камеры (УПК), что может рассматриваться как базовая основа для выполнения методик MIGS [8]. Значительное усиление получаемого гипотензивного эффекта при выполнении MIGS-процедуры в ходе факэмульсификации обусловлено снижением сопротивления оттоку камерной влаги на уровне трабекулы [8, 10, 11]. Тем не менее суммарный гипотензивный эффект одномоментного выполнения факэмульсификации с методиками MIGS уступает гипотензивному эффекту фистулизирующих операций [8].

MIGS-технологии не подразумевают создания интрасклерального пространства, следовательно, при выполнении вмешательств такого рода отсутствует ряд осложнений: кистозная фильтрационная подушка, наружная фильтрация и рубцевание [8].

Также несомненным преимуществом MIGS-технологий являются минимальное число осложнений и минимальное влияние на течение послеоперационного периода и функциональные результаты факоэмульсификации [8, 10, 11].

MIGS-методики в зависимости от типа доступа подразделяются на выполняемые *ab interno* и *ab externo*. К операциям, предусматривающим доступ *ab externo*, относятся каналоластика и имплантация каналорасширителя Stegmann [11, 14].

Хирургия шлеммова канала *ab interno* включает 4 новых хирургических подхода: (1) удаление трабекулярной сети (ТС) и внутренней стенки шлеммова канала с помощью внутреннего доступа (*ab interno trabeculotomy*); (2) имплантация микро-стента для обхода ТС; (3) нарушение целостности ТС и внутренней стенки шлеммова канала через внутренний доступ — трабекулотомия (*ab interno trabeculotomy*) и (4) расширение шлеммова канала через внутренний доступ — каналоластика (*ab interno canaloplasty*) [15, 16]. Первая категория включает использование следующих устройств: Trabectome («Neomedix», Tustin, CA, США) и Kahook Dual Blade («New World Medical», Rancho Cucamonga, CA, США) [15, 16]. Вторая категория включает микрошунт iStent («Glaukos», Laguna Hills, CA, США), а также имплант Hydrus Microstent («Ivantis», Irvine, CA, США) [15, 16]. Третья группа включает транслюминальную трабекулотомию с гониоскопической визуализацией (катетер iSciences, «Ellex», Adelaide, Australia) и трабекулотомию на протяжении 360° (трабекулотом TRAB360, «Sight Sciences», Menlo Park, CA, США) [15-17]. Четвертая группа включает *ab interno* каналоластику (AbiC («Ellex») и Visco 360 («Sight Sciences»)) [15, 16, 18-21]. В отличие от операций *ab externo*, таких как трабекулэктомия и имплантация трубчатых шунтов, вмешательства *ab interno* классифицируются как операции «внутренней фильтрации» и выполняются с помощью внутреннего доступа с гониоскопической визуализацией. Опубликованные результаты показывают, что эти хирургические процедуры являются безопасными и эффективными в лечении открытоугольной глаукомы [15, 16].

Ab interno трабекулэктомия выполняется с помощью специального устройства Trabectome («Neomedix», Tustin, CA, США), тончайший наконечник (1,7 мм) которого содержит биполярный электрод с частотой 550 кГц с регулируемой мощностью [22-24]. Trabectome вводится в переднюю камеру глаза через роговичный разрез, и производится абляция трабекулярной сети и внутренней стенки шлеммова канала протяженностью от 90° до 180°, при этом образуется канал для естественного оттока внутриглазной жидкости [23, 24].

Наиболее частым послеоперационным осложнением, которое наблюдается почти в 100% случаев, является рефлюкс крови из коллекторных каналов

[24]. Однако, по мнению авторов, риск осложнений при данной методике меньше, чем при выполнении трабекулэктомии [23-26].

В случае выполнения данного вмешательства в комбинации с факоэмульсификацией катаракты, трабекулэктомию *ab interno* следует проводить первым этапом лечения [23].

S.Y. Jea et al. (2012) отметили, что у пациентов с ПОУГ и декомпенсированным уровнем ВГД трабекулэктомия *ab interno* (115 пациентов) имеет более низкую эффективность к концу второго года наблюдения, чем трабекулэктомия (102 пациента), и составляет 22,4 и 76,1% случаев соответственно ($p < 0,001$). Также частота повторных антиглаукомных вмешательств выше в группе *ab interno* трабекулэктомии (43,5%) по сравнению с группой пациентов, которым проводилась трабекулэктомия (10,8%, $p < 0,001$). Однако, по данным авторов, частота послеоперационных осложнений выше в группе трабекулэктомии ($p < 0,001$) [27].

S. Nazarali et al. показали, что в отдаленном периоде (8 лет) после проведения *ab interno* трабекулэктомии нет статистически достоверных различий в снижении уровня ВГД, количестве используемых гипотензивных средств и частоте послеоперационных осложнений у пациентов негроидной (82 пациента) и европеоидной (82 пациента) рас с открытоугольной глаукомой [28].

К концу первого года наблюдения средний уровень ВГД у пациентов негроидной расы был снижен с $21,2 \pm 6,8$ до $16,1 \pm 4,1$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), а среднее количество гипотензивных средств до и после лечения составило $2,4 \pm 1,3$ и $2,0 \pm 1,4$ ($p = 0,13$) соответственно. У пациентов европеоидной расы в данные сроки наблюдения средний уровень ВГД был снижен с $21,2 \pm 6,8$ до $15,7 \pm 4,2$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), а количество используемых гипотензивных препаратов снизилось с $2,4 \pm 1,2$ до $1,7 \pm 1,3$ ($p < 0,01$) [28].

I.I. Bussel, K. Kaplowitz et al. (2015) проанализировали результаты лечения пациентов методом трабекулэктомии *ab interno* и трабекулэктомии *ab interno* с факоэмульсификацией при разных степенях открытия УПК [29]. Перспективное исследование включало 671 пациента (671 глаз), период наблюдения составил 1 год. Через 1 год после трабекулэктомии *ab interno* в группе пациентов с узким УПК ($n = 43$) уровень ВГД уменьшился на 42% (с $27,3 \pm 7,4$ до $15,7 \pm 3,0$ мм рт.ст.; $p < 0,01$), в группе пациентов с открытым УПК ($n = 271$) — на 37% (с $26,1 \pm 7,8$ до $16,4 \pm 3,9$ мм рт.ст.; $p < 0,01$).

После проведенной трабекулэктомии *ab interno* с факоэмульсификацией через 1 год у пациентов с узким УПК ($n = 48$) и открытым УПК ($n = 309$) уровень ВГД снизился на 24% (с $20,7 \pm 7,0$ до $15,7 \pm 3,6$ мм рт.ст.; $p < 0,01$) и на 25% (с $22,6 \pm 6,4$ до $17,0 \pm 3,4$ мм рт.ст.; $p < 0,01$) соответственно. Таким образом, не было выявлено статистически достоверных различий в снижении уровня ВГД,

количестве гипотензивных препаратов, частоте осложнений и повторных хирургических вмешательств в группах пациентов с узким УПК и открытым УПК ($p>0,05$) [29].

T. Wecker et al. (2016) изучали клиническую эффективность трабекулэктомии *ab interno* после неэффективной антиглаукомной хирургии [30]. Под наблюдением находились 60 пациентов (60 глаз) с первичной открытоугольной или псевдоэкссудативной глаукомой, которым ранее была проведена трабекулэктомия. Операция *ab interno* трабекулэктомии проводилась отдельно или в сочетании с факэмульсификацией. Согласно полученным данным, средний уровень ВГД уменьшился с $24,5 \pm 3,5$ до $15,7 \pm 3,4$ (-36%) в течение 415 дней наблюдения. Количество необходимых препаратов для снижения ВГД снизилось с $2,1 \pm 1,3$ до $1,8 \pm 1,2$ (снижение на 14% по сравнению с исходным уровнем). В общей сложности в 25% ($n=15$) случаев понадобилось выполнение дополнительной операции после 517 дней (диапазон от 6 до 1563 дней). Никаких серьезных осложнений не наблюдалось [30].

При среднем сроке наблюдения (415 дней) обнаружили, что коэффициент «квалифицированного успеха» у пациентов с продвинутыми стадиями глаукомы (снижение ВГД на 40% от исходного уровня и ВГД ≤ 15 мм рт.ст. с применением гипотензивных средств) составляет 87% при псевдоэкссудативной глаукоме и 50% — при ПОУГ. По мнению авторов, *ab interno* трабекулэктомия безопасна и эффективна после неэффективной трабекулэктомии с повышенным уровнем ВГД, особенно у пациентов с псевдоэкссудативной глаукомой [30].

Результаты применения технологии одномоментной эндотрабекулэктомии и факэмульсификации катаракты у пациентов с ПОУГ и осложненной катарактой представлены в исследовании А.И. Самойленко с соавт. (2011) [31]. Под наблюдением находились 98 пациентов (115 глаз) с различными стадиями компенсированной или субкомпенсированной ПОУГ. Хирургическая техника предложенного способа заключается в том, что после введения вискоэластика в переднюю камеру глаза под гониоскопическим визуальным контролем при помощи эндокоагулятора толщиной 23G производится эндотрабекулэктомия (по верхней и нижней границе трабекулярной зоны двумя линейными движениями наконечника, протяженность 90°). Выделенный фрагмент трабекулярной ткани удаляется, далее проводятся последующие этапы ФЭК. Снижение уровня ВГД на 25-30% от исходного с использованием прежнего количества гипотензивных средств либо с уменьшением их числа авторы расценивали положительным гипотензивным эффектом операции эндотрабекулэктомии в сочетании с ФЭК, что было достигнуто у 89% пациентов. В отдаленном послеоперационном периоде (12 мес.) после комбинированной операции отмечали статистически достоверное

снижение ВГД с $24,0 \pm 3,9$ до $16,3 \pm 1,8$ мм рт.ст. В 62% случаев количество используемых гипотензивных средств уменьшилось с $2,4 \pm 0,7$ до $1,3 \pm 0,5$. Авторы делают вывод, что новая технология безопасна, в ходе исследования показана ее эффективность — достигнуты высокие зрительные функции и стабилизация глаукомного процесса [31].

J. Matlach et al. (2015) в сравнительном исследовании эффективности трабекулэктомии и каналоластики у пациентов с ПОУГ отмечают, что снижение ВГД ≤ 18 мм рт.ст. (без или с применением гипотензивных препаратов) было достигнуто в 74,2% (группа трабекулэктомии, $n=32$) и 39,1% (группа каналоластики, $n=30$) ($p=0,01$) через 2 года [31]. В 67,7 и 39,1% случаев ($p=0,04$) достигнут уровень ВГД ≤ 21 мм рт.ст. и снижение ВГД на $\geq 20\%$ от исходного уровня в группе трабекулэктомии и каналоластики соответственно. Среднее абсолютное снижение ВГД составляло $10,8 \pm 6,9$ мм рт.ст. после трабекулэктомии и $9,3 \pm 5,7$ мм рт.ст. после каналоластики ($p=0,47$). Средний уровень ВГД составлял $11,5 \pm 3,4$ мм рт.ст. в группе трабекулэктомии и $14,4 \pm 4,2$ мм рт.ст. в группе каналоластики через 2 года. Авторы отметили, что после проведения трабекулэктомии осложнения были более частыми и включали гипотонию (37,5%) и хориоидальную отслойку (12,5%) [32].

T.W. Samuelson, L.J. Katz et al. (2011) в своем исследовании изучали клиническую эффективность комбинированного лечения — имплантации шунта с ФЭК. iStent представляет собой титановый шунт, покрытый гепарином, который вводится в полость шлеммова канала доступом *ab interno*. В исследование было включено 240 глаз с начальными стадиями глаукомы с уровнем ВГД ≤ 24 мм рт.ст., количество применяемых гипотензивных средств — от 1 до 3. Пациенты были разделены на две группы: основная — iStent+ФЭК+ИОЛ и контрольная — ФЭК+ИОЛ. Согласно результатам исследования, снижение ВГД $\geq 20\%$ без гипотензивных препаратов наблюдалось в 66% случаев в группе iStent+ФЭК+ИОЛ, в 48% в группе ФЭК+ИОЛ ($p=0,003$) [33]. Снижение ВГД с уменьшением количества местных гипотензивных средств было клинически и статистически достоверно лучше через 1 год после iStent+ФЭК+ИОЛ в сравнении с контрольной группой — ФЭК+ИОЛ, общий профиль безопасности данного комбинированного лечения аналогичен таковому при факэмульсификации катаракты [33, 34].

В литературе представлены данные исследования L.K. Seibold et al. (2016), в которое были включены 45 пациентов (64 глаза) с осложненной катарактой и компенсированной ПОУГ [35]. Пациентам было проведено комбинированное лечение — ФЭК и антиглаукомное вмешательство — имплантация микрошунта (стенда) iStent. Через 1 год после лечения средний уровень ВГД был снижен с $14,7 \pm 3,2$ до $13,2 \pm 2,8$ мм рт.ст. ($p<0,01$), а среднее количество

используемых гипотензивных медикаментов уменьшилось с $1,81 \pm 1,13$ до $1,41 \pm 1,48$ ($p=0,0001$). Снижение ВГД в сроки 6 и 12 месяцев составило в среднем 9,7% ($p=0,01$) и 12,2% ($p=0,002$) от исходного уровня соответственно. Снижение ВГД более чем на 20% от исходного уровня через 1 год было достигнуто у 76,1% пациентов, а 41% пациентов были без гипотензивных препаратов в течение 1 года. Максимально скорректированная острота зрения была значительно улучшена с $0,4 \pm 0,38$ до $0,17 \pm 0,35$ logMAR на 1 год ($p<0,0001$). Таким образом, на основе результатов исследования была показана эффективность комбинированной хирургии катаракты и имплантации трабекулярного стента iStent у пациентов с ПОУГ с нормальным предоперационным уровнем ВГД [35].

В рандомизированном клиническом исследовании N. Pfeiffer, J. Garcia-Feijoo et al. (2015) под наблюдением находились 100 пациентов (100 глаз) с ПОУГ и осложненной катарактой [36]. Исходный уровень ВГД (P_0) ≤ 24 мм рт.ст. Пациенты были разделены на две группы: пациентам одной группы выполнено комбинированное лечение — имплантация Hydrus Microstent («Ivantis Inc», Irvine, CA) с факоэмульсификацией катаракты (Hydrus+ФЭК+ИОЛ), пациентам второй группы — только факоэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ (ФЭК+ИОЛ).

Микростент Hydrus («Ivantis Inc», США), изготовленный из сплава никеля с титаном, высокоэластичный, имеет форму «полумесяца», вводится в просвет шлеммова канала, расширяет его (примерно на 166 мкм по всей длине шунта, на 241 мкм — в области входного отверстия) и поддерживает в таком состоянии, способствуя улучшению оттока внутриглазной жидкости в обход трабекулярной сети [37].

Доля пациентов со снижением ВГД на 20% от исходного уровня была значительно выше в группе Hydrus+ФЭК+ИОЛ через 24 месяца по сравнению с группой ФЭК+ИОЛ (80% против 46%, $p=0,0008$) [36]. В отдаленном послеоперационном периоде (24 месяца) средний уровень ВГД в группе Hydrus+ФЭК+ИОЛ был значительно ниже по сравнению с группой ФЭК+ИОЛ — $16,9 \pm 3,3$ и $19,2 \pm 4,7$ мм рт.ст. ($p=0,0093$) соответственно, а доля пациентов, не применявших гипотензивные средства, через 24 месяца была значительно выше в группе комбинированного лечения — 73% по сравнению с ФЭК+ИОЛ — 38% ($p=0,0008$) [36].

M. Tanito et al. (2017) были описаны результаты комбинированного лечения 48 пациентов (68 глаз), которым проводилась экстракция катаракты методом ФЭК с одномоментной трабекулотомией ab interno (microhook) [38]. Средний уровень ВГД ($16,4 \pm 2,9$ мм рт.ст.) и количество гипотензивных препаратов ($2,4 \pm 1,2$) значительно снизились через 9,5 месяцев после лечения до $11,8 \pm 4,5$ мм рт.ст.

и $2,1 \pm 1,0$ соответственно ($p<0,0001$ и $p=0,0039$). Таким образом, по данным исследования, через 9,5 месяцев после проведенного лечения в 79% случаев (54 глаза) ВГД снизилось на 15% и более от исходного уровня [38].

В научной работе Е.В. Томиловой (2016) показана безопасность, техническая простота и длительное сохранение эффективного гипотензивного эффекта после селективной трабекулотомии ab interno, проведенной одномоментно с ФЭК [39]. В основную группу исследования вошли пациенты с ПОУГ и осложненной катарактой (32 глаза), которым было проведено комбинированное лечение. Пациентам контрольной группы (29 глаз) была выполнена только ФЭК. Срок наблюдения составил 3 года. Статистически достоверных отличий по уровню ВГД через 3 года после лечения получено не было. В основной группе пациентов отмечено статистически достоверное снижение потребности в гипотензивных препаратах. Так, через 1 неделю после операции среднее количество гипотензивных средств в основной группе составило $0,4 \pm 0,1$, а в контрольной группе — $2,1 \pm 0,2$; через 3 года после операции — $0,9 \pm 0,2$ и $2,4 \pm 0,3$ соответственно. В контрольной группе частота выполнения последующих гипотензивных вмешательств была в 5 раз выше, чем в основной группе [39].

Д.И. Иванов с соавт. (2016) у пациентов с субкомпенсированным ВГД в качестве антиглаукомного этапа операции предлагают проводить трабекулотомию ab interno. В ходе предложенной технологии производится механическое разрушение трабекулярной сети и внутренней стенки шлеммова канала с помощью специального инструмента — трабекулотома, который вводится в переднюю камеру глаза через парацентез; вмешательство выполняется под непосредственным гониоскопическим контролем [40]. Данный способ лечения безопасен и имеет патогенетическую направленность, техника проведения вмешательства относительно проста [41, 42]. По мнению авторов, трабекулотомия ab interno имеет достаточно стойкий гипотензивный эффект, а именно в отдаленном послеоперационном периоде (от 5 до 7 лет) гипотензивный эффект без применения антиглаукомных капель достигнут в 78% случаев (68 из 87 глаз), с применением гипотензивных средств нормализации ВГД удалось добиться в 92% случаев [42].

К микроинвазивным антиглаукомным вмешательствам также относится имплантация XEN45 Gel Stent, получившая широкое применение за рубежом.

XEN45 Gel Stent представляет собой 6-миллиметровый имплантат диаметром 45 мкм, состоящий из желатина, связанного с глутаральдегидом, который при гидратации незначительно набухает и становится гибким после имплантации [43, 44]. Имплантат вводится ab interno через роговичный разрез с помощью одноразового инжектора

с иглой 27G и после имплантации расположен одним концом в передней камере глаза (1 мм), проходит интрасклерально (3 мм) и другим концом находится в субконъюнктивальном пространстве (2 мм), таким образом обеспечивая отток водянистой влаги [43-45].

А. De Gregorio et al. изучали эффективность и безопасность имплантации стента XEN45 Gel Stent в сочетании с ФЭК. 33 пациентам (41 глаз) с открытоугольной глаукомой был имплантирован XEN45 Gel Stent и проведена ФЭК+ИОЛ. В конце наблюдения (1 год) оценивался «полный успех» лечения (послеоперационное $6 \leq \text{ВГД} \leq 17$ мм рт.ст. без гипотензивных препаратов) и «квалифицированный успех» (уровень ВГД после лечения $6 \leq \text{ВГД} \leq 17$ мм рт.ст. с применением гипотензивных средств). Согласно результатам исследования «полный успех» был достигнут в 80,4% случаев и «квалифицированный успех» — в 97,5%. Средний уровень ВГД до лечения составлял $22,5 \pm 3,7$ мм рт.ст., количество используемых гипотензивных средств $2,5 \pm 0,9$. Через 12 месяцев после проведенного лечения средний уровень ВГД был $13,1 \pm 2,4$ мм рт.ст. (среднее снижение ВГД — 41,82%; $p < 0,05$), количество гипотензивных препаратов снизилось до $0,4 \pm 0,8$ ($p < 0,05$). Серьезных интра- и послеоперационных осложнений авторами отмечено не было [46].

В исследовании В. Hohnberger et al. (2018) пациентам с открытоугольной глаукомой проводилась комбинированная имплантация XEN Gel Stent (AqueSys, Inc.) с хирургией катаракты (30 глаз) и имплантация XEN Gel Stent без хирургии катаракты (81 глаз). «Полный терапевтический успех» определялся как целевое ВГД < 18 мм рт.ст. в течение 6 месяцев после лечения без местной гипотензивной терапии или дальнейших хирургических вмешательств. «Квалифицированный успех» определялся как уровень ВГД < 18 мм рт.ст. с применением 1-2 гипотензивных средств. «Полный терапевтический успех» был достигнут в 46,9% случаев в группе пациентов с имплантацией XEN Gel Stent и в 53,3% случаев при комбинированном лечении (XEN+ФЭК), «квалифицированный успех» наблюдался в 2,5 и в 3,3% случаев соответственно. По мнению авторов, имплантация XEN Gel Stent без или с хирургией катаракты обладает схожим гипотензивным эффектом у пациентов с открытоугольной глаукомой [47].

Таким образом, имплантация стента XEN Gel Stent эффективно снижает ВГД и способствует снижению числа применяемых гипотензивных средств с низкой частотой осложнений. Однако отсутствуют долгосрочные данные о ее клинической и экономической эффективности [48].

Перспективным микроинвазивным антиглаукомным вмешательством является хирургическая активация увеосклерального пути оттока камерной влаги. Устройство CyPass Micro-Stent («Transcend

Medical», США) представляет собой фенестрированный микростент, изготовленный из биосовместимого полиамидного материала, длиной 6,35 мм с диаметром просвета 300 мкм [49-51]. CyPass Micro-Stent вводится в супрахориодальное пространство под гониоскопическим контролем, дистальный конец находится в передней камере глаза, таким образом, устройство обеспечивает отток водянистой влаги через увеосклеральный путь [49-51].

В США имплантация CyPass Micro-Stent рекомендована только в сочетании с ФЭК у пациентов с начальными стадиями глаукомы [51]. Анализ эффективности Micro-Stent CyPass проведен в ходе клинического исследования COMPASS: основная группа CyPass Micro-Stent+ФЭК (374 глаза) и контрольная ФЭК+ИОЛ (131 глаз) [51, 52].

По результатам данной работы, снижение ВГД $\geq 20\%$ без гипотензивных средств наблюдалось в основной группе в 73% случаев и в 58% — в контрольной ($p = 0,002$) через 24 месяца после лечения. К концу периода наблюдения уровень ВГД в группах CyPass+ФЭК и ФЭК снизился по сравнению с исходным уровнем в среднем на $7,4 \pm 4,4$ (30%) и $5,4 \pm 3,9$ (21%) мм рт.ст. соответственно [52].

Профиль безопасности комбинированного вмешательства CyPass Micro-Stent+ФЭК сопоставим с таковым при ФЭК [51, 52].

В.Н. Трубиным с соавт. (2014) представлена методика одномоментной вакуумной трабекулопластики ab interno и ФЭК с имплантацией ИОЛ [53]. По мнению авторов, предложенная методика позволяет произвести очистку трабекулярной зоны на максимальной площади. Хирургическая техника предложенного комбинированного вмешательства заключается в следующем: с помощью изогнутой ирригационно-аспирационной канюли с силиконовым наконечником, введенной в переднюю камеру через роговичный тоннельный разрез, осуществляется атравматический захват и натяжение прикорневых участков стромы радужки, что приводит к расправлению фиксированных прикорневых складок радужки. Вакуумная трабекулопластика ab interno выполняется в пределах не менее 0,95 периметра угла передней камеры, непосредственно перед или после имплантации ИОЛ в капсульный мешок на этапах ФЭК.

Согласно результатам исследования, предложенное комбинированное лечение обеспечивает стойкое снижение офтальмотонуса (до $19,1 \pm 1,8$ мм рт.ст.) через 2 года после вмешательства по сравнению с дооперационным уровнем ВГД ($22,66 \pm 2,55$ мм рт.ст.), обладает гипотензивной эффективностью в 74% случаев. В послеоперационном периоде в большинстве случаев возможна полная отмена гипотензивных средств или значительное уменьшение интенсивности их применения. По мнению авторов, ФЭК с имплантацией ИОЛ в сочетании с вакуумной трабекулопластикой ab interno менее травматична,

чем используемые методы хирургического лечения катаракты и глаукомы, и риск послеоперационных осложнений по сравнению с другими антиглаукомными операциями более низкий [53].

В научной литературе А.В. Лапочкиным с соавт. (2012) в качестве нового способа лечения пациентов с ПОУГ и осложненной катарактой предложено проведение ферментативного трабекулоклининга *ab interno*, включающего гидромеханическую очистку трабекулярной сети от пигментных отложений с последующим введением фермента гемазы (500 ЕД) в переднюю камеру для ферментативной очистки трабекулы от фибронектина. По результатам исследования, в отдаленные сроки наблюдения гипотензивный эффект был на 19,24% выше в группе пациентов с ферментативным трабекулоклинингом *ab interno* в отличие от пациентов, которым выполнена только ФЭК, а количество используемых гипотензивных средств — меньше на 45,7% соответственно [54].

С.А. Кочергин, И.Б. Алексеев с соавт. (2008) представили способ комбинированного вмешательства — ФЭК в сочетании с циклодиализом *ab interno*, в ходе которого осуществляют отслаивание цилиарного тела от склеры в области УПК протяженностью с 5 до 6 часов с помощью шпателя. По мнению авторов, эту методику следует проводить после выполнения капсулорексиса на этапах ФЭК. Анализ результатов лечения показал, что гипотензивный эффект комбинированной операции — ФЭК в сочетании с циклодиализом *ab interno* — составляет 83,7%. Наиболее частые осложнения послеоперационного периода, описанные авторами: гифема (2,3%), повреждение задней капсулы с выпадением стекловидного тела (2,3%), а также локальный отек роговицы в зоне проведения циклодиализа (1,2%) [55].

В последние годы широкое распространение получили лазерные методы лечения глаукомы, обладающие патогенетической направленностью, малой инвазивностью, позволяющие нормализовать ВГД при минимальном риске осложнений.

Современные малоинвазивные методики лазерного лечения в комбинированном лечении больных ПОУГ и катарактой, несомненно, вызывают большой интерес. Лазерные методы лечения ПОУГ, способствующие улучшению оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) путем активации трабекулярной сети, получили широкое применение, распространение в клинической практике в последние годы. Эти операции оказывают минимальное повреждающее действие на трабекулярную ткань, обладая при этом патогенетической направленностью [56]. Безопасность, техническая простота выполнения лазерных вмешательств в лечении ПОУГ обеспечивают короткий период реабилитации пациентов в послеоперационном периоде, минимальный риск послеоперационных осложнений [56].

В последнее время наиболее широкое распространение в мире получила методика селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ), предложенная Mark A. Latina et al. [57]. Воздействие осуществляется Nd:YAG лазером (длина волны излучения — 532 нм, длительность импульса — 3 нс, энергия единичного импульса — 0,1–2,0 мДж, размер светового пятна — 400 мкм). Техника СЛТ мало отличается от традиционной аргонлазерной трабекулопластики: импульсы наносятся на зону трабекулы, но вследствие большого размера пятна (400 мкм — при селективной, 50 мкм — при традиционной трабекулопластике) зоной взаимодействия лазерного излучения является вся область трабекулы, а не только проекция шлеммова канала. Обычно наносится 50 импульсов, не перекрывающих друг друга по площади по окружности в 180 градусов. Существенным преимуществом СЛТ является отсутствие термального повреждения ткани трабекулы за счет очень короткой продолжительности импульса. Таким образом, данное вмешательство может проводиться у пациентов неоднократно, т. к. излучение поглощается исключительно меланинсодержащими клетками. Рекомендовать данный вид лазерного лечения целесообразно только пациентам с умеренной и выраженной пигментацией структур дренажной зоны глаза, также ввиду большего диаметра пятна лазерного воздействия в послеоперационном периоде развивается воспалительная реакция, реактивная гипертензия.

Оригинальная лазерная технология — гидродинамическая активация оттока (ГАО), разработанная в России А.П. Нестеровым, В.В. Новодережкиным и Е.А. Егоровым (патент РФ № 2124336 от 11.04.1996), состоит в том, что лечение глаукомы проводят путем воздействия Nd:YAG излучения на зону трабекулы последовательно на каждый квадрант при параметрах лазерного излучения в импульсном режиме: длина волны 1064 нм, энергия 0,8–5,0 мДж, экспозиция около 30 пс, диаметр пятна 30–50 мкм, количество коагулятов 40–70 в одном секторе 90° (применяется отечественный лазерный офтальмохирургический аппарат «Оптимум»). Внешне эффект воздействия выражается в распылении пигмента в месте аппликата, исчезновении псевдоэксфолиативного материала при его наличии. В результате очищения трабекулярной сети от гранул пигмента и эксфолиаций развивается гипотензивный эффект.

К недостаткам данного метода лечения следует отнести значительное повреждающее действие на трабекулярную сеть ввиду длительной экспозиции лазерного воздействия (30 нс), большого диаметра пятна (30–50 мкм) и высокой энергии лазерного излучения (0,8–5,0 мДж), что может привести к развитию выраженной воспалительной реакции и реактивному подъему ВГД в раннем послеоперационном периоде. Авторами также описаны случаи развития гифемы [58]. В отдаленном послеоперационном

периоде повышение офтальмотонуса связано с тем, что органические частицы, находящиеся во влаге передней камеры, с током жидкости снова попадают в дренажный аппарат, что приводит к увеличению сопротивления оттоку внутриглазной жидкости [58].

Способ YAG-лазерной активации трабекулы (YAG-ЛАТ), включающий воздействие на зону трабекулы в проекции шлеммова канала наносекундным Nd-YAG-лазерным излучением длиной волны 1064 нм, мощностью 0,9-1,5 мДж, с диаметром пятна 10-15 мкм, количеством наносимых по всей окружности импульсов 40-50 (Магарамов Д.А., Дога А.В., 2005; патент РФ № 2281743), является безопасным и эффективным. Данный вид лазерного лечения может применяться у пациентов с ПОУГ независимо от степени выраженности пигментации структур дренажной зоны. Таким образом, преимуществами данной методики являются высокая клиническая эффективность лечения при разных степенях пигментации структур дренажной зоны, отсутствие повреждающего действия на трабекулярную сеть, возможность неоднократного выполнения данного вида лазерного лечения, а также минимальный риск развития осложнений в послеоперационном периоде [56].

В научной литературе представлены единичные сообщения об отдаленных результатах комбинированных способов лечения ПОУГ и осложненной катаракты, где в качестве антиглаукомного компонента применяются лазерные вмешательства.

А.Д. Румянцев с соавт. (2011) представили результаты исследования эффективности комбинированного способа лечения — «гидродинамической активации оттока внутриглазной жидкости» (ГАО) в сочетании с ФЭК и имплантацией ИОЛ [58]. Гидродинамическая активация оттока проводится с помощью Nd:YAG-лазерной отечественной установки «Оптимум» при следующих параметрах излучения: длина волны 1064 нм, энергия 0,8-5,0 мДж, длительность импульса около 30 нс, диаметр пятна 10-30 мкм, количество аппликаторов 40-80 на протяжении 360° по окружности трабекулы. После проведения лазерного антиглаукомного вмешательства через 1-3 часа вторым этапом выполнялась ФЭК+ИОЛ.

Под наблюдением находилось 89 пациентов (89 глаз) с катарактой и ПОУГ с умеренно повышенными цифрами ВГД на фоне гипотензивных средств. Пациенты были разделены на две группы: в основную группу вошли 43 пациента (43 глаза), которым проводилось комбинированное хирургическое лечение — гидродинамическая активация трабекулы в сочетании с ФЭК, пациентам контрольной группы (46 пациентов, 46 глаз) проводилась только ФЭК. Срок наблюдения — 24 месяца.

По данным исследователей, к концу 2-го года наблюдения тонометрическое давление (Pt) отличалось от исходного в основной и контрольной

группах на 15,8 и 15,5% соответственно. Истинное давление (P_o) в группе ФЭК снизилось на 8%, а в группе ГАО+ФЭК — на 15% от исходного. Через два года после ФЭК у глаукомных больных с 4,3 до 11,5% увеличилось число лиц, не использующих гипотензивные препараты. Изменилось также соотношение частоты использования одного (уменьшилось с 45,7 до 30,8%) и двух (увеличилось с 37 до 46,2%) препаратов. За два года наблюдения в группе ГАО+ФЭК+ИОЛ число пациентов, не использующих гипотензивные препараты, увеличилось с 2,3 до 29,2%, то есть почти в 15 раз, а закапывающих один препарат — с 34,9 до 50% (в 1,5 раза). В 2 раза уменьшилось число пациентов, использующих два препарата (с 41,9 до 20,8%) [58].

Е.В. Абросимова с соавт. (2016) в своей работе провели анализ гипотензивного эффекта СЛТ и ФЭК у больных ПОУГ с незрелой катарактой на фоне псевдоэкзофиативного синдрома [59]. Под наблюдение находились 76 пациентов (76 глаз), которым первым этапом лечения была выполнена СЛТ для снижения офтальмотонуса и улучшения гидродинамики глаза. Вторым этапом, через 1 месяц после СЛТ, выполнялась ФЭК с имплантацией ИОЛ по стандартной методике. Согласно результатам, представленным в исследовании, среднее значение истинного ВГД без медикаментозного лечения до выполнения СЛТ составляло $23,2 \pm 0,18$ мм рт.ст., а через 1 месяц после СЛТ снизилось до $15,2 \pm 0,15$ мм рт.ст. — на 8,0 мм рт.ст. от исходного значения ВГД (на 34,5%). Через 1 месяц после проведенной вторым этапом ФЭК с имплантацией ИОЛ среднее значение ВГД снизилось до $14,5 \pm 0,14$ мм рт.ст. — на 8,7 (37,5%) мм рт.ст. от исходного значения ВГД. В 59 (77,6%) случаях после ФЭК с имплантацией ИОЛ ВГД было компенсировано без применения гипотензивных средств. Таким образом, авторы сделали вывод, что предложенный комбинированный способ лечения способствует максимальному улучшению оттока водянистой влаги и максимальному снижению ВГД — на 37,5% от исходного его уровня [59].

Известно, что несмотря на гипотензивный эффект ФЭК не всегда удается добиться уровня целевого давления у пациентов с ПОУГ [60].

Способы одномоментного комбинированного лечения больных с ПОУГ и катарактой предпочтительны, т. к. обеспечивают стойкую нормализацию ВГД в отдаленном послеоперационном периоде, а также снижение вероятности осложнений, ускорение процессов заживления, сокращение сроков реабилитации и получение высоких, стабильных зрительных функций.

Актуальным остается вопрос разработки комбинированных микроинвазивных способов лечения ПОУГ и осложненной катаракты, имеющих патогенетическую направленность, безопасных, обладающих высокой клинической эффективностью.

Литература

1. Marchini G, Ceruti P, Vizzari G, Berzaghi D, Zampieri A. Management of concomitant cataract and glaucoma. *Dev Ophthalmol*. 2017; 59:155-164. doi.org/10.1159/000458494.
2. Манцева Я.Ю., Астахов С.Ю. Современные возможности хирургического лечения больных с сочетанием открытоугольной глаукомы и катаракты. *Современные технологии в медицине*. 2014; 6(1):47-53.
3. Jiang N, Zhao G.Q., Lin J., Hu L.T., Che C.Y., Wang Q., Xu Q., Li C., Zhang J. Meta-analysis of the efficacy and safety of combined surgery in the management of eyes with coexisting cataract and open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2018; 11(2):279-286. doi: 10.18240/ijo.2018.02.17.
4. Bilgin G., Karakurt A., Saricaoglu M.S. Combined non-penetrating deep sclerectomy with phacoemulsification versus non-penetrating deep sclerectomy alone. *Semin Ophthalmol*. 2014; 29(3):146-50. doi: 10.3109/08820538.2013.874466.
5. Малугин Б.Э., Джиндоян Г.Н. Современные аспекты хирургического лечения сочетания глаукомы и катаракты. В кн.: Глаукома: проблемы и решения. Всероссийская научно-практическая конференция. Москва; 2004: 373-377.
6. Тахчиди Х.П., Пантелеев Е.Н., Бессарабов А.Н., Яновская Н.П., Франковская-Герлак М.З. Прогнозирование ранних послеоперационных осложнений при одномоментном хирургическом лечении катаракты и открытоугольной глаукомы. *Офтальмохирургия*. 2009; 2:36-42. doi: 617.741-089.87:617.7-007.681-089.
7. Франковская-Герлак М., Агафонова В.В., Яновская Н.П. Одномоментное комбинированное хирургическое лечение катаракты и открытоугольной глаукомы на фоне псевдоэкзофалиативного синдрома. Трехлетний опыт наблюдений. *Новое в офтальмологии*. 2013; 1:74.
8. Fea A.M. Phacoemulsification versus phacoemulsification with microbypass stent implantation in primary open-angle glaucoma: randomized double-masked clinical trial. *J Cataract Refract Surg*. 2010; 36(3):407-412. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.10.031.
9. Петров С.Ю., Вострухин С.В., Асламазова А.Э., Шерстнева Л.В. Современная микроинвазивная хирургия глауком. *Вестник офтальмологии*. 2016; 3:96-102. doi: 10.17116/oftalma2016132396-102.
10. Francis B. Trabectome combined with phacoemulsification versus phacoemulsification alone: a prospective, non-randomized controlled surgical trial. *Clin Surg J Ophthalmol*. 2010; 28:1-7.
11. Grieshaber M.C., Grieshaber H.R., Stegmann R. A new expander for schlemm canal surgery in primary open-angle glaucoma-interim clinical results. *J Glaucoma*. 2016; 25(8):657-662. doi: 10.1097/IJG.0000000000000397.
12. Kaplowitz K., Schuman J.S., Loewen N.A. Techniques and outcomes of minimally invasive trabecular ablation and bypass surgery. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98:579-585. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304256.
13. Kaplowitz K., Bussell I.I., Honkanen R., Schuman J.S., Loewen N.A. Review and meta-analysis of ab-interno trabeculectomy outcomes. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100(5):594-600. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307131.
14. Cagini C. et al. Canaloplasty: current value in the management of glaucoma. *J Ophthalmol*. 2016; 1-6. doi: 10.1155/2016/7080475.
15. Francis B.A., Akil H., Bert B.B. Ab interno Schlemm's Canal surgery. *Dev Ophthalmol*. Basel, Karger, 2017; 59:127-146. doi: 10.1159/000458492.
16. Bovee C.E., Pasquale L.R. Evolving surgical interventions in the treatment of glaucoma. *Semin Ophthalmol*. 2017; 32:91-95. doi: 10.1080/08820538.2016.1228393.
17. Grover D.S., Fellman R.L. Gonioscopy-assisted Transluminal Trabeculotomy (GATT): thermal suture modification with a dye-stained rounded tip. *J Glaucoma*. 2016; 25(6):501-504. doi: 10.1097/IJG.0000000000000325.

References

1. Marchini G, Ceruti P, Vizzari G, Berzaghi D, Zampieri A. Management of concomitant cataract and glaucoma. *Dev Ophthalmol*. 2017; 59:155-164. doi.org/10.1159/000458494.
2. Mantseva J.Y., Astakhov S.Y. Modern capabilities of surgical management of patients with open-angle glaucoma combined with cataract. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2014; 6(1):47-53. (In Russ.).
3. Jiang N, Zhao G.Q., Lin J., Hu L.T., Che C.Y., Wang Q., Xu Q., Li C., Zhang J. Meta-analysis of the efficacy and safety of combined surgery in the management of eyes with coexisting cataract and open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2018; 11(2):279-286. doi: 10.18240/ijo.2018.02.17.
4. Bilgin G., Karakurt A., Saricaoglu M.S. Combined non-penetrating deep sclerectomy with phacoemulsification versus non-penetrating deep sclerectomy alone. *Semin Ophthalmol*. 2014; 29(3):146-50. doi: 10.3109/08820538.2013.874466.
5. Malyugin B.E., Gindoyan G.N. Modern aspects of the surgical treatment of the combination of glaucoma and cataract. In: Glaucoma: problems and solutions. All-Russian conference. Moscow; 2004: 373-377. (In Russ.).
6. Takhchidi Kh.P., Panteleev E.N., Bessarabov A.N., Yanovskaya N.P., Frankovska-Gerlak M.Z. Predicting early postoperative complications after simultaneous microsurgical treatment of cataract and open-angle glaucoma. *Ophthalmosurgery*. 2009; 2:36-42. (In Russ.). doi: 617.741-089.87: 617.7-007.681-089.
7. Frankovska-Gerlak M., Agafonova V.V., Yanovskaya N.P. One-step combined surgical treatment of cataract and open-angle glaucoma with pseudoexfoliation syndrome. Three years of experience. *New in Ophthalmology*. 2013; 1:74. (In Russ.).
8. Fea A.M. Phacoemulsification versus phacoemulsification with microbypass stent implantation in primary open-angle glaucoma: randomized double-masked clinical trial. *J Cataract Refract Surg*. 2010; 36(3):407-412. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.10.031.
9. Petrov S.Yu., Vostrukhin S.V., Aslamazov A.E., Sherstneva L.V. Modern methods of minimally invasive glaucoma surgery. *Vestn oftalmol*. 2016; 3:96-102. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2016132396-102.
10. Francis B. Trabectome combined with phacoemulsification versus phacoemulsification alone: a prospective, non-randomized controlled surgical trial. *Clin Surg J Ophthalmol*. 2010; 28:1-7.
11. Grieshaber M.C., Grieshaber H.R., Stegmann R. A new expander for schlemm canal surgery in primary open-angle glaucoma-interim clinical results. *J Glaucoma*. 2016; 25(8):657-662. doi: 10.1097/IJG.0000000000000397.
12. Kaplowitz K., Schuman J.S., Loewen N.A. Techniques and outcomes of minimally invasive trabecular ablation and bypass surgery. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98:579-585. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304256.
13. Kaplowitz K., Bussell I.I., Honkanen R., Schuman J.S., Loewen N.A. Review and meta-analysis of ab-interno trabeculectomy outcomes. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100(5):594-600. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307131.
14. Cagini C. et al. Canaloplasty: current value in the management of glaucoma. *J Ophthalmol*. 2016; 1-6. doi: 10.1155/2016/7080475.
15. Francis B.A., Akil H., Bert B.B. Ab interno Schlemm's Canal surgery. *Dev Ophthalmol*. Basel, Karger, 2017; 59:127-146. doi: 10.1159/000458492.
16. Bovee C.E., Pasquale L.R. Evolving surgical interventions in the treatment of glaucoma. *Semin Ophthalmol*. 2017; 32:91-95. doi: 10.1080/08820538.2016.1228393.
17. Grover D.S., Fellman R.L. Gonioscopy-assisted Transluminal Trabeculotomy (GATT): thermal suture modification with a dye-stained rounded tip. *J Glaucoma*. 2016; 25(6):501-504. doi: 10.1097/IJG.0000000000000325.

18. Khaimi M.A. Ab interno canaloplasty. *Glaucoma Today*. 2015; 13: 13-15.
19. Khaimi M.A. Canaloplasty: a minimally invasive and maximally effective glaucoma treatment. *J Ophthalmol*. 2015:485065. doi: 2015:485065.
20. Guttman Krader C. ABiC targets all sites of outflow resistance. *Ophthalmol Times*. 2016; 12:35-36.
21. Körber N. Canaloplasty ab interno — a minimally invasive alternative. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2017; 234(08):991-995. doi: 10.1055/s-0042-123829/
22. Baerveldt G., Chuck R. Minimally invasive glaucoma surgical instrument and method. US Patent (2005): Available at <https://www.google.com/patents/US6979328>
23. Kaplowitz K., Schuman J.S., Loewen N.A. Techniques and outcomes of minimally invasive trabecular ablation and bypass surgery. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98:579–585. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304256.
24. Liu J., Jung J., Francis B.A. Ab interno trabeculotomy: Trabectome™ surgical treatment for open-angle glaucoma. *Expert Rev Ophthalmol*. 2009; 4:119–128. doi: 10.1586/eop.09.8.
25. Theodoros Filippopoulos. Новое устройство – Трабектом обеспечивает безопасное проведение трабекулэктомии. *Новое в офтальмологии*. 2010; 1:53.
26. Ya-Long Dang, Xiao Wang, Wan-Wei Dai, Ping Huang, Nils A Loewen, Chun Zhang, and China Trabectome Study Group, International Trabectome Study Group. Two-year outcomes of ab interno trabeculotomy with the Trabectome for Chinese primary open angle glaucoma: a retrospective multicenter study. *Int J Ophthalmol*. 2018; 11(6):945–950. doi: 10.18240/ijo.2018.06.08.
27. Jea S.Y., Francis B.A., Vakili G., Filippopoulos T., Rhee D.J. Ab interno trabeculotomy versus trabeculotomy for open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2012; 119:36–42. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.06.046.
28. Nazarali S.A., Damji K.F. Ab interno trabeculotomy with Trabectome: outcomes in African American versus Caucasian patients. *Can J Ophthalmol*. 2018; 53(4):361-364. doi: 10.1016/j.cjco.2017.10.018.
29. Bussell I.I., Kaplowitz K., Schuman J.S., Loewen N.A., and Trabectome Study Group. Outcomes of ab interno trabeculotomy with the trabectome by degree of angle opening. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99(7): 914–919. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305577.
30. Wecker T., Neuburger M., Bryniok L., Bruder K., Luebke J., Anton A., Jordan J.F. Ab interno trabeculotomy with the trabectome as a valuable therapeutic option for failed filtering blebs. *J Glaucoma*. 2016; 25(9):758-762. doi: 10.1097/IJG.0000000000000492.
31. Самойленко А.И., Алексеев И.Б., Бейсекеева Ж.С. Новый метод комбинированной операции при катаракте и первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2011; 2:38-43.
32. Matlach J., Dhillon C., Hain J., Schlunck G., Grehn F., Klink T. Trabeculotomy versus canaloplasty (TVC study) in the treatment of patients with open-angle glaucoma: a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93:753–61. doi: 10.1111/aos.12722.
33. Samuelson T.W., Katz L.J., Wells J.M., Duh Y.J., Giamporcaro J.E.; US iStent Study Group. Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract. *Ophthalmology*. 2011; 118(3):459-467. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.07.007.
34. Craven E.R., Katz L.J., Wells J.M., Giamporcaro J.E.; iStent Study Group. Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2012; 38(8): 1339-45. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.03.025.
35. Seibold L.K., Gamett K.M., Kennedy J.B., Mulvihill M.J., Kroehl M.E., SooHoo J.R., Pantcheva M.B., Kahook M.Y. Outcomes after combined phacoemulsification and trabecular microbypass stent implantation in controlled open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 2016; 42(9):1332-1338. doi: 10.1016/j.jcrs.2016.07.023.
18. Khaimi M.A. Ab interno canaloplasty. *Glaucoma Today*. 2015; 13: 13-15.
19. Khaimi M.A. Canaloplasty: a minimally invasive and maximally effective glaucoma treatment. *J Ophthalmol*. 2015:485065. doi: 2015:485065.
20. Guttman Krader C. ABiC targets all sites of outflow resistance. *Ophthalmol Times*. 2016; 12:35-36.
21. Körber N. Canaloplasty ab interno — a minimally invasive alternative. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2017; 234(08):991-995. doi: 10.1055/s-0042-123829/
22. Baerveldt G., Chuck R. Minimally invasive glaucoma surgical instrument and method. US Patent (2005): Available at <https://www.google.com/patents/US6979328>
23. Kaplowitz K., Schuman J.S., Loewen N.A. Techniques and outcomes of minimally invasive trabecular ablation and bypass surgery. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98:579–585. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304256.
24. Liu J., Jung J., Francis B.A. Ab interno trabeculotomy: Trabectome™ surgical treatment for open-angle glaucoma. *Expert Rev Ophthalmol*. 2009; 4:119–128. doi: 10.1586/eop.09.8.
25. Theodoros Filippopoulos. New device – Trabectome is safe for trabeculotomy. *New in Ophthalmology*. 2010; 1:53. (In Russ.).
26. Ya-Long Dang, Xiao Wang, Wan-Wei Dai, Ping Huang, Nils A Loewen, Chun Zhang, and China Trabectome Study Group, International Trabectome Study Group. Two-year outcomes of ab interno trabeculotomy with the Trabectome for Chinese primary open angle glaucoma: a retrospective multicenter study. *Int J Ophthalmol*. 2018; 11(6):945–950. doi: 10.18240/ijo.2018.06.08.
27. Jea S.Y., Francis B.A., Vakili G., Filippopoulos T., Rhee D.J. Ab interno trabeculotomy versus trabeculotomy for open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2012; 119:36–42. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.06.046.
28. Nazarali S.A., Damji K.F. Ab interno trabeculotomy with Trabectome: outcomes in African American versus Caucasian patients. *Can J Ophthalmol*. 2018; 53(4):361-364. doi: 10.1016/j.cjco.2017.10.018.
29. Bussell I.I., Kaplowitz K., Schuman J.S., Loewen N.A., and Trabectome Study Group. Outcomes of ab interno trabeculotomy with the trabectome by degree of angle opening. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99(7): 914–919. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305577.
30. Wecker T., Neuburger M., Bryniok L., Bruder K., Luebke J., Anton A., Jordan J.F. Ab interno trabeculotomy with the trabectome as a valuable therapeutic option for failed filtering blebs. *J Glaucoma*. 2016; 25(9):758-762. doi: 10.1097/IJG.0000000000000492.
31. Samoylenko A.I., Alekseev I.B., Beysekeeva Zh. S. A new method of combined surgery for cataract and primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2011; 2:38-43. (In Russ.).
32. Matlach J., Dhillon C., Hain J., Schlunck G., Grehn F., Klink T. Trabeculotomy versus canaloplasty (TVC study) in the treatment of patients with open-angle glaucoma: a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93:753–61. doi: 10.1111/aos.12722.
33. Samuelson T.W., Katz L.J., Wells J.M., Duh Y.J., Giamporcaro J.E.; US iStent Study Group. Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract. *Ophthalmology*. 2011; 118(3):459-467. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.07.007.
34. Craven E.R., Katz L.J., Wells J.M., Giamporcaro J.E.; iStent Study Group. Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2012; 38(8): 1339-45. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.03.025.
35. Seibold L.K., Gamett K.M., Kennedy J.B., Mulvihill M.J., Kroehl M.E., SooHoo J.R., Pantcheva M.B., Kahook M.Y. Outcomes after combined phacoemulsification and trabecular microbypass stent implantation in controlled open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 2016; 42(9):1332-1338. doi: 10.1016/j.jcrs.2016.07.023.

36. Pfeiffer N., Garcia-Feijoo J., Martinez-de-la-Casa J.M., Larrosa J.M., Fea A., Lemij H., Gandolfi S., Schwenn O., Lorenz K., Samuelson T.W. A randomized trial of a Schlemm's canal microstent with phacoemulsification for reducing intraocular pressure in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2015; 122(7):1283-1293. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.03.031.
37. Grierson I., Saheb H., Kahook M.Y., Johnstone M.A., Ahmed I.I., Schieber A.T., Toris C.B. A Novel Schlemm's canal scaffold: histologic observations. *J Glaucoma*. 2015; 24(6):460-468. doi: 10.1097/IJG.0000000000000012.
38. Tanito M., Ikeda Y., Fujihara E. Effectiveness and safety of combined cataract surgery and microhook ab interno trabeculotomy in Japanese eyes with glaucoma: report of an initial case series. *Jpn J Ophthalmol*. 2017; 61(6):457-464. doi: 10.1007/s10384-017-0531-z.
39. Томилова Е.В. Отдаленные результаты трабекулотомии ab interno, выполненной одномоментно с фактоэмульсификацией катаракты. *Практическая медицина*. 2016; 6:186-190.
40. Иванов Д.И., Никулин М.Е., Струков В.В. Способ одномоментного хирургического лечения катаракты и глаукомы путем трабекулотомии ab interno и инструмент для ее выполнения. Патент РФ № 2389456 от 2010 г.
41. Иванов Д.И., Никулин М.Е. Трабекулотомия ab interno как гипотензивный компонент в комбинированной хирургии катаракты и глаукомы. *Глаукома*. 2011; 3:34-39.
42. Иванов Д.И., Никулин М.Е. Сравнительный анализ результатов трабекулотомии ab interno и микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии в комбинированной хирургии катаракты и глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 1:52-60.
43. Vera V., Ahmed I.I., Stalmans I., Reitsamer H. Gel stent implantation – recommendations for preoperative assessment, surgical technique and postoperative management. *US Ophthalmic Review*. 2018; 11(1): 38–46. doi: 10.17925/USOR.2018.11.1.38
44. Dapena C.L., Ros R.C. Glaucoma-filtering surgery with a XEN® collagen-based implant via the ab interno route. *Revista Española de Glaucoma e Hipertensión Ocular*. 2015; 5(3):350-357.
45. Reznik A., Varma R. Ab-interno subconjunctival glaucoma implant for advanced open-angle glaucoma. in: advanced glaucoma surgery. Aref A., Varma R., eds. Springer Publ.; 2016: 51–55. doi: 10.1007/978-3-319-18060-1_6.
46. De Gregorio A., Pedrotti E., Russo L., Morselli S. Minimally invasive combined glaucoma and cataract surgery: clinical results of the smallest ab interno gel stent. *Int Ophthalmol*. 2018; 38(3):1129-1134. doi: 10.1007/s10792-017-0571-x.
47. Hohberger B., Welge-Lüssen U.C., Lämmer R. MIGS: therapeutic success of combined Xen Gel Stent implantation with cataract surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256(3):621-625. doi: 10.1007/s00417-017-3895-3.
48. Chaudhary A., Salinas L., Guidotti J., Mermoud A., Mansouri K. XEN Gel Implant: a new surgical approach in glaucoma. *Expert Rev Med Devices*. 2018; 15(1):47-59. doi: 10.1080/17434440.2018.1419060.
49. Brandao L.M., Grieshaber M.C. Update on Minimally Invasive Glaucoma Surgery (MIGS) and new implants. *J Ophthalmol*. 2013; 2013: 705915. doi: 10.1155/2013/705915.
50. Alcon, CyPass Micro-Stent Instructions for Use, Alcon, Ft. Worth, Texas, 2016.
51. Sameh Mosaed. Minimally invasive glaucoma surgery and CyPass Micro-Stent – a new era in glaucoma surgery. *US Ophthalmic Review*. 2017; 10(1):39–41. doi: https://doi.org/10.17925/USOR.2017.10.01.39.
52. Vold S., Ahmed I.I., Craven E.R. et al. Two-Year COMPASS trial results: supraciliary microstenting with phacoemulsification in patients with open-angle glaucoma and cataracts. *Ophthalmology*. 2016; 123: 2103–2112. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.06.032.
53. Трубилин В.Н., Каира Н.А. Новая комбинированная методика одномоментной фактоэмульсификации и вакуумной трабекулопластики ab interno. *Офтальмология*. 2014; 11(1):28-37.
36. Pfeiffer N., Garcia-Feijoo J., Martinez-de-la-Casa J.M., Larrosa J.M., Fea A., Lemij H., Gandolfi S., Schwenn O., Lorenz K., Samuelson T.W. A randomized trial of a Schlemm's canal microstent with phacoemulsification for reducing intraocular pressure in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2015; 122(7):1283-1293. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.03.031.
37. Grierson I., Saheb H., Kahook M.Y., Johnstone M.A., Ahmed I.I., Schieber A.T., Toris C.B. A Novel Schlemm's canal scaffold: histologic observations. *J Glaucoma*. 2015; 24(6):460-468. doi: 10.1097/IJG.0000000000000012.
38. Tanito M., Ikeda Y., Fujihara E. Effectiveness and safety of combined cataract surgery and microhook ab interno trabeculotomy in Japanese eyes with glaucoma: report of an initial case series. *Jpn J Ophthalmol*. 2017; 61(6):457-464. doi: 10.1007/s10384-017-0531-z.
39. Tomilova E.V. Remote results of trabeculotomy ab interno performed simultaneously with cataract phacoemulsification. *Practical medicine*. 2016; 6:186-190. (In Russ.).
40. Ivanov D.I., Nikulin M.E., Strukov V.V. The method of one-stage surgical treatment of cataract and glaucoma by trabeculotomy ab interno and a device for its implementation. Patent RF No 2389456, 2010. (In Russ.).
41. Ivanov D.I., Nikulin M.E. Trabeculotomy ab interno as hypotensive component in combined cataract and glaucoma surgery. *Glaucoma*. 2011; 3:34-39. (In Russ.).
42. Ivanov D.I., Nikulin M.E. Comparative analysis of the results of ab interno trabeculotomy and microinvasive non-penetrating deep sclerectomy in combined cataract and glaucoma surgery. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2016; 1:52-60. (In Russ.).
43. Vera V., Ahmed I.I., Stalmans I., Reitsamer H. Gel stent implantation – recommendations for preoperative assessment, surgical technique and postoperative management. *US Ophthalmic Review*. 2018; 11(1): 38–46. doi: 10.17925/USOR.2018.11.1.38
44. Dapena C.L., Ros R.C. Glaucoma-filtering surgery with a XEN® collagen-based implant via the ab interno route. *Revista Española de Glaucoma e Hipertensión Ocular*. 2015; 5(3):350-357.
45. Reznik A., Varma R. Ab-interno subconjunctival glaucoma implant for advanced open-angle glaucoma. in: advanced glaucoma surgery. Aref A., Varma R., eds. Springer Publ.; 2016: 51–55. doi: 10.1007/978-3-319-18060-1_6.
46. De Gregorio A., Pedrotti E., Russo L., Morselli S. Minimally invasive combined glaucoma and cataract surgery: clinical results of the smallest ab interno gel stent. *Int Ophthalmol*. 2018; 38(3):1129-1134. doi: 10.1007/s10792-017-0571-x.
47. Hohberger B., Welge-Lüssen U.C., Lämmer R. MIGS: therapeutic success of combined Xen Gel Stent implantation with cataract surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256(3):621-625. doi: 10.1007/s00417-017-3895-3.
48. Chaudhary A., Salinas L., Guidotti J., Mermoud A., Mansouri K. XEN Gel Implant: a new surgical approach in glaucoma. *Expert Rev Med Devices*. 2018; 15(1):47-59. doi: 10.1080/17434440.2018.1419060.
49. Brandao L.M., Grieshaber M.C. Update on Minimally Invasive Glaucoma Surgery (MIGS) and new implants. *J Ophthalmol*. 2013; 2013: 705915. doi: 10.1155/2013/705915.
50. Alcon, CyPass Micro-Stent Instructions for Use, Alcon, Ft. Worth, Texas, 2016.
51. Sameh Mosaed. Minimally invasive glaucoma surgery and CyPass Micro-Stent – a new era in glaucoma surgery. *US Ophthalmic Review*. 2017; 10(1):39–41. doi: https://doi.org/10.17925/USOR.2017.10.01.39.
52. Vold S., Ahmed I.I., Craven E.R. et al. Two-Year COMPASS trial results: supraciliary microstenting with phacoemulsification in patients with open-angle glaucoma and cataracts. *Ophthalmology*. 2016; 123: 2103–2112. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.06.032.
53. Trubilin V.N., Caira N.A. A new combined method of one-stage phacoemulsification and vacuum trabeculoplasty ab interno. *Ophthalmology in Russia*. 2014; 11(1):28-37. (In Russ.).

54. Лапочкин А.В., Нероев В.В., Лапочкин В.И. Новый способ хирургического лечения первичной глаукомы на глазах с катарактой — ферментативный трабекулоклининг. Техника операции. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2012; 4:23-25.
55. Кочергин С.А., Алексеев И.Б., Яшина Л.В., Дайбан Тауфик. Роль одномоментной факоэмульсификации с циклодиализом «ab interno» в лечении больных с катарактой и первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2008; 3:104-107.
56. Соколовская Т.В., Дога А.В., Магарамов Д.А., Кочеткова Ю.А. Лазерная активация трабекулы в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмохирургия*. 2015; 1:27-31.
57. Latina M., Sibayan S., Dong H. Shin, Noecker R., Marcellino G. Q-switched 532-nm Nd:YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty). *Ophthalmology*. 1998; 105(11):2082-2090.
58. Румянцев А.Д., Слонимский А.Ю., Цветков С.А., Эстрин Л.Г. Активация трабекулярного оттока водянистой влаги с помощью Nd:YAG-лазера у больных первичной открытоугольной глаукомой перед факоэмульсификацией. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2011; 11(1):36-40.
59. Абросимова Е.В., Аксенов В.П., Балалин С.В., Джаши Б.Г., Серков Ю.С. Применение селективной лазерной трабекулопластики и факоэмульсификации катаракты в лечении первичной открытоугольной глаукомы на фоне псевдоэкзофиативного синдрома. *Новости глаукомы*. 2016; 1:59.
60. Соколовская Т.В., Яшина В.Н. Влияние факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ на состояние гидродинамики глаза. *Практическая медицина*. 2017; 110(9):197-201.
54. Lapochkin A.V., Neroev V.V., Lapochkin V.I. A new way of surgical treatment of primary glaucoma in the eyes with cataract is fermentative trabeculocleaning. Surgical technique. *Cataract and refractive surgery*. 2012; 4:23-25. (In Russ.).
55. Kochergin S.A., Alexeev I.B., Daiban Taufik, 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; 3:104-107. (In Russ.).
56. Sokolovskaya T.V., Doga A.V., Magaramov D.A., Kochetkova Y.A. Laser activation of trabeculae for the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmosurgery*. 2015; 1:27-31. (In Russ.).
57. Latina M., Sibayan S., Dong H. Shin, Noecker R., Marcellino G. Q-switched 532-nm Nd:YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty). *Ophthalmology*. 1998; 105(11):2082-2090.
58. Rumyantsev A.D., Slonimsky A.Yu., Tsvetkov S.A., Estrin L.G. Activation of trabecular outflow of aqueous humor with Nd: YAG laser in patients with primary open-angle glaucoma before phacoemulsification. *Cataract and refractive surgery*. 2011; 11(1):36-40. (In Russ.).
59. Abrosimova E.V., Aksenov V.P., Balalin S.V., Dzhashi B.G., Serkov Yu.S. The use of selective laser trabeculoplasty and phacoemulsification of cataract in the treatment of primary open-angle glaucoma with pseudoexfoliation syndrome. *Glaucoma news*. 2016; 1:59. (In Russ.).
60. Sokolovskaya T.V., Yashina V.N. Influence of cataract phacoemulsification with the IOL implantation on the eye hydrodynamics. *Practical medicine*. 2017; 110(9):197-201. (In Russ.).

Поступила / Received / 21.09.2018



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

Обоснование нейропротекции при глаукоме

Аветисов С.Э., академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель¹;

Еричев В.П., д.м.н., профессор, руководитель отдела глаукомы¹;

Яременко Т.В., аспирант кафедры глазных болезней².

¹ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А;

²ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

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

Для цитирования: Аветисов С.Э., Еричев В.П., Яременко Т.В. Обоснование нейропротекции при глаукоме. Национальный журнал глаукома. 2019; 18(1):85-94.

Резюме

Глаукома — это хроническая прогрессирующая оптическая нейропатия, характеризующаяся изменениями головки зрительного нерва (экскавация) и потерей ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и вследствие этого дефектами полей зрения. Известно, что у некоторых пациентов с глаукомой гибель ГКС продолжается несмотря на нормальные показатели внутриглазного давления (ВГД). Нейропротекция является одним из наиболее перспективных направлений лечения глаукомы. Направлена на предотвращение гибели ганглиозных клеток сетчатки при нормотензивной глаукоме. В зависимости от характера повреждающих факторов и механизмов противодействия им нейропротекция бывает прямая и непрямая, или опосредованная. К непрямой нейропротекции относят снижение ВГД и улучшение гемодинамики. При этом нейропротекторы прямого действия подразделяются на первичные и вторичные. Препараты прямого нейропротекторного действия, такие как антагонисты NMDA-рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, обладают защитными свойствами для сетчатки, а именно защищают нейроны сетчатки и волокна зрительного нерва, блокируя основные факторы повреждения клеток,

являющиеся следствием развития ишемии и связанные с ней, увеличением концентрации продуктов перекисного окисления липидов, свободных радикалов, ионов кальция. Вторичные нейропротекторы направлены на более отсроченные механизмы гибели нейронов. К этой группе относятся такие препараты, как: экстракт гинкго билоба, антиоксиданты, антиглаукомные препараты с нейротрофическими свойствами (бримонидин, бетаксолол, ингибиторы карбоангидразы, аналоги простагландинов), пептидные биорегуляторы. Снижение ВГД по-прежнему является основным средством лечения глаукомы. Вопрос об альтернативных методах, снижающих ВГД и направленных на предотвращение дальнейшего прогрессирования, остается важным. Большие надежды возлагаются на нейропротекцию, которая демонстрирует результативность в предотвращении гибели ГКС, независимо от ВГД. В данной статье представлен широкий выбор препаратов, обладающих нейропротекторным действием и применяемых при глаукоме в комплексе с целевым лечением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, нейропротекция, ганглиозные клетки сетчатки, внутриглазное давление.

ENGLISH

Rationale for neuroprotection in glaucoma

AVETISOV S.E., Academician of RAN, Scientific Director¹;

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Head of Glaucoma Department¹;

YAREMENKO T.V., Postgraduate student².

¹Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya st., Moscow, Russian Federation, 119991.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Avetisov S.E., Eriчев V.P., Yaremenko T.V. Rationale for neuroprotection in glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(1):85-94.

Для контактов:

Еричев Валерий Петрович, e-mail: erichev@reic.ru

Поступила в печать: 21.11.2018

Received for publication: November 21, 2018

Abstract

Glaucoma is a chronic progressive optic neuropathy, characterized by changes in the optic nerve head (cup) and ganglion cell complex (GCC) loss that lead to field of vision defects. In some patients GCC loss progresses despite intraocular pressure (IOP) level normalization. Today neuroprotection is one of the most promising trends in glaucoma treatment. It is directed at GCC loss prevention in patients with normal-tension glaucoma. Neuroprotection can be direct or indirect, depending on the nature of damaging factors and counteraction mechanisms. Indirect neuroprotection includes IOP level decrease and hemodynamics improvement. Direct neuroprotection can be primary and secondary. Such pharmaceutical groups as NMDA-receptor antagonists and calcium-channel blockers have a direct neuroprotective action. They protect retinal neurons and optic nerve head fibers by blocking the main ischemic cell damage factors and moderate ischemia-associated

increase of lipid peroxidation products, free radicals and calcium ions concentration. Secondary neuroprotection drugs influence the delayed neuronal death mechanisms. They include Ginkgo biloba, antioxidants, neurotrophic drugs (Brimonodone, Betaxolol, carbonic anhydrase inhibitors, prostaglandin analogues) and peptide bioregulators. IOP level decrease still remains the main means of glaucoma treatment. One of the questions of considerable substance in IOP lowering achievement is the elaboration of alternative methods aimed at further progression prevention. Based on the latest research, neuroprotective medicine shows promise in GCC loss prevention despite the actual IOP level. This article presents information on a wide range of neuroprotective drugs used in complex glaucoma treatment.

KEYWORDS: glaucoma, neuroprotection, ganglion cell complex, intraocular treatment.

1.1 Современные представления о патогенезе глаукомного поражения

Глаукома — одна из основных причин необратимой слепоты во всем мире [1, 2]. Распространённость заболевания, по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), неуклонно растёт. По прогнозам экспертов, к 2020 г. число больных глаукомой может возрасти до 79,6 млн человек [3].

Глаукома является мультифакторным заболеванием с неясной этиологией и до конца не изученным патогенезом. По версии Европейского глаукомного общества, глаукома — это хроническая прогрессирующая оптическая нейропатия, которая объединяет группу заболеваний с характерными изменениями головки зрительного нерва (экскавация) и слоя нервных волокон сетчатки при отсутствии другой офтальмопатологии [4].

Этиологически выделяют следующие клинические разновидности глаукомы: врожденную, первичную и вторичную. Врожденная глаукома генетически детерминирована или обусловлена заболеваниями в период эмбрионального развития или родов. Она проявляется в первые три года жизни. Первичная глаукома имеет мультифакториальные причины развития. Вторичная глаукома является следствием болезней глаза или общих заболеваний, имеющих офтальмологические проявления.

Классификационная форма глаукомы определяется анатомическим строением угла передней камеры (открытоугольная или закрытоугольная). Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) может протекать как с высоким, так и с низким внутриглазным давлением (ВГД). По разным данным, до 60% пациентов страдают так называемой нормотензивной глаукомой [5].

Основной триадой признаков глаукомы являются: (1) периодически или постоянно повышенное внутриглазное давление (ВГД); вследствие данного

признака происходит (2) атрофия зрительного нерва (экскавация), гибель ганглиозных клеток сетчатки (ГКС); (3) характерные изменения поля зрения. Известно, что патогенетическими этапами глаукомного процесса являются [6, 7]:

- нарушение оттока водянистой влаги из передней камеры вследствие ретенции;
- повышение ВГД выше индивидуального уровня;
- нарушение органной и тканевой гемодинамики, развитие ишемии тканей диска зрительного нерва вследствие гипоксии и реперфузии;
- механическое воздействие на волокна зрительного нерва в деформируемой решетчатой пластинке;
- апоптоз ганглиозных клеток сетчатки, в том числе из-за нарушения аксоплазматического тока в нервных волокнах;
- развитие глаукомной оптической нейропатии с характерным повреждением зрительного нерва и сетчатки, снижение/распад зрительных функций.

Вследствие прогрессирования апоптического процесса при глаукоме происходит поражение ядер латеральных колленчатых тел и зрительной коры. Считается доказанным участие в патогенезе ПОУГ многочисленных факторов, но повышенный уровень офтальмотонуса по-прежнему рассматривается основным. Повышенное ВГД способствует появлению необратимых признаков структурного повреждения головки зрительного нерва, таких как истончение нейроретинального пояса, экскавация ДЗН и секторальное истончение слоя нервных волокон сетчатки [8]. Рассматривая другие факторы, можно предположить (и на то есть основания), что развитие окислительного стресса из-за повышенного уровня таких свободных радикалов и цитотоксических агентов, как синглетный кислород, гидроперекиси, продукты перекисного окисления липидов, супероксид-анион (O_2^-), в первую очередь влияет на структуры, участвующие в образовании

зрительного нерва. Известно, что наиболее ранние патологические изменения при глаукоме развиваются в митохондриях аксонов ГКС. И как следствие этого — структурное повреждение и апоптоз клеток. Многими исследованиями было показано, что именно митохондрии аксонов ГКС должны быть точкой приложения раннего нейропротекторного лечения. В процессе окислительного стресса значительно возрастает концентрация межклеточного нейротрансмиттера глутамата. Увеличение его концентрации и взаимодействие с NMDA-рецепторами приводит к глутаматной эксайтотоксичности и апоптозу ГКС. Данные патологические явления усугубляются изменениями, происходящими в окружающих тканях, вызванными активацией глиальных клеток, прежде всего астроцитов. Подобного рода процессы участвуют в «ремоделировании тканей». Многие исследования показали, что именно ремоделирование лежит в основе изменений решетчатой мембраны и формировании глаукомной экскавации диска зрительного нерва (ДЗН).

Активированные астроциты также участвуют в образовании оксида азота (NO), который легко проникает посредством диффузии в окружающие ткани, включая аксоны. В условиях одновременно усиления образования O_2^- в аксонах создаются условия для синтеза токсичной молекулы — пероксинитрита (OONO $^-$). Пероксинитрит диффундирует вдоль аксонов вглубь сетчатки, тем самым также участвуя в апоптозе ганглиозных клеток, а проникновение пероксинитрита в зону коры головного мозга приводит к потере клеток в наружных колоччатых телах. Важно заметить, что активация астроцитов происходит в результате механического сдавления аксонов как высоким давлением, так и в результате ишемии, особенно при глаукоме с нормальным давлением. Реперфузионные механизмы, а также связанные с ними механизмы повреждения включаются как при флюктуации повышенного ВГД, когда происходит сбой ауторегуляции кровообращения в тканях глаза (выражено при глаукоме с высоким давлением), так и при небольшом колебании ВГД в случае нормотензивной глаукомы, при которой, кроме этого, имеет место сосудистая дисрегуляция. Данное явление может объяснять, почему отсутствует строгая грань между нормотензивной глаукомой и глаукомой с высоким давлением. В связи с данной концепцией патологических механизмов можно понять схожесть формирования глаукомного поражения с исходом в глаукомную оптическую нейропатию (ГОН). Чем ниже уровень ВГД, при котором происходит патологическое глаукомное поражение или его прогрессирование, тем более значительна патогенетическая роль сосудистой дисрегуляции в патогенезе ГОН и тем более значительной становится роль нейропротекторной терапии.

1.2 Нейропротекция при ГОН

Термин «нейропротекция» заимствован из неврологии. Под нейропротекторной терапией понимают мероприятия, направленные на предотвращение каскада реакций, приводящих к поражению нейронов. Применительно к глаукоме — это защита нейронов сетчатки и нервных волокон зрительного нерва от повреждающего действия различных факторов.

Современные исследования механизмов развития ГОН обнаруживают много общего с заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС) дегенеративного характера, например, с болезнью Альцгеймера, а также с хронической ишемией головного мозга [9]. С этим связано также и то, что многие препараты, успешно применяемые в неврологии, все чаще находят свое применение при ГОН.

В зависимости от характера повреждающих факторов и механизмов противодействия им нейропротекция бывает прямая и непрямая. К непрямой нейропротекции относят снижение ВГД и улучшение гемодинамики [10]. Нейропротекторы прямого действия подразделяются на первичные и вторичные.

1.3 Препараты прямого нейропротекторного действия

Препараты прямого нейропротекторного действия обладают защитными свойствами сетчатки, а именно защищают нейроны сетчатки и волокна зрительного нерва, блокируя основные факторы повреждения клеток, являющиеся следствием развития ишемии и связанные с ней увеличением концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), свободных радикалов, ионов кальция.

Первичные нейропротекторы

Антагонисты NMDA-рецепторов

Индукированная глутаматом токсичность имеет общий патогенетический механизм в широком разнообразии нейродегенеративных заболеваний [11–13]. Нейротоксическое действие глутамата на ГКС было показано во многих исследованиях сетчатки как *in vitro* [14], так и *in vivo* [15]. Это влияние глутамата на ганглиозные клетки сетчатки происходит через взаимодействие с глутаматными рецепторами при его повышенной внеклеточной концентрации и при состоянии возбужденных рецепторов ГКС [16]. Однако исследования показали, что при нормальных условиях гомеостатические механизмы предотвращают сверхэкспрессию рецепторов [17]. Эксцитотоксичность, вызванная глутаматом, развивается тогда, когда уровень внеклеточного глутамата возрастает [18]. Накопление избыточного глутамата приводит к чрезмерной стимуляции NMDA-рецепторов, что в свою очередь вызывает внутриклеточный приток кальция, приводящий

к активации каскадного комплекса, который «атакует» компоненты клетки, вызывая ее гибель с образованием свободных радикалов [19]. Вследствие этого происходит усиление апоптоза [20–22]. В эксперименте было показано, что после резкого повышения ВГД наблюдается увеличение уровня внутриглазного глутамата [23]. Кроме того, при анализе состава стекловидной жидкости у собак с глаукомой, а также экспериментальных моделей глаукомы у обезьян и в глаукомных глазах человека были выявлены высокие уровни глутамата [24, 25]. Однако есть исследования [26], указывающие на нормальный уровень глутамата в стекловидном теле обезьян с экспериментальной глаукомой. Эти наблюдения основаны на ингибировании глутаматной активности, модуляции NMDA-рецепторов как важной стратегии нейропротекции [26]. В связи с этим потенциально перспективными с точки зрения нейропротекторного действия рассматривают ингибиторы NMDA-рецепторов.

Одним из представителей данной группы является мемантин, который является избирательным, неконкурентным блокатором NMDA-рецепторов [27]. В исследованиях на крысах для оценки влияния глутамата и его ингибитора (мемантина) на ганглиозные клетки сетчатки было выявлено, что одновременное введение мемантина с низкой дозой глутамата приводило к частичному защитному эффекту против токсичности последнего. А введение одного мемантина свидетельствовало о большей выживаемости ганглиозных клеток [28]. И хотя первые доклинические исследования оказались многообещающими [20, 29, 30], III фаза рандомизированного двойного маскированного, плацебо-контролируемого клинического исследования, проведенного для проверки эффективности мемантина как нейропротективного агента при глаукоме, не обнаружила значительного эффекта в сохранении зрительной функции при глаукоме [25]. Эти и другие наблюдения подтвердили ограниченную эффективность применения мемантина с нейропротекторной целью при глаукоме [24].

Рассматриваются и другие блокаторы NMDA-рецепторов, требующие дальнейшего экспериментального и клинического изучения.

Блокаторы кальциевых каналов

Нейротоксический эффект взаимодействия глутамата с NMDA-рецепторами опосредуется чрезмерным притоком ионов кальция в нервные клетки, приводящим к их гибели [31]. В связи с этим блокаторы кальциевых каналов (БКК) представляются рациональной практикой нейропротекции при глаукоме. БКК теоретически предотвращают гибель клеток, которая вызвана притоком Ca^{++} , и, благодаря улучшению местного кровотока в ишемических тканях, приводят к индуцированию вазодилатации [32].

Различные блокаторы кальциевых каналов, такие как иганидипин, нимодипин, ломеризин, коринфар, по данным различных исследований, проведенных в эксперименте и клинике, показали их способность значительно увеличивать жизнеспособность ГКС при гипоксии [33].

Клинические наблюдения по применению других препаратов этой группы также свидетельствуют об их эффективности. При этом подтверждается их минимальное влияние на системное кровяное давление [87]. В рандомизированном клиническом исследовании было показано, что они улучшают периметрические показатели и глазное кровообращение у пациентов с нормотензивной глаукомой (НТГ) а также замедляют ухудшение контрастной чувствительности [34–36].

Но есть и отрицательная сторона применения БКК при глаукоме. Существуют опасения, что БКК могут увеличить кровоток в глазу, но при этом могут повлиять на ауторегуляцию в системе кровообращения ДЗН, особенно во время острого повышения ВГД [37–40]. Следует иметь в виду, что пероральный прием БКК при системной гипертензии, снижая артериальное давление, может повлечь снижение кровотока ДЗН, снизить перфузионное давление, что следует рассматривать как фактор риска прогрессирования глаукомы [39].

Вторичные нейропротекторы

Антиоксиданты

Многими исследованиями подтверждена роль окислительного стресса в патогенезе глаукомы [41]. Получены убедительные данные о низком уровне антиоксидантов [42] в тканях и биологических жидкостях (камерная влага). Свидетельством этому являются работы по исследованию трабекулярной ткани, внутриглазной жидкости и плазмы крови пациентов с глаукомой, показавшие снижение роли прооксидантной системы, повышение биологически активных цитотоксических агентов (активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов и т. п.) (Бунин А.Я., Trepatti и др.) С учетом этих обстоятельств роль антиоксидантов в защите тканей глаза от повреждающего действия цитотоксических агентов значительна.

Антиоксиданты, входящие в комплексное лечение глаукомы, относятся к прямым вторичным нейропротекторам, прерывающим отсроченные механизмы патологического процесса. Чаще всего в офтальмологической практике с целью антиоксидантной терапии применяют Гистохром, Эмоксипин, Эрисод, Токофелол, Визомитин, природные антиоксиданты.

Гистохром — является одним из наиболее высокоактивных антиоксидантов, антигипоксантов, а также антигеморрагическим препаратом. Международное непатентованное название (МНН) —

пентагидроксиэтилнафтохинон. Обладает способностью связывать (хелатирует) ионы переменновалентных металлов (железа, меди), являющихся катализаторами окислительных процессов в различных биосистемах. Таким образом, выполняя роль «перехватчика» свободных радикалов, скапливающихся в зоне ишемического повреждения ткани, как показали многоцентровые исследования, гистохром способен нейтрализовать основные катализаторы неферментного процесса перекисного окисления мембранных липидов. Обладая синергетическим эффектом в присутствии фосфолипидов, увеличивает свои антиоксидантные свойства. Способствует предотвращению слипания эритроцитов и тромбоцитов, оказывая этим антиагрегантное действие [43].

Эмоксипин — средство, наряду с гистохромом обладающее антиоксидантной активностью, способствует положительной динамике или стабилизации зрительных функций при ГОН. Он ингибирует процесс перекисного окисления липидов, используется для лечения различных офтальмологических заболеваний. Препарат характеризуется ретинопротекторным и дополнительным фибринолитическим эффектом. Эмоксипин, обладающий антиагрегантным, антигипоксантным, ангиопротекторным корректирующим микроциркуляции действием, рекомендуется для лечения различных глазных заболеваний, в том числе и глаукомы.

Эрисод — антиоксидантное средство, оказывает антигипоксическое, противовоспалительное и антицитолитическое действие. Является эндогенным акцептором свободных кислородных радикалов, избыточное накопление которых в клетке приводит к развитию кислородзависимых патологических процессов (гипоксия, воспаление, интоксикация). Нормализует протекающие с участием свободных радикалов кислорода окислительные процессы и предупреждает разрушение биомембран клеток, связанное с активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Токоферол — витамин Е, является мощным природным антиоксидантом, его наиболее распространенной и биологически активной формой является альфа-токоферол. Были выявлены специфические регуляторные эффекты витамина Е. В разных моделях показано, что сосудистая дисфункция сетчатки, вызванная гипергликемией, может быть предотвращена альфа-токоферолом через путь диахилглицерол-протеинкиназы С. Антиоксидантные свойства токоферолов представляют большой практический интерес [44]. Во многих исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано антипролиферативное действие витамина Е [45, 46]. Токоферол ингибирует не только образование свободных радикалов, но и активность тирозинкиназы в индуцированных тканевым плазминогенным активатором первичных человеческих фибробластах или клетках HL-60.

Визомитин — антиоксидант, в основе которого является мощный природный суперантиоксидант пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид.

Пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (ПДТФ) является производным пластохинона, который через линкерную цепь (СЮ) связан с остатком трифенилфосфина. ПДТФ в низких (наномолярных) концентрациях проявляет высокую антиоксидантную активность. Также оказывает стимулирующее действие на процесс слезопродукции, эпителизации, способствует повышению стабильности слезной пленки.

В структуре SkQ1 к Скулачев-иону с помощью линкера (цепочки из 10 атомов углерода) присоединен растительный антиоксидант пластохинон. Физика функционирования мембран митохондрий и необычные свойства «ионов Скулачева» направляют SkQ1 точно во внутренний полумембранный слой внутренней мембраны митохондрий.

Расположение SkQ1 в мембране митохондрий принципиально важно. Именно там должны быть перехвачены активные формы кислорода, образующиеся при дыхании, именно там после взаимодействия с АФК анион-радикал SkQ может быть снова восстановлен комплексами электрон-транспортной цепи.

По существу, встраивание SkQ в мембрану митохондрий обеспечивает направленное изменение свойств этой природной структуры, принципиально повышая ее устойчивость к активным формам кислорода.

По данным исследований было выявлено, что концентрация SkQ1 внутри митохондрий превышает наличие концентрации в его внеклеточной среде в 2×10^8 раз, что дает нам возможность с большой эффективностью предотвратить процессы свободно-радикального окисления и достичь желаемого терапевтического эффекта при минимальных дозах [47].

Экстракт *ginkgo biloba* является природным антиоксидантом. Используют экстракт гинкго билобы 761 (EGb761). Были показаны его полезные свойства при когнитивных нарушениях и деменции у пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями [31], а так как глаукому можно отнести к этой категории заболеваний, были сформулированы показания для приема этого антиоксиданта и при глаукоме.

В результате проведенных исследований была рекомендована эффективная и безопасная дозировка применения экстракта гинкго билобы [48] у пациентов с глаукомой нормального давления и/или у пациентов с глаукомой высокого давления, но с нормализованным офтальмотонусом и прогрессированием глаукомного процесса [49].

Нейротрофические факторы

Известно нарушение аксонального транспорта и в экспериментальных моделях глаукомы у обезьян, и при глаукоме у человека [6, 50, 51].

Эти результаты показывают, что прерывание ретроградной подачи трофического фактора к ганглиозным клеткам сетчатки может играть роль в их гибели, наблюдаемой при глаукомной оптической нейропатии [52, 53]. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что применение этих факторов может увеличить выживаемость поврежденных ганглиозных клеток сетчатки [54, 55].

Наиболее обсуждаемым является нейротрофический фактор мозга (англ. BDNF), имеющий особое значение для функции ганглиозных клеток сетчатки и их выживаемости [56]. Было показано, что BDNF был эффективен в предотвращении индуцированных поражений аксонов зрительного нерва крысы. При этом подчеркивается, что BDNF оказывает избирательное влияние на механизмы, ответственные за выживание аксонов зрительного нерва [57].

Многие считают нарушение поставок BDNF к ганглиозным клеткам сетчатки фактором, способствующим прогрессированию глаукомного процесса [52]. Экспериментальные исследования на модели глаукомы у крыс показали защитный эффект интравитреальной инъекции BDNF [57]. Quigley et al. предложили оптимальную дозу интравитреальной инъекции BDNF, которая составляет 0,01 мг на миллилитр объема стекловидного тела и обнаружили, что более повышенное количество интравитреальной дозы уменьшает защитный эффект BDNF на ГКС в эксперименте [52].

Другой трофический фактор, исследованный на экспериментальных моделях, — это цилиарный нейротрофический фактор человека (ЦНТФ), который также показал нейротрофический эффект по отношению к ганглиозным клеткам сетчатки. Одна инъекция белка ЦНТФ в стекловидное тело [58] способствовала выживанию ГКС. Однако, несмотря на многообещающие результаты доклинических исследований нейротрофических факторов, клинические исследования, подтверждающие эффективность препаратов данной группы, до настоящего времени еще не проводились.

Антиглаукомные препараты с нейропротективными свойствами

Антиглаукомные препараты гипотензивного действия рассматриваются прежде всего как прямые нейропротекторы. Они выполняют эту роль тогда, когда обеспечивают достижение индивидуального уровня ВГД, минимизируют его суточные колебания и способствуют повышению комплаентности. Кроме этого, более детальное изучение механизма действия антиглаукомных препаратов позволило сделать заключение о прямом нейропротекторном действии ряда из них.

Альфа-2 агонисты (бримонидин)

Было высказано предположение, что бримонидин может предотвратить гибель ГКС путем прямого взаимодействия с альфа2-адренергическими

рецепторами, что приводит к уменьшению накопления внеклеточного глутамата и блокаде NMDA-рецепторов. Считается, что этот защитный эффект не зависит от уровня ВГД [59-61]. Но следует признать это утверждение спорным. Хотя есть единичные работы, свидетельствующие о значительной выживаемости ГКС при подкожной инъекции бримонидина в условиях высокого ВГД [62]. Авторы этого исследования приводят морфологические подтверждения научных результатов. Факт участия гемодинамических расстройств в патогенезе глаукомы неоспорим. И в этой связи тем более интересны результаты исследования в рамках протокола “Low tension Pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS)”. В течение более 4-х лет у 190 пациентов с нормотензивной глаукомой оценивали нейропротекторный эффект бримонидина в сравнении с тимололом [63]. Это исследование показало, что бримонидин улучшил зрительные функции (по данным периметрии) в 55% случаев против 29% в группе пациентов, получавших тимолол [64].

Бета-адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы — наиболее часто назначаемые препараты для снижения ВГД. Среди них бетаксолол (единственный селективный бета-блокатор) обладает нейропротекторным действием. Но проведенные экспериментальные исследования выявили очевидное прямое нейропротекторное действие бетаксолола, снижающее действие ишемического фактора глутаматной эксайтотоксичности. Это объясняется тем, что бетаксолол выступает как блокатор кальциевых каналов и прямо воздействует на глутамат. Но до настоящего времени еще не проводилось крупных клинических исследований, посвященных сравнительной нейропротективной роли бета-блокаторов. На основании имеющихся данных можно предположить большее нейропротекторное действие бетаксолола в сравнении с тимололом [29].

Ингибиторы карбоангидразы

Во многих экспериментальных, а затем и клинических исследованиях было показано, что глазные формы ингибиторов карбоангидразы (ИКА) обладают комбинированным действием: снижают ВГД и оказывают нейропротекторный эффект [17]. При местном использовании ИКА было отмечено их влияние на улучшение глазного кровообращения [19]. Снижение офтальмотонуса и улучшение гемодинамики под действием бринзоламида и дорзоламида приводило к сохранению и повышению зрительных функций по сравнению с тимололом [65].

Аналоги простагландинов

Хорошо известно, что в настоящее время глазные формы аналогов простагландинов относятся к наиболее эффективным гипотензивным средствам, применяемым для местного гипотензивного лечения глаукомы.

Такие препараты, как латанопрост, травопрост, тафлупрост, биматопрост, усиливают увеосклеральный отток, тем самым уменьшая ВГД. Латанопрост оказывает, кроме этого, нейропротекторное действие, препятствуя возникновению индуцированной различными факторами гипоксии и развитию апоптоза. Этот желаемый эффект должен быть подкреплен рядом крупных клинических исследований, посвященных нейропротективному эффекту простагландинов [66-69].

Пептидные биорегуляторы

В конце XVIII века физиологом Броун-Секаром впервые была предпринята попытка использовать эндогенные физиологически активные вещества для лечения различных заболеваний. Он использовал экстракты из семенных желез различных животных в качестве омолаживающего средства. В дальнейшем для лечения различных заболеваний начали применять вещества полипептидной природы, полученные из различных органов и тканей (головного и костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, легких, печени, вилочковой железы, сетчатки и др.). Эти вещества получили название пептидных биорегуляторов. Независимо от того, из каких органов и тканей они были получены, пептидные биорегуляторы влияют на клеточный и гуморальный иммунитет, состояние системы гомеостаза, перекисное окисление липидов и другие защитные и физиологические реакции организма. Это действие выражено в разной степени и зависит от различных факторов. Препараты, получаемые из тканей головного мозга и сетчатки, обладают функцией нейропептидов и участвуют в регуляции деятельности нервной ткани.

Изучение возможности применения нейропептидов в офтальмологии началось в 1987 г. В настоящее время в офтальмологической практике используют Ретиналамин, производства ООО «Герофарм», Россия.

Препарат Ретиналамин представляет собой комплекс водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из сетчатки крупного рогатого скота, с молекулярной массой не более 10 000 Да. Согласно

инструкции по медицинскому применению, препарат оказывает стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, глиальных клеток при дистрофических изменениях, ускоряет восстановление световой чувствительности сетчатки. Механизм действия Ретиналамина определяется его метаболической активностью: препарат улучшает метаболизм тканей глаза и нормализует функции клеточных мембран, улучшает внутриклеточный синтез белка, регулирует процессы перекисного окисления липидов, способствует оптимизации энергетических процессов. Препарат показан при ряде патологий сетчатки, а также при первичной открытоугольной глаукоме с нормализованным ВГД.

Ряд клинических исследований Ретиналамина показал положительную динамику данных периметрии по числу скотом и суммарной границы поля зрения, увеличение толщины слоя нервных волокон сетчатки в различные сроки после терапии [65, 70-77].

Заключение

Имеющиеся знания все более очевидно свидетельствуют о том, что глаукома представляет собой сложное многофакторное заболевание, которое вызывает необратимую атрофию зрительного нерва как результат объединенного действия многих патогенетических механизмов, включающих не только ВГД, но и нарушение ауторегуляции, ишемию, дефицит нейротрофического фактора, эксайтотоксичность, окислительный стресс, опосредованные действием глутамата, и многие другие факторы. Снижение ВГД по-прежнему будет основным подходом к лечению глаукомы. Вопрос об альтернативных методах, снижающих ВГД, направленных на предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания, остается важным. Основываясь на новых исследованиях, большие надежды возлагаются на нейропротекцию, задачей которой является предотвращение гибели ГКС в условиях нормализованного ВГД.

Литература

1. 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.
2. Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(11): 887–888.
3. Resnikoff S. et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(11): 844–851.
4. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition – Part 1 Supported by the EGS Foundation. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(4): 1–72.
5. Kaushik S., Pandav S.S., Ram J. Neuroprotection in glaucoma. *J Postgrad Med.* 2003; 49(1): 90–95.

References

1. 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.
2. Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(11): 887–888.
3. Resnikoff S. et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(11): 844–851.
4. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition – Part 1 Supported by the EGS Foundation. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(4): 1–72.
5. Kaushik S., Pandav S.S., Ram J. Neuroprotection in glaucoma. *J Postgrad Med.* 2003; 49(1): 90–95.

6. Егоров Е.А., Егорова Т.Е., Шрамко Ю.Г. Эффективность применения Ретиналамина у пациентов с компенсированной первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2014; 15(4): 188-193.
7. The Glaucoma Book: A Practical, Evidence-Based Approach to Patient Care. Ed. Schacknow P.N., Samples J.R. New York: Springer-Verlag; 2010.
8. Dielemans I. et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1994; 101(11):1851-1855.
9. Haefliger I.O., Fleischhauer J.C., Flammer J. In glaucoma, should enthusiasm about neuroprotection be tempered by the experience obtained in other neurodegenerative disorders? *Eye Lond Engl*. 2000; 14(Pt 3B): 464-472.
10. Levin L.A. Direct and indirect approaches to neuroprotective therapy of glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol*. 1999; 43 (Suppl 1):98-101.
11. Osborne N.N. et al. Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1999; 43 (Suppl 1): 102-128.
12. Salt T., Cordeiro M. Glutamate excitotoxicity in glaucoma. *Eye Lond Engl*. 2006; 20(6):730-732.
13. Miguel-Hidalgo J.J. et al. Neuroprotection by memantine against neurodegeneration induced by beta-amyloid (1-40). *Brain Res*. 2002; 958(1): 210-221.
14. Levy D.I., Lipton S.A. Comparison of delayed administration of competitive and uncompetitive antagonists in preventing NMDA receptor-mediated neuronal death. *Neurology*. 1990; 40(5): 852-852.
15. Sisk D.R., Kuwabara T. Histologic changes in the inner retina of albino rats following intravitreal injection of monosodium L-glutamate. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1985; 223(5):250-258.
16. Osborne N.N. et al. Ganglion cell death in glaucoma: what do we really know? *Br J Ophthalmol*. 1999; 83(8):980-986.
17. Garcia-Campos J. et al. Morphological and functional changes in experimental ocular hypertension and role of neuroprotective drugs. *Histol Histopathol*. 2007; 22(12): 1399-1411.
18. Naskar R., Dreyer E.B. New horizons in neuroprotection. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45(Suppl 3):250-255; discussion S273-276.
19. Sucher N.J., Lipton S.A., Dreyer E.B. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. *Vision Res*. 1997; 37(24):3483-3493.
20. Fang J.H. et al. Neuroprotective effects of bis(7)-tacrine against glutamate-induced retinal ganglion cells damage. *BMC Neurosci*. 2010; 11:31.
21. Kapin M.A. et al. Neuroprotective effects of eliprodil in retinal excitotoxicity and ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40(6): 1177-1182.
22. Brooks D.E. et al. Vitreous body glutamate concentration in dogs with glaucoma. *Am J Vet Res*. 1997; 58(8):864-867.
23. Dreyer E.B. et al. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch. Ophthalmol Chic*. 1960. 1996; 114(3):299-305.
24. Carter-Dawson L. et al. Vitreal glutamate concentration in monkeys with experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43(8):2633-2637.
25. Lipton S.A. Possible role for memantine in protecting retinal ganglion cells from glaucomatous damage. *Surv Ophthalmol*. 2003; 48 (Suppl 1):38-46.
26. Guo L. et al. Assessment of neuroprotective effects of glutamate modulation on glaucoma-related retinal ganglion cell apoptosis in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(2):626-633.
27. Lipton S.A. Prospects for clinically tolerated NMDA antagonists: open-channel blockers and alternative redox states of nitric oxide. *Trends Neurosci*. 1993; 16(12):527-532.
28. Vorwerk C.K. et al. Chronic low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells. Toxicity blocked by memantine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37(8):1618-1624.
29. Lagrèze W.A. et al. Memantine is neuroprotective in a rat model of pressure-induced retinal ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39(6):1063-1066.
30. Hare W.A. et al. Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey, I: Functional measures. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45(8): 2625-2639.
6. Egorov E.A., Egorova T.E., Shramko Y.G. Effect of Retinalamin usage in patients with compensated primary open-angle glaucoma. *RMJ. Journal of Clinical Ophthalmology*. 2014; 15(4): 188-193. (In Russ.).
7. The Glaucoma Book: A Practical, Evidence-Based Approach to Patient Care. Ed. Schacknow P.N., Samples J.R. New York: Springer-Verlag; 2010.
8. Dielemans I. et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1994; 101(11):1851-1855.
9. Haefliger I.O., Fleischhauer J.C., Flammer J. In glaucoma, should enthusiasm about neuroprotection be tempered by the experience obtained in other neurodegenerative disorders? *Eye Lond Engl*. 2000; 14(Pt 3B): 464-472.
10. Levin L.A. Direct and indirect approaches to neuroprotective therapy of glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol*. 1999; 43 (Suppl 1):98-101.
11. Osborne N.N. et al. Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1999; 43 (Suppl 1): 102-128.
12. Salt T., Cordeiro M. Glutamate excitotoxicity in glaucoma. *Eye Lond Engl*. 2006; 20(6):730-732.
13. Miguel-Hidalgo J.J. et al. Neuroprotection by memantine against neurodegeneration induced by beta-amyloid (1-40). *Brain Res*. 2002; 958(1): 210-221.
14. Levy D.I., Lipton S.A. Comparison of delayed administration of competitive and uncompetitive antagonists in preventing NMDA receptor-mediated neuronal death. *Neurology*. 1990; 40(5): 852-852.
15. Sisk D.R., Kuwabara T. Histologic changes in the inner retina of albino rats following intravitreal injection of monosodium L-glutamate. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1985; 223(5):250-258.
16. Osborne N.N. et al. Ganglion cell death in glaucoma: what do we really know? *Br J Ophthalmol*. 1999; 83(8):980-986.
17. Garcia-Campos J. et al. Morphological and functional changes in experimental ocular hypertension and role of neuroprotective drugs. *Histol Histopathol*. 2007; 22(12): 1399-1411.
18. Naskar R., Dreyer E.B. New horizons in neuroprotection. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45(Suppl 3):250-255; discussion S273-276.
19. Sucher N.J., Lipton S.A., Dreyer E.B. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. *Vision Res*. 1997; 37(24):3483-3493.
20. Fang J.H. et al. Neuroprotective effects of bis(7)-tacrine against glutamate-induced retinal ganglion cells damage. *BMC Neurosci*. 2010; 11:31.
21. Kapin M.A. et al. Neuroprotective effects of eliprodil in retinal excitotoxicity and ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40(6): 1177-1182.
22. Brooks D.E. et al. Vitreous body glutamate concentration in dogs with glaucoma. *Am J Vet Res*. 1997; 58(8):864-867.
23. Dreyer E.B. et al. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch. Ophthalmol Chic*. 1960. 1996; 114(3):299-305.
24. Carter-Dawson L. et al. Vitreal glutamate concentration in monkeys with experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43(8):2633-2637.
25. Lipton S.A. Possible role for memantine in protecting retinal ganglion cells from glaucomatous damage. *Surv Ophthalmol*. 2003; 48 (Suppl 1):38-46.
26. Guo L. et al. Assessment of neuroprotective effects of glutamate modulation on glaucoma-related retinal ganglion cell apoptosis in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(2):626-633.
27. Lipton S.A. Prospects for clinically tolerated NMDA antagonists: open-channel blockers and alternative redox states of nitric oxide. *Trends Neurosci*. 1993; 16(12):527-532.
28. Vorwerk C.K. et al. Chronic low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells. Toxicity blocked by memantine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37(8):1618-1624.
29. Lagrèze W.A. et al. Memantine is neuroprotective in a rat model of pressure-induced retinal ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39(6):1063-1066.
30. Hare W.A. et al. Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey, I: Functional measures. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45(8): 2625-2639.

31. Stout A.K. et al. Glutamate-induced neuron death requires mitochondrial calcium uptake. *Nat Neurosci.* 1998; 1(5):366–373.
32. Crish S.D., Calkins D.J. Neurodegeneration in glaucoma: progression and calcium-dependent intracellular mechanisms. *Neuroscience.* 2011; 176:1–11.
33. Yamada H. et al. Neuroprotective effect of calcium channel blocker against retinal ganglion cell damage under hypoxia. *Brain Res.* 2006; 1071(1):75–80.
34. Yamada H. et al. Neuroprotective effect of calcium channel blocker against retinal ganglion cell damage under hypoxia. *Brain Res.* 2006; 1071(1):75–80.
35. Koseki N. et al. Effects of oral brovincamine on visual field damage in patients with normal-tension glaucoma with low-normal intraocular pressure. *J Glaucoma.* 1999; 8(2):117–123.
36. Koseki N. et al. A placebo-controlled 3-year study of a calcium blocker on visual field and ocular circulation in glaucoma with low-normal pressure. *Ophthalmology.* 2008; 115(11):2049–2057.
37. Langham M.E. Ocular blood flow and vision in healthy and glaucomatous eyes. *Surv Ophthalmol.* 1994; 38:161–S168.
38. Prunte C., Orgül S., Flammer J. Abnormalities of microcirculation in glaucoma: facts and hints. *Curr Opin Ophthalmol.* 1998; 9(2):50–55.
39. Tielsch J.M. et al. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113(2):216–221.
40. Takayama J. et al. Time course of the change in optic nerve head circulation after an acute increase in intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(9):3977–3985.
41. Izzotti A., Bagnis A., Saccà S.C. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutat Res.* 2006; 612(2):105–114.
42. Ferreira S.M. et al. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137(1):62–69.
43. Мищенко Н.П., Федорев С.А., Догадова Л.П. Препарат гистохром для офтальмологии. Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук. 2004; 3.
44. Azzi A., Stocker A. Vitamin E: non-antioxidant roles. *Prog Lipid Res.* 2000; 39(3):231–255.
45. Tran K., Chan A.C. R-alpha-tocopherol potentiates prostacyclin release in human endothelial cells. Evidence for structural specificity of the tocopherol molecule. *Biochim Biophys Acta.* 1990; 1043(2):189–197.
46. Chatelain E. et al. Inhibition of smooth muscle cell proliferation and protein kinase C activity by tocopherols and tocotrienols. *Biochim Biophys Acta.* 1993; 1176(1–2):83–89.
47. Антоненко Ю.Н. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения 1. Катионные производные пластохинона: синтез и исследование in vitro. *Биохимия.* 2008; 73(12):1589–1606.
48. Birks J., Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007(2):. CD003120.
49. Ghiso J.A. et al. Alzheimer's disease and glaucoma: mechanistic similarities and differences. *J Glaucoma.* 2013; 22(5):36–38.
50. Ritch R. Potential role for Ginkgo biloba extract in the treatment of glaucoma. *Med Hypotheses.* 2000; 54(2):221–235.
51. Saccà S.C. et al. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol. Chic. Ill* 1960. 2005; 123(4):458–463.
52. Eckert A. et al. Stabilization of mitochondrial membrane potential and improvement of neuronal energy metabolism by Ginkgo biloba extract EGB 761. *Ann N Y Acad. Sci.* 2005; 1056:474–485.
53. Quaranta L. et al. Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. *Ophthalmology.* 2003; 110(2):359–362; discussion 362–364.
54. Guo X. et al. Effect of Ginkgo biloba on visual field and contrast sensitivity in Chinese patients with normal tension glaucoma: a randomized, crossover clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(1):110–116.
55. Le Bars P.L., Kastelan J. Efficacy and safety of a Ginkgo biloba extract. *Public Health Nutr.* 2000; 3(4):495–499.
56. Johnson J.E. et al. Brain-derived neurotrophic factor supports the survival of cultured rat retinal ganglion cells. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1986; 6(10):3031–3038.
57. Sawai H. et al. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-4/5 stimulate growth of axonal branches from regenerating retinal ganglion cells. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1996; 16(12):3887–3894.
31. Stout A.K. et al. Glutamate-induced neuron death requires mitochondrial calcium uptake. *Nat Neurosci.* 1998; 1(5):366–373.
32. Crish S.D., Calkins D.J. Neurodegeneration in glaucoma: progression and calcium-dependent intracellular mechanisms. *Neuroscience.* 2011; 176:1–11.
33. Yamada H. et al. Neuroprotective effect of calcium channel blocker against retinal ganglion cell damage under hypoxia. *Brain Res.* 2006; 1071(1):75–80.
34. Yamada H. et al. Neuroprotective effect of calcium channel blocker against retinal ganglion cell damage under hypoxia. *Brain Res.* 2006; 1071(1):75–80.
35. Koseki N. et al. Effects of oral brovincamine on visual field damage in patients with normal-tension glaucoma with low-normal intraocular pressure. *J Glaucoma.* 1999; 8(2):117–123.
36. Koseki N. et al. A placebo-controlled 3-year study of a calcium blocker on visual field and ocular circulation in glaucoma with low-normal pressure. *Ophthalmology.* 2008; 115(11):2049–2057.
37. Langham M.E. Ocular blood flow and vision in healthy and glaucomatous eyes. *Surv Ophthalmol.* 1994; 38:161–S168.
38. Prunte C., Orgül S., Flammer J. Abnormalities of microcirculation in glaucoma: facts and hints. *Curr Opin Ophthalmol.* 1998; 9(2):50–55.
39. Tielsch J.M. et al. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113(2):216–221.
40. Takayama J. et al. Time course of the change in optic nerve head circulation after an acute increase in intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(9):3977–3985.
41. Izzotti A., Bagnis A., Saccà S.C. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutat Res.* 2006; 612(2):105–114.
42. Ferreira S.M. et al. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137(1):62–69.
43. Mischenko N.P., Fedoreyev S.A., Dogadova L.P. The drug histochrome for ophthalmology. *Vestnik of the Far East Branch of the Russian Academy of Sciences.* 2004; 3. (In Russ.).
44. Azzi A., Stocker A. Vitamin E: non-antioxidant roles. *Prog Lipid Res.* 2000; 39(3):231–255.
45. Tran K., Chan A.C. R-alpha-tocopherol potentiates prostacyclin release in human endothelial cells. Evidence for structural specificity of the tocopherol molecule. *Biochim Biophys Acta.* 1990; 1043(2):189–197.
46. Chatelain E. et al. Inhibition of smooth muscle cell proliferation and protein kinase C activity by tocopherols and tocotrienols. *Biochim Biophys Acta.* 1993; 1176(1–2):83–89.
47. Antonenko Y.N. et al. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program 1. Cationic plastoquinone derivatives: synthesis and in vitro studies. *Biochemistry.* 2008; 73(12):1589–1606. (In Russ.).
48. Birks J., Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007(2):. CD003120.
49. Ghiso J.A. et al. Alzheimer's disease and glaucoma: mechanistic similarities and differences. *J Glaucoma.* 2013; 22(5):36–38.
50. Ritch R. Potential role for Ginkgo biloba extract in the treatment of glaucoma. *Med Hypotheses.* 2000; 54(2):221–235.
51. Saccà S.C. et al. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol. Chic. Ill* 1960. 2005; 123(4):458–463.
52. Eckert A. et al. Stabilization of mitochondrial membrane potential and improvement of neuronal energy metabolism by Ginkgo biloba extract EGB 761. *Ann N Y Acad. Sci.* 2005; 1056:474–485.
53. Quaranta L. et al. Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. *Ophthalmology.* 2003; 110(2):359–362; discussion 362–364.
54. Guo X. et al. Effect of Ginkgo biloba on visual field and contrast sensitivity in Chinese patients with normal tension glaucoma: a randomized, crossover clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(1):110–116.
55. Le Bars P.L., Kastelan J. Efficacy and safety of a Ginkgo biloba extract. *Public Health Nutr.* 2000; 3(4):495–499.
56. Johnson J.E. et al. Brain-derived neurotrophic factor supports the survival of cultured rat retinal ganglion cells. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1986; 6(10):3031–3038.
57. Sawai H. et al. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-4/5 stimulate growth of axonal branches from regenerating retinal ganglion cells. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1996; 16(12):3887–3894.

58. Mey J., Thanos S. Intravitreal injections of neurotrophic factors support the survival of axotomized retinal ganglion cells in adult rats in vivo. *Brain Res.* 1993; 602(2):304–317.
59. Donello J.E. et al. Alpha2-adrenoreceptor agonists inhibit vitreal glutamate and aspartate accumulation and preserve retinal function after transient ischemia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 296(1):216–223.
60. Kalapesi F.B., Coroneo M.T., Hill M.A. Human ganglion cells express the alpha-2 adrenergic receptor: relevance to neuroprotection. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89(6):758–763.
61. Yoles E., Wheeler L.A., Schwartz M. Alpha2-adrenoreceptor agonists are neuroprotective in a rat model of optic nerve degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40(1):65–73.
62. Lambert W.S. et al. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol Neurodegener.* 2011; 6(1):4.
63. Krupin T. 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.
64. Sena D.F., Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2: CD006539.
65. Абизгильдина Г.Ш. Опыт комбинированного лечения глаукомной оптической нейропатии. *Медицинский Вестник Башкортостана.* 2014; 9(2).
66. Pease M.E. et al. Effect of CNTF on retinal ganglion cell survival in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(5): 2194–2200.
67. Liu B., Neufeld A.H. Nitric oxide synthase-2 in human optic nerve head astrocytes induced by elevated pressure in vitro. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119(2):240–245.
68. Neufeld A.H., Sawada A., Becker B. Inhibition of nitric-oxide synthase 2 by aminoguanidine provides neuroprotection of retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. *Proc Natl Acad. Sci. U. S. A.* 1999; 96(17):9944–9948.
69. Geyer O. et al. Nitric oxide synthase inhibitors protect rat retina against ischemic injury. *FEBS Lett.* 1995; 374(3):399–402.
70. Егоров Е.А., Брежнев А.Ю., Егоров А.Е. Нейропротекция при глаукоме: современные возможности и перспективы. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2014; 2:108–112.
71. Егоров Е.А. Нейропротекторы в лечении ранних стадий первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2015; 3:154–159.
72. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О. Результаты применения ретиналамина у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома.* 2006; 2:43–47.
73. Егоров Е.А., Егорова Т.Е., Шрамко Ю.Г. Эффективность применения Ретиналамина у пациентов с компенсированной первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ. Клиническая Офтальмология.* 2014; 14(4):188–193.
74. Ильина С.Н., Ломаник И.Ф., Логош С.М., Шавловская Т.В. Ретиналамин в нейропротекторной терапии больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмология Восточная Европа.* 2012; 4:96–101.
75. Мазунин И.Ю. Результаты применения нейроретинапротектора “Ретиналамин” после лазерной трабекулопластики при лечении компенсированной первичной открытоугольной глаукомы. *Медицинский Альманах.* 2014; 1(31):69–73.
76. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г. Сравнительный анализ эффективности различных методов нейропротекторной терапии больных первичной стабилизированной глаукомой в далекозашедшей стадии. *Национальный журнал глаукома.* 2016; 15(2):84–92–92.
77. Рожко Ю.И., Марченко Л.Н., Чилд Н.А. и др. Нейроретинапротекторное действие кортексина и ретиналамина в терапии открытоугольной глаукомы. *Проблемы здоровья и экологии.* 2010; 3(25).
58. Mey J., Thanos S. Intravitreal injections of neurotrophic factors support the survival of axotomized retinal ganglion cells in adult rats in vivo. *Brain Res.* 1993; 602(2):304–317.
59. Donello J.E. et al. Alpha2-adrenoreceptor agonists inhibit vitreal glutamate and aspartate accumulation and preserve retinal function after transient ischemia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 296(1):216–223.
60. Kalapesi F.B., Coroneo M.T., Hill M.A. Human ganglion cells express the alpha-2 adrenergic receptor: relevance to neuroprotection. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89(6):758–763.
61. Yoles E., Wheeler L.A., Schwartz M. Alpha2-adrenoreceptor agonists are neuroprotective in a rat model of optic nerve degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40(1):65–73.
62. Lambert W.S. et al. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol Neurodegener.* 2011; 6(1):4.
63. Krupin T. 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.
64. Sena D.F., Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2: CD006539.
65. Abizgildina G. Sh.. Combined treatment of glaucomatous optic neuropathy. *Medical Bulletin Bashkortostan.* 2014; 9 (2). (In Russ.).
66. Pease M.E. et al. Effect of CNTF on retinal ganglion cell survival in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(5): 2194–2200.
67. Liu B., Neufeld A.H. Nitric oxide synthase-2 in human optic nerve head astrocytes induced by elevated pressure in vitro. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119(2):240–245.
68. Neufeld A.H., Sawada A., Becker B. Inhibition of nitric-oxide synthase 2 by aminoguanidine provides neuroprotection of retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. *Proc Natl Acad. Sci. U. S. A.* 1999; 96(17):9944–9948.
69. Geyer O. et al. Nitric oxide synthase inhibitors protect rat retina against ischemic injury. *FEBS Lett.* 1995; 374(3):399–402.
70. Egorov E.A., Brezhnev A.Yu., Egorov A.E. Neuroprotection in glaucoma: current opportunities and future prospects. *RMJ. Clinical Ophthalmology.* 2014; 2:108–112. (In Russ.).
71. Egorov E.A. Neuroprotection with POU. *RMJ. Clinical Ophthalmology.* 2015; 3:154–159. (In Russ.).
72. Astakhov Yu.S., Butin E.V., Morozova N.V., Sokolov V.O. The results of retinalamin in patients with open-angle prime glaucoma. *Glaucoma.* 2006; 2:43–47. (In Russ.).
73. Egorov E.A., Egorova T.E., Shramko Yu.G. Effect of Retinalamin usage in patients with compensated primary open-angle glaucoma. *RMJ. Clinical Ophthalmology.* 2014; 14(4):188–193. (In Russ.).
74. Ilyina S.N., Lomanik I.F., Logosh S.M., Shavlovskaya T.V. Retinalamine of neuroprotection primary therapy patients open-angle glaucoma. *Ophthalmology Eastern Europe.* 2012; 4:96–101. (In Russ.).
75. Mazunin I.Yu. The results of the use of the retinalamin neuroretinaprotector after laser trabeculoplasty in case of formal primary open-angle glaucoma. *J. Medical Almanac.* 2014; 1(31):69–73. (In Russ.).
76. Malishevskaya T.N., Dolgova I.G. Comparative analysis of the effectiveness of various methods of neuroprotective therapy in patients with primary stabilized glaucoma in the advanced stage. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma.* 2016; 15(2):84–92. (In Russ.).
77. Rozhko Yu.I. Marchenko L.N., Child N.A. et al. Neuroretin-protective effect of cortixin and retinalamin in the treatment of open-angle glaucoma. *Problems of Health and Ecology.* 2010; 3(25). (In Russ.).

Поступила / Received / 21.11.2018

Гипотензивная эффективность биматопроста в терапии первичной открытоугольной глаукомы

Антонов А.А., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы;

Агаджанян Т.М., аспирант;

Витков А.А., ординатор.

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: Антонов А.А., Агаджанян Т.М., Витков А.А. Гипотензивная эффективность биматопроста в терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(1):95-104.

Резюме

Глаукома — группа хронических заболеваний, ведущих к необратимой потере зрения. В выборе стратегии лечения глаукомы определяющими являются характер течения заболевания, факторы риска и темпы прогрессирования. Достижение «давления цели» способствует замедлению прогрессирования заболевания и повышению качества жизни пациентов. Эффективность, малая частота закапываний в сутки, а также отсутствие системных побочных эффектов являются важными факторами приверженности пациентов лечению. В арсенале врачей имеется несколько групп гипотензивных препаратов, каждая из которых обладает своими преимуществами и недостатками. В случае неэффективности

стартовой монотерапии возможно назначение комбинации двух или даже трех гипотензивных препаратов. Чаще в качестве стартовой монотерапии назначают препараты группы аналогов простагландинов. Биматопрост, являясь простагмидом, входит в эту группу, но отличается по фармакохимическим свойствам и эффективности от типичных простагландинов. Этот обзор посвящен опыту применения биматопроста, в частности, его фармакохимическим свойствам, эффективности и безопасности в сравнении с другими препаратами и комбинациями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, гипотензивная терапия, монотерапия, биматопрост, аналоги простагландинов, простагмиды.

ENGLISH

Hypotensive efficacy of bimatoprost in the treatment of primary open-angle glaucoma

ANTONOV A.A., Ph.D., Leading research associate of Glaucoma Department;

AGADZHANYAN T.M., postgraduate student;

VITKOV A.A., resident.

Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Antonov A.A., Agadzhanian T.M., Vitkov A.A. Hypotensive efficacy of bimatoprost in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(1):95-104.

Для контактов:

Антонов Алексей Анатольевич, niigb.antonov@gmail.com

Abstract

Glaucoma is a group of chronic diseases leading to irreversible vision loss. The choice of treatment strategy for glaucoma is determined by the clinical manifestations of the disease, risk factors and rates of progression. Achieving "target pressure" helps slow the progression of the disease and improve the quality of life for patients. Efficiency, the low incidence of instillation per day, and the absence of systemic side effects are important factors for patient compliance. In the arsenal of doctors there are several groups of antihypertensive drugs, each of which has its own advantages and disadvantages. In the case of the ineffectiveness of starting monotherapy, it is possible

to prescribe a combination of two or even three antihypertensive drugs. More often, prostaglandin analogue drugs are prescribed as starting monotherapy. Bimatoprost, being a prostamide, is included in this group, but differs in its pharmacochеmical properties and effectiveness from typical prostaglandins. This review is devoted to the experience of using bimatoprost, in particular its pharmacochеmical properties, efficacy and safety in comparison with other drugs and combinations.

KEYWORDS: glaucoma, antihypertensive therapy, monotherapy, bimatoprost, prostaglandin analogues, prostamides.

Введение

Глаукома — группа хронических заболеваний различной этиологии, сопровождающихся периодическим или постоянным повышением уровня внутриглазного давления (ВГД) с развитием атрофии зрительного нерва (с экскавацией) и характерных изменений поля зрения [1]. Определяющими в выборе стратегии лечения являются характер течения заболевания и темпы прогрессирования. В настоящее время единственным модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования глаукомы является высокий уровень ВГД [2]. Предпочтительный метод «стартового» лечения впервые выявленной глаукомы — медикаментозная терапия. В арсенале врачей имеются несколько групп гипотензивных препаратов: блокаторы β -рецепторов, холиномиметики, ингибиторы карбоангидразы, α 2-адреномиметики и аналоги простагландинов. Каждая группа имеет свои показания и противопоказания, которые следует учитывать при назначении. К ключевым требованиям к гипотензивной терапии, помимо эффективности и безопасности, относятся удобный инстилляционный режим, хорошая переносимость и другие факторы, определяющие выбор лекарства.

В настоящее время препаратами выбора для стартовой монотерапии являются препараты группы аналогов простагландинов. В состав этой группы входят лекарства, отличающиеся по структуре, но обладающие сходными механизмами гипотензивного действия. Латанопрост, травопрост и тафлупрост являются производными арахидоновой кислоты и аналогами простагландина F2 α . Эти вещества являются селективными агонистами протаноидных FP-рецепторов. Помимо вышеперечисленных, к аналогам простагландинов относится и биматопрост. В отличие от типичных простагландинов, биматопрост является производным анандамидов и синтетическим аналогом простамидов. Это вещество не является агонистом простагландиновых рецепторов и воздействует на простамидные рецепторы. Поэтому при сходном или более выраженном гипотензивном эффекте он лишен побочных эффектов типичных простагландинов.

В данном обзоре мы хотим подробнее остановиться на фармакологических свойствах биматопроста, эффективности его гипотензивного эффекта в сравнении с другими препаратами, а также его безопасности.

Механизм влияния на внутриглазное давление

Гипотензивный эффект биматопроста заключается в улучшении оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ). На ее продукцию он не влияет [3]. Биматопрост воздействует на простамидные рецепторы и не оказывает влияния на адренергические, дофаминергические, холинергические, каннабиноидные и простагландиновые рецепторы в физиологических концентрациях [4]. Препарат воздействует как на зависимый от уровня ВГД путь (дренажная система угла передней камеры \approx 70% оттока), так и на независимый (увеосклеральный путь \approx 15% оттока) [5]. Улучшение увеосклерального оттока происходит в результате как функциональных изменений цилиарной мышцы (расслабление), так и структурных (уменьшение объема экстрацеллюлярного матрикса вокруг мышечного пучка) [6]. Морфологические исследования показали, что длительная терапия биматопростом (более 1 года) приводит к ремоделированию внеклеточного матрикса трабекулярной сети и цилиарного тела. В результате образуются дополнительные пути для оттока жидкости, что обуславливает лучшие дренажные свойства данных тканей [7]. Экспериментальные исследования на животных и человеческих тканях показали, что биматопрост одинаково снижает уровень ВГД при различных концентрациях и его оптимальной концентрацией является 0,03% [8-10].

Метаболизм биматопроста

В исследованиях, проведенных на культурах тканей, было продемонстрировано различие в абсорбции биматопроста и латанопроста при местном применении [11]. Роговица и склера обладают

■ БИМАТАН®

биматопрост 0,03%

латанопрост

тафлупрост

травопрост

БИМАТОПРОСТ

**ЯРКАЯ ЗВЕЗДА
В СОЗВЕЗДИИ
ПРОСТАГЛАНДИНОВ**

Отпускается по рецепту врача

Рег. номер: ЛП-003909




SENTISS

ООО «Сентисс Рус»
115432, Москва, Проектируемый 4062-й проезд,
д. 6, стр. 16, этаж 4, ком. 12
www.sentiss.ru, e-mail: sentiss@sentiss.ru

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

избирательной проницаемостью, которая зависит от химических свойств препарата, в основном его липофильности и размера молекул [12-14]. Размер молекул у биматопроста и латанопроста сходен, различия заключаются в липофильности этих препаратов. Более липофильный латанопрост преимущественно проникает в глаз через роговицу, а менее липофильный биматопрост — через склеру [15]. Коэффициенты проницаемости склеры и роговицы для биматопроста составляют $14,5 \times 10^{-6}$ см/сек и $3,24 \times 10^{-6}$ см/сек соответственно. Этим фактом объясняется преимущественное накопление биматопроста в цилиарном теле и радужке. В частности, при однократном применении препарата его концентрация в тканях переднего отрезка глаза была в 10 раз больше, чем во влаге передней камеры. Приоритетное накопление биматопроста в цилиарном теле обуславливает активное ремоделирование внеклеточного матрикса и последующее усиление увеосклерального оттока.

В отличие от латанопроста, гидролиз которого происходит крайне быстро, биматопрост не является пролекарством и почти не метаболизируется в тканях глаза [6, 16-18]. В физиологических условиях гидролизу подвергается около 1% препарата. Образованный метаболит, 17-фенил-PGF₂, является потенциальным агонистом простагландиновых рецепторов. Концентрации образованного метаболита недостаточно для оказания значимого влияния на этот тип рецепторов, поэтому можно считать, что биматопрост не является агонистом простагландиновых рецепторов [8, 16].

Биматопрост не оказывает выраженного системного влияния на организм. В работе D. Woodward у 15 пациентов исследовали концентрации закапанного 0,03% биматопроста в плазме крови в течение 14 дней. Обнаружено, что спустя 90 минут после приема препарата его концентрация в плазме крови ниже порога выявления [6]. Также в плазме крови не найдены метаболиты биматопроста, в отличие от латанопроста, выявленного в плазме в виде латанопрост-кислоты, которая является его активным метаболитом [18-21].

Эффективность биматопроста в сравнении с латанопростом

Латанопрост — наиболее изученный препарат из группы простагландинов, часто назначаемый врачами в качестве стартовой монотерапии при впервые выявленной глаукоме. В настоящее время опубликован ряд исследований, сравнивающих эффективность и безопасность биматопроста с латанопростом.

В метаанализе J. Cheng было проанализировано 13 статей, включавших исследования эффективности препарата у 1302 человек [22]. Выявлено, что биматопрост достоверно оказывал более выраженный

гипотензивный эффект по сравнению с латанопростом. На 6-й месяц лечения биматопрост снижал уровень ВГД эффективнее латанопроста на 5,60% (95% CI, 2,95–8,26). Достоверно большее количество пациентов, принимавших биматопрост, достигло целевого уровня ВГД на 3-й месяц лечения — на 12% больше (CI 95%, 4–21). Однако риск развития гиперемии конъюнктивы был выше при лечении биматопростом — на 20% чаще (CI 95%, 15–24). По мнению авторов, возможным ограничением достоверности этого метаанализа являются различные сроки контроля возникновения побочных явлений, что могло повлиять на результаты. Также авторы обращают внимание, что большинство исследований спонсировалось фармакологическими компаниями, что могло повлиять на объективность данных.

R. Noecker также продемонстрировал большую эффективность биматопроста в сравнении с латанопростом [23]. В работе A. Sawada замена латанопроста на биматопрост привела к дополнительному снижению уровня ВГД на $2,0 \pm 1,6$ мм рт.ст. на 8-й неделе лечения [24]. N. Brennan показал, что перевод на монотерапию биматопростом пациентов, у которых латанопрост не был эффективен, приводит к достоверному снижению уровня ВГД и в большинстве случаев достижению целевого уровня ВГД [25]. H. DuBiner показал более выраженный гипотензивный эффект биматопроста в сравнении с латанопростом на 30-й день исследования [26].

I. Stalmans выявил более выраженный гипотензивный эффект при лечении бесконсервантным биматопростом на 6-й месяц лечения в сравнении с бесконсервантным латанопростом: $-5,2 \pm 0,5$ и $-3,4 \pm 0,5$ мм рт.ст. ($p < 0,01$) соответственно [27]. Однако частота развития гиперемии при лечении биматопростом была выше: $0,85 \pm 0,49$, и $0,71 \pm 0,45$ при лечении латанопростом. В работе S. Simmons на 6 месяц лечения при достижении целевого уровня ВГД суточные колебания давления при лечении латанопростом составили 1,9 мм рт.ст. (0,5–6,3), а при лечении биматопростом — 1,7 мм рт.ст. (0,5–3,9) [11]. Доля пациентов, имеющих выраженные суточные флюктуации (3 мм рт.ст.), при лечении биматопростом составили 2,5% в сравнении с латанопростом — 7,8%. В работе A. Konstas биматопрост был более эффективен у пациентов с псевдоэкзофиальной глаукомой, в сравнении с латанопростом [28].

В работах, изучающих эффективность биматопроста в сравнении с другими аналогами простагландинов, получены схожие данные. По результатам метаанализов L. Lin и F. Aptel биматопрост оказался эффективнее других аналогов простагландинов, однако чаще приводил к развитию гиперемии конъюнктивы [29, 30]. Данное различие носило условный характер, и выраженность гиперемии существенно не превышала эффект других препаратов [31-33].

Эффективность биматопроста в сравнении с тимололом 0,5%

Тимолол 0,5%, не являясь самым эффективным, остается часто назначаемым препаратом. Важным моментом при выборе тимолола является его низкая стоимость. Высокая доступность ведет к неоправданному назначению этого препарата пациентам с противопоказаниями. Многие офтальмологи зачастую не имеют представления о возможности системного действия препарата при его местном применении.

После инстилляций тимолола 0,5% около 80% препарата попадает в системный кровоток [34]. При местном применении концентрация тимолола в крови находится в диапазоне от 0,46 до 1,72 нг/мл, что определяется работой ферментной системы CYP2D6, детерминированной генетически [35]. Этой концентрации достаточно для влияния как на сердечно-сосудистую систему (появление симптоматической брадикардии, нарушений сердечного ритма, ортостатической гипотензии, обмороков), так и на гладкую мускулатуру бронхов (развитие бронхоспазма) [34]. Следствием снижения артериального давления (АД) при применении тимолола может стать снижение перфузионного давления глаза, что является достоверным фактором риска развития и прогрессирования глаукомы. Даже минимальная выраженность побочных эффектов существенно снижает качество жизни пациентов, а значит, и приверженность лечению.

Тимолол является одним из наиболее изученных препаратов, снижающих ВГД. Поэтому следует обратить внимание на работы, сравнивающие гипотензивный эффект биматопроста и тимолола, «золотого стандарта» терапии глаукомы. Во всех исследованиях биматопрост оказывался более эффективным, чем тимолол. В работе F. Oddone биматопрост 0,01% эффективнее снижал средний уровень ВГД и суточные колебания офтальмотонуса, в сравнении с тимололом 0,5% [36]. Также применение тимолола ассоциировано с выраженными системными побочными эффектами. На 8-й неделе в группе тимолола было зафиксировано достоверное снижение уровня АД и перфузионного давления глаза, а также частоты сердечных сокращений (ЧСС).

По данным некоторых авторов, биматопрост оказался более эффективным при однократном закапывании в сравнении с двойным закапыванием, а также тимололом [37-39]. В свою очередь, выраженность гиперемии конъюнктивы, роста ресниц и периорбитальной пигментации проявлялась в следующей последовательности: двукратное закапывание биматопроста > однократное > тимолол.

Опубликованы работы, показывающие как большую выраженность местных побочных эффектов биматопроста, так и их отсутствие в сравнении с тимололом [40, 41].

Таким образом, биматопрост эффективней тимолола снижает уровень ВГД, контролирует суточный профиль, обладает менее выраженными системными побочными эффектами. Различия в частоте местных побочных эффектов при применении биматопроста нивелируются со временем, происходит уменьшение симптомов к концу первого месяца терапии.

Сравнения с комбинациями препаратов

Во многих случаях, при неэффективности монотерапии и потребности в более выраженном снижении уровня ВГД, пациентов переводят на комбинированную терапию. Существуют два типа комбинаций: нефиксированные — пациент закапывает последовательно два препарата, и фиксированные комбинации (ФК) — оба действующих вещества комбинируются в одном флаконе, при этом достаточно одной капли для достижения необходимого эффекта.

Следует учитывать, что до 80% пациентов с глаукомой не соблюдают режим дозирования препаратов, предписанный врачом [42]. По данным российских исследователей, 64,9% пациентов с глаукомой закапывают глазные капли нерегулярно [43]. Среди причин, обуславливающих низкую приверженность к лечению, особо выделяют слишком частые закапывания препаратов и выраженные побочные эффекты [44-46]. Применение ФК решает первую проблему, однако влияние побочных эффектов остается крайне выраженным. В состав подавляющего большинства комбинаций входят β-блокаторы, чаще тимолол 0,5%, системные побочные эффекты которого подробно представлены в предыдущей главе. Следует учитывать, что основной контингент пациентов с глаукомой составляют пожилые люди с сопутствующими соматическими заболеваниями, что ограничивает применение ФК, в состав которых входит тимолол [47]. В задачи врача входит использование препаратов, совмещающих при монотерапии эффективность ФК, а также минимальную выраженность побочных эффектов.

Биматопрост обладает максимальным гипотензивным эффектом при однократном закапывании в сутки. Как было сказано ранее, биматопрост практически не подвергается метаболизму, не активирует простагландиновые рецепторы, а значит, имеет минимальное системное воздействие на организм. Все эти факты способствуют повышению приверженности пациента к терапии.

Большинство опубликованных исследований подтверждают сходную эффективность биматопроста с комбинацией латанопрост + тимолол как в фиксированном (ФКЛТ), так и нефиксированном варианте. Так, перевод пациентов с ФКЛТ на биматопрост достоверно не приводил к изменению уровня ВГД. Замена терапии приводила к субклиническому увеличению ЧСС, ОФВ1 и индекса Тиффно [47].

Биматопрост и ФКЛТ сходно достоверно снижали уровень ВГД после изменения режима с монотерапии латанопростом [48]. Несмотря на то что в группе биматопроста была большая частота развития гиперемии конъюнктивы, не было выявлено различий во влиянии на самочувствие пациентов. Исследователи признают, что отсутствие побочного эффекта β -блокатора из ФК могло быть обусловлено принципами включения пациентов в работу и исключением пациентов с сопутствующими заболеваниями. Также зафиксировано сходное снижение суточного уровня ВГД, однако при лечении биматопростом выявлены более высокие цифры систолического артериального давления [49], что является благоприятным моментом для поддержания кровоснабжения глаза. Кроме того, тимолол в составе комбинации вызывал значительное снижение частоты сердечных сокращений, что ограничивало ее применение [50].

Опубликованы работы, подтверждающие схожую эффективность биматопроста и ФК дорзола-

мид + тимолол, следует отметить, что применение биматопроста сопровождалось меньшим количеством неприятных ощущений в глазах, лучшей переносимостью [51, 52].

Закключение

Биматопрост является эффективным гипотензивным средством в терапии первичной открытоугольной глаукомы. Данный препарат в виде монотерапии обеспечивает снижение ВГД, сопоставимое с комбинированными лекарствами. Удобный режим дозирования и редкое развитие системных побочных эффектов позволяет рекомендовать биматопрост в качестве терапии второй линии при недостаточной эффективности аналогов простагландин-ов. Возможно его назначение в качестве первого препарата у пациентов, требующих значительного снижения ВГД, при исходном значительном превышении целевого давления.

Литература

1. Нестеров А.П., Алексеев В.Н., Алексеев И.Б., Амиров А.Н., Астахов Ю.С., Балалин С.В. et al. Национальное руководство по глаукоме. Москва; 2015.
2. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., Johnson C.A., Keltner J.L., Miller J.P. 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; discussion 829-730.
3. Krauss A.H., Woodward D.F. Update on the mechanism of action of bimatoprost: a review and discussion of new evidence. *Surv Ophthalmol*. 2004; 49 Suppl 1:S5-11. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.12.014.
4. Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Liang Y., Li C., Protzman C.E., et al. Pharmacological characterization of a novel antiglaucoma agent, Bimatoprost (AGN 192024). *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 305(2):772-785. doi: 10.1124/jpet.102.047837.
5. Christiansen G.A., Nau C.B., McLaren J.W., Johnson D.H. Mechanism of ocular hypotensive action of bimatoprost (Lumigan) in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Ophthalmology*. 2004; 111(9):1658-1662. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.02.006.
6. Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Lai R.K., Spada C.S., Burk R.M. et al. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol*. 2001; 45 Suppl 4:S337-345.
7. Richter M., Krauss A.H., Woodward D.F., Lutjen-Drecoll E. Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prostamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44(10):4419-4426.
8. Liang Y., Li C., Guzman V.M., Evinger A.J., 3rd, Protzman C.E., Krauss A.H. et al. Comparison of prostaglandin F2alpha, bimatoprost (prostamide), and butaprost (EP2 agonist) on Cyr61 and connective tissue growth factor gene expression. *J Biol Chem*. 2003; 278(29):27267-27277. doi: 10.1074/jbc.M301009200.
9. Laibovitz R.A., Van Denburgh A.M., Felix C., David R., Batoosingh A., Rosenthal A. et al. Comparison of the ocular hypotensive lipid AGN 192024 with timolol: dosing, efficacy, and safety evaluation of a novel compound for glaucoma management. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(7):994-1000.
10. Toris C.B., Yablonski M.E., Wang Y.L., Hayashi M. Prostaglandin A2 increases uveoscleral outflow and trabecular outflow facility in the cat. *Exp Eye Res*. 1995; 61(6):649-657.

References

1. Nesterov A.P., Alekseev V.N., Alekseev I.B., Amirov A.N., Astakhov Yu.S., Balalin S.V., et al. National Guide to Glaucoma. Moscow; 2015. (In Russ.).
2. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., Johnson C.A., Keltner J.L., Miller J.P. 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; discussion 829-730.
3. Krauss A.H., Woodward D.F. Update on the mechanism of action of bimatoprost: a review and discussion of new evidence. *Surv Ophthalmol*. 2004; 49 Suppl 1:S5-11. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.12.014.
4. Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Liang Y., Li C., Protzman C.E., et al. Pharmacological characterization of a novel antiglaucoma agent, Bimatoprost (AGN 192024). *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 305(2):772-785. doi: 10.1124/jpet.102.047837.
5. Christiansen G.A., Nau C.B., McLaren J.W., Johnson D.H. Mechanism of ocular hypotensive action of bimatoprost (Lumigan) in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Ophthalmology*. 2004; 111(9):1658-1662. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.02.006.
6. Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Lai R.K., Spada C.S., Burk R.M. et al. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol*. 2001; 45 Suppl 4:S337-345.
7. Richter M., Krauss A.H., Woodward D.F., Lutjen-Drecoll E. Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prostamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44(10):4419-4426.
8. Liang Y., Li C., Guzman V.M., Evinger A.J., 3rd, Protzman C.E., Krauss A.H. et al. Comparison of prostaglandin F2alpha, bimatoprost (prostamide), and butaprost (EP2 agonist) on Cyr61 and connective tissue growth factor gene expression. *J Biol Chem*. 2003; 278(29):27267-27277. doi: 10.1074/jbc.M301009200.
9. Laibovitz R.A., Van Denburgh A.M., Felix C., David R., Batoosingh A., Rosenthal A. et al. Comparison of the ocular hypotensive lipid AGN 192024 with timolol: dosing, efficacy, and safety evaluation of a novel compound for glaucoma management. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(7):994-1000.
10. Toris C.B., Yablonski M.E., Wang Y.L., Hayashi M. Prostaglandin A2 increases uveoscleral outflow and trabecular outflow facility in the cat. *Exp Eye Res*. 1995; 61(6):649-657.

11. Simmons S.T., Bernstein P., Hollander D.A. A comparison of long-term intraocular pressure fluctuation in patients treated with bimatoprost or latanoprost. *Am J Ophthalmol.* 2008; 146(3):473-477. doi: 10.1016/j.ajo.2008.04.030.
12. Lawrence M.S., Miller J.W. Ocular tissue permeabilities. *Int Ophthalmol Clin.* 2004; 44(3):53-61.
13. Bhal S.K., Kassam K., Peirson I.G., Pearl G.M. The Rule of Five revisited: applying log D in place of log P in drug-likeness filters. *Mol Pharm.* 2007; 4(4):556-560. doi: 10.1021/mp0700209.
14. Schoenwald R.D., Deshpande G.S., Rethwisch D.G., Barfknecht C.F. Penetration into the anterior chamber via the conjunctival/scleral pathway. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1997; 13(1):41-59. doi:10.1089/jop.1997.13.41.
15. Ichhpujani P., Katz L.J., Hollo G., Shields C.L., Shields J.A., Marr B. et al. Comparison of human ocular distribution of bimatoprost and latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012; 28(2):134-145. doi: 10.1089/jop.2011.0097.
16. Davies S.S., Ju W.K., Neufeld A.H., Abran D., Chemtob S., Roberts L.J., 2nd. Hydrolysis of bimatoprost (Lumigan) to its free acid by ocular tissue in vitro. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2003; 19(1):45-54. doi: 10.1089/108076803762718105.
17. Cantor L.B., Hoop J., Wudunn D., Yung C.W., Catoira Y., Valluri S. et al. Levels of bimatoprost acid in the aqueous humour after bimatoprost treatment of patients with cataract. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91(5):629-632. doi: 10.1136/bjo.2006.110155.
18. Sjoquist B., Stjernschantz J. Ocular and systemic pharmacokinetics of latanoprost in humans. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47 Suppl 1:S6-12.
19. Sjoquist B., Johansson A., Stjernschantz J. Pharmacokinetics of latanoprost in the cynomolgus monkey. 3rd communication: tissue distribution after topical administration on the eye studied by whole body autoradiography. Glaucoma Research Laboratories. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49(3):240-249. doi: 10.1055/s-0031-1300408.
20. Sjoquist B., Tajallaei S., Stjernschantz J. Pharmacokinetics of latanoprost in the cynomolgus monkey. 1st communication: single intravenous, oral or topical administration on the eye. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49(3):225-233. doi: 10.1055/s-0031-1300406.
21. Sjoquist B., Uhlin A., Byding P., Stjernschantz J. Pharmacokinetics of latanoprost in the cynomolgus monkey. 2nd communication: repeated topical administration on the eye. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49(3):234-239. doi: 10.1055/s-0031-1300407.
22. Cheng J.W., Wei R.L. Meta-analysis of 13 randomized controlled trials comparing bimatoprost with latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Clin Ther.* 2008; 30(4):622-632.
23. Noecker R.S., Dirks M.S., Choplin N.T., Bernstein P., Batoosingh A.L., Whitcup S.M. et al. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135(1):55-63.
24. Sawada A., Yamamoto T. Switching efficacy on intraocular pressure from latanoprost to bimatoprost in eyes with open angle glaucoma: implication to the changes of central corneal thickness. *Jpn J Ophthalmol.* 2014; 58(5):423-428. doi: 10.1007/s10384-014-0336-2.
25. Brennan N., Dehabadi M.H., Nair S., Quartilho A., Bunce C., Reekie I. et al. Efficacy and safety of bimatoprost in glaucoma and ocular hypertension in non-responder patients. *Int J Ophthalmol.* 2017; 10(8):1251-1254. doi: 10.18240/ijo.2017.08.11.
26. DuBiner H., Cooke D., Dirks M., Stewart W.C., VanDenburgh A.M., Felix C. Efficacy and safety of bimatoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 30-day comparison with latanoprost. *Surv Ophthalmol.* 2001; 45 Suppl 4:S353-360.
27. Stalmans I., Oddone F., Cordeiro M.F., Hommer A., Montesano G., Ribeiro L. et al. Comparison of preservative-free latanoprost and preservative-free bimatoprost in a multicenter, randomized, investigator-masked cross-over clinical trial, the SPORT trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016; 254(6):1151-1158. doi: 10.1007/s00417-016-3299-9.
28. Konstas A.G., Hollo G., Irkec M., Tsironi S., Durukan I., Goldenfeld M. et al. Diurnal IOP control with bimatoprost versus latanoprost in exfoliative glaucoma: a crossover, observer-masked, three-centre study. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91(6):757-760. doi: 10.1136/bjo.2006.106690.
11. Simmons S.T., Bernstein P., Hollander D.A. A comparison of long-term intraocular pressure fluctuation in patients treated with bimatoprost or latanoprost. *Am J Ophthalmol.* 2008; 146(3):473-477. doi: 10.1016/j.ajo.2008.04.030.
12. Lawrence M.S., Miller J.W. Ocular tissue permeabilities. *Int Ophthalmol Clin.* 2004; 44(3):53-61.
13. Bhal S.K., Kassam K., Peirson I.G., Pearl G.M. The Rule of Five revisited: applying log D in place of log P in drug-likeness filters. *Mol Pharm.* 2007; 4(4):556-560. doi: 10.1021/mp0700209.
14. Schoenwald R.D., Deshpande G.S., Rethwisch D.G., Barfknecht C.F. Penetration into the anterior chamber via the conjunctival/scleral pathway. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1997; 13(1):41-59. doi:10.1089/jop.1997.13.41.
15. Ichhpujani P., Katz L.J., Hollo G., Shields C.L., Shields J.A., Marr B. et al. Comparison of human ocular distribution of bimatoprost and latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012; 28(2):134-145. doi: 10.1089/jop.2011.0097.
16. Davies S.S., Ju W.K., Neufeld A.H., Abran D., Chemtob S., Roberts L.J., 2nd. Hydrolysis of bimatoprost (Lumigan) to its free acid by ocular tissue in vitro. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2003; 19(1):45-54. doi: 10.1089/108076803762718105.
17. Cantor L.B., Hoop J., Wudunn D., Yung C.W., Catoira Y., Valluri S. et al. Levels of bimatoprost acid in the aqueous humour after bimatoprost treatment of patients with cataract. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91(5):629-632. doi: 10.1136/bjo.2006.110155.
18. Sjoquist B., Stjernschantz J. Ocular and systemic pharmacokinetics of latanoprost in humans. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47 Suppl 1:S6-12.
19. Sjoquist B., Johansson A., Stjernschantz J. Pharmacokinetics of latanoprost in the cynomolgus monkey. 3rd communication: tissue distribution after topical administration on the eye studied by whole body autoradiography. Glaucoma Research Laboratories. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49(3):240-249. doi: 10.1055/s-0031-1300408.
20. Sjoquist B., Tajallaei S., Stjernschantz J. Pharmacokinetics of latanoprost in the cynomolgus monkey. 1st communication: single intravenous, oral or topical administration on the eye. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49(3):225-233. doi: 10.1055/s-0031-1300406.
21. Sjoquist B., Uhlin A., Byding P., Stjernschantz J. Pharmacokinetics of latanoprost in the cynomolgus monkey. 2nd communication: repeated topical administration on the eye. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49(3):234-239. doi: 10.1055/s-0031-1300407.
22. Cheng J.W., Wei R.L. Meta-analysis of 13 randomized controlled trials comparing bimatoprost with latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Clin Ther.* 2008; 30(4):622-632.
23. Noecker R.S., Dirks M.S., Choplin N.T., Bernstein P., Batoosingh A.L., Whitcup S.M. et al. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135(1):55-63.
24. Sawada A., Yamamoto T. Switching efficacy on intraocular pressure from latanoprost to bimatoprost in eyes with open angle glaucoma: implication to the changes of central corneal thickness. *Jpn J Ophthalmol.* 2014; 58(5):423-428. doi: 10.1007/s10384-014-0336-2.
25. Brennan N., Dehabadi M.H., Nair S., Quartilho A., Bunce C., Reekie I. et al. Efficacy and safety of bimatoprost in glaucoma and ocular hypertension in non-responder patients. *Int J Ophthalmol.* 2017; 10(8):1251-1254. doi: 10.18240/ijo.2017.08.11.
26. DuBiner H., Cooke D., Dirks M., Stewart W.C., VanDenburgh A.M., Felix C. Efficacy and safety of bimatoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 30-day comparison with latanoprost. *Surv Ophthalmol.* 2001; 45 Suppl 4:S353-360.
27. Stalmans I., Oddone F., Cordeiro M.F., Hommer A., Montesano G., Ribeiro L. et al. Comparison of preservative-free latanoprost and preservative-free bimatoprost in a multicenter, randomized, investigator-masked cross-over clinical trial, the SPORT trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016; 254(6):1151-1158. doi: 10.1007/s00417-016-3299-9.
28. Konstas A.G., Hollo G., Irkec M., Tsironi S., Durukan I., Goldenfeld M. et al. Diurnal IOP control with bimatoprost versus latanoprost in exfoliative glaucoma: a crossover, observer-masked, three-centre study. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91(6):757-760. doi: 10.1136/bjo.2006.106690.

29. Lin L., Zhao Y.J., Chew P.T., Sng C.C., Wong H.T., Yip L.W. 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. doi: 10.1177/1060028014548569.
30. Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Glaucoma.* 2008; 17(8):667-673. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181666557.
31. Eisenberg D.L., Toris C.B., Camras C.B. Bimatoprost and travoprost: a review of recent studies of two new glaucoma drugs. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47 Suppl 1:S105-115.
32. El Hajj Moussa W.G., Farhat R.G., Nehme J.C., Sahyoun M.A., Schakal A.R., Jalkh A.E. et al. Comparison of efficacy and ocular surface disease index score between bimatoprost, latanoprost, travoprost, and tafluprost in glaucoma patients. *J Ophthalmol.* 2018; 2018:1319628. doi:10.1155/2018/1319628.
33. Parrish R.K., Palmberg P., Sheu W.P., Group X.L.T.S. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135(5):688-703.
34. Maenpaa J., Pelkonen O. Cardiac safety of ophthalmic timolol. *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15(11):1549-1561. doi: 10.1080/14740338.2016.1225718.
35. Nieminen T., Lehtimäki T., Maenpaa J., Ropo A., Uusitalo H., Kahonen M. Ophthalmic timolol: plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007; 67(2):237-245. doi: 10.1080/00365510601034736.
36. Oddone F., Rossetti L., Tanga L., Berardo F., Ferrazza M., Michelessi M. et al. Effects of topical bimatoprost 0.01% and timolol 0.5% on circadian iop, blood pressure and perfusion pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension: a randomized, double masked, placebo-controlled clinical trial. *PLoS One* 2015; 10(10):e0140601. doi: 10.1371/journal.pone.0140601.
37. Higginbotham E.J., Schuman J.S., Goldberg I., Gross R.L., VanDenburgh A.M., Chen K. et al. One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120(10):1286-1293.
38. Brandt J.D., VanDenburgh A.M., Chen K., Whitcup S.M., Bimatoprost Study G. Comparison of once- or twice-daily bimatoprost with twice-daily timolol in patients with elevated IOP : a 3-month clinical trial. *Ophthalmology.* 2001; 108(6):1023-1031; discussion 1032.
39. Sherwood M., Brandt J., Bimatoprost Study G. Six-month comparison of bimatoprost once-daily and twice-daily with timolol twice-daily in patients with elevated intraocular pressure. *Surv Ophthalmol.* 2001; 45 Suppl 4:S361-368.
40. Vetrugno M., Cardascia N., Cantatore F., Sborgia C. Comparison of the effects of bimatoprost and timolol on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in patients with primary open-angle glaucoma: A prospective, open-label, randomized, two-arm, parallel-group study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2004; 65(6):444-454. doi: 10.1016/j.curtheres.2005.01.004.
41. Cohen J.S., Gross R.L., Cheetham J.K., VanDenburgh A.M., Bernstein P., Whitcup S.M. Two-year double-masked comparison of bimatoprost with timolol in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Surv Ophthalmol.* 2004; 49 Suppl 1:S45-52. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.12.019.
42. Olthoff C.M., Schouten J.S., van de Borne B.W., Webers C.A. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology.* 2005; 112(6):953-961. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.12.035.
43. Алексеев В.Н., Малеванная О.А., Тубаджи Е., Никитин Д.Н., Газизова И.Р. Прогрессирующая глаукома — неизбежность или недоработка? *Национальный журнал глаукома.* 2012; (3):26-31.
44. Taylor S.A., Galbraith S.M., Mills R.P. Causes of non-compliance with drug regimens in glaucoma patients: a qualitative study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2002; 18(5):401-409. doi: 10.1089/10807680260362687.
29. Lin L., Zhao Y.J., Chew P.T., Sng C.C., Wong H.T., Yip L.W. 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. doi: 10.1177/1060028014548569.
30. Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Glaucoma.* 2008; 17(8):667-673. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181666557.
31. Eisenberg D.L., Toris C.B., Camras C.B. Bimatoprost and travoprost: a review of recent studies of two new glaucoma drugs. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47 Suppl 1:S105-115.
32. El Hajj Moussa W.G., Farhat R.G., Nehme J.C., Sahyoun M.A., Schakal A.R., Jalkh A.E. et al. Comparison of efficacy and ocular surface disease index score between bimatoprost, latanoprost, travoprost, and tafluprost in glaucoma patients. *J Ophthalmol.* 2018; 2018:1319628. doi:10.1155/2018/1319628.
33. Parrish R.K., Palmberg P., Sheu W.P., Group X.L.T.S. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135(5):688-703.
34. Maenpaa J., Pelkonen O. Cardiac safety of ophthalmic timolol. *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15(11):1549-1561. doi: 10.1080/14740338.2016.1225718.
35. Nieminen T., Lehtimäki T., Maenpaa J., Ropo A., Uusitalo H., Kahonen M. Ophthalmic timolol: plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007; 67(2):237-245. doi: 10.1080/00365510601034736.
36. Oddone F., Rossetti L., Tanga L., Berardo F., Ferrazza M., Michelessi M. et al. Effects of topical bimatoprost 0.01% and timolol 0.5% on circadian iop, blood pressure and perfusion pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension: a randomized, double masked, placebo-controlled clinical trial. *PLoS One* 2015; 10(10):e0140601. doi: 10.1371/journal.pone.0140601.
37. Higginbotham E.J., Schuman J.S., Goldberg I., Gross R.L., VanDenburgh A.M., Chen K. et al. One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120(10):1286-1293.
38. Brandt J.D., VanDenburgh A.M., Chen K., Whitcup S.M., Bimatoprost Study G. Comparison of once- or twice-daily bimatoprost with twice-daily timolol in patients with elevated IOP : a 3-month clinical trial. *Ophthalmology.* 2001; 108(6):1023-1031; discussion 1032.
39. Sherwood M., Brandt J., Bimatoprost Study G. Six-month comparison of bimatoprost once-daily and twice-daily with timolol twice-daily in patients with elevated intraocular pressure. *Surv Ophthalmol.* 2001; 45 Suppl 4:S361-368.
40. Vetrugno M., Cardascia N., Cantatore F., Sborgia C. Comparison of the effects of bimatoprost and timolol on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in patients with primary open-angle glaucoma: A prospective, open-label, randomized, two-arm, parallel-group study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2004; 65(6):444-454. doi: 10.1016/j.curtheres.2005.01.004.
41. Cohen J.S., Gross R.L., Cheetham J.K., VanDenburgh A.M., Bernstein P., Whitcup S.M. Two-year double-masked comparison of bimatoprost with timolol in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Surv Ophthalmol.* 2004; 49 Suppl 1:S45-52. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.12.019.
42. Olthoff C.M., Schouten J.S., van de Borne B.W., Webers C.A. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology.* 2005; 112(6):953-961. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.12.035.
43. Alekseev V.N., Malevannaya O.A., Tubadzi E., Nikitin D.N., Gazizova I.R. Progressive glaucoma is inevitable of a gap? *National Journal of Glaucoma.* 2012; (3): 26-31. (In Russ.).
44. Taylor S.A., Galbraith S.M., Mills R.P. Causes of non-compliance with drug regimens in glaucoma patients: a qualitative study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2002; 18(5):401-409. doi: 10.1089/10807680260362687.

45. Osman E.A., Alqarni B.A., AlHasani S.S., Al Harbi S.S., Gikandi P.W., Mousa A. Compliance of glaucoma patients to ocular hypotensive medications among the Saudi population. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016; 32(1):50-54. doi: 10.1089/jop.2015.0052.
46. Rajurkar K., Dubey S., Gupta P.P., John D., Chauhan L. Compliance to topical anti-glaucoma medications among patients at a tertiary hospital in North India. *J Curr Ophthalmol.* 2018; 30(2):125-129. doi: 10.1016/j.joco.2017.09.002.
47. Roughead E.E., Kalisch L.M., Pratt N.L., Killer G., Barnard A., Gilbert A.L. Managing glaucoma in those with co-morbidity: not as easy as it seems. *Ophthalmic Epidemiol.* 2012; 19(2):74-82. doi: 10.3109/09286586.2011.638743
48. Maruyama Y., Ikeda Y., Mori K., Ueno M., Yoshikawa H., Kinoshita S. Comparison between bimatoprost and latanoprost-timolol fixed combination for efficacy and safety after switching patients from latanoprost. *Clin Ophthalmol.* 2015; 9:1429-1436. doi: 10.2147/OPTH.S87613.
49. Rossetti L., Sacchi M., Karabatsas C.H., Topouzis F., Vetrugno M., Centofanti M. et al. Comparison of the effects of bimatoprost and a fixed combination of latanoprost and timolol on 24-hour blood and ocular perfusion pressures: the results of a randomized trial. *BMC Ophthalmol.* 2015; 15:7. doi: 10.1186/1471-2415-15-7.
50. Facio A.C., Reis A.S., Vidal K.S., de Moraes C.G., Suzuki R., Hatanaka M. et al. A comparison of bimatoprost 0.03% versus the fixed-combination of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% in adult patients with elevated intraocular pressure: an eight-week, randomized, open-label trial. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009; 25(5):447-451. doi: 10.1089/jop.2009.0018.
51. Day D.G., Sharpe E.D., Beischel C.J., Jenkins J.N., Stewart J.A., Stewart W.C. Safety and efficacy of bimatoprost 0.03% versus timolol maleate 0.5%/dorzolamide 2% fixed combination. *Eur J Ophthalmol.* 2005; 15(3):336-342.
52. Sharpe E.D., Williams R.D., Stewart J.A., Nelson L.A., Stewart W.C. A comparison of dorzolamide/timolol-fixed combination versus bimatoprost in patients with open-angle glaucoma who are poorly controlled on latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008; 24(4):408-413. doi: 10.1089/jop.2008.0003.
45. Osman E.A., Alqarni B.A., AlHasani S.S., Al Harbi S.S., Gikandi P.W., Mousa A. Compliance of glaucoma patients to ocular hypotensive medications among the Saudi population. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016; 32(1):50-54. doi: 10.1089/jop.2015.0052.
46. Rajurkar K., Dubey S., Gupta P.P., John D., Chauhan L. Compliance to topical anti-glaucoma medications among patients at a tertiary hospital in North India. *J Curr Ophthalmol.* 2018; 30(2):125-129. doi: 10.1016/j.joco.2017.09.002.
47. Roughead E.E., Kalisch L.M., Pratt N.L., Killer G., Barnard A., Gilbert A.L. Managing glaucoma in those with co-morbidity: not as easy as it seems. *Ophthalmic Epidemiol.* 2012; 19(2):74-82. doi: 10.3109/09286586.2011.638743
48. Maruyama Y., Ikeda Y., Mori K., Ueno M., Yoshikawa H., Kinoshita S. Comparison between bimatoprost and latanoprost-timolol fixed combination for efficacy and safety after switching patients from latanoprost. *Clin Ophthalmol.* 2015; 9:1429-1436. doi: 10.2147/OPTH.S87613.
49. Rossetti L., Sacchi M., Karabatsas C.H., Topouzis F., Vetrugno M., Centofanti M. et al. Comparison of the effects of bimatoprost and a fixed combination of latanoprost and timolol on 24-hour blood and ocular perfusion pressures: the results of a randomized trial. *BMC Ophthalmol.* 2015; 15:7. doi: 10.1186/1471-2415-15-7.
50. Facio A.C., Reis A.S., Vidal K.S., de Moraes C.G., Suzuki R., Hatanaka M. et al. A comparison of bimatoprost 0.03% versus the fixed-combination of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% in adult patients with elevated intraocular pressure: an eight-week, randomized, open-label trial. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009; 25(5):447-451. doi: 10.1089/jop.2009.0018.
51. Day D.G., Sharpe E.D., Beischel C.J., Jenkins J.N., Stewart J.A., Stewart W.C. Safety and efficacy of bimatoprost 0.03% versus timolol maleate 0.5%/dorzolamide 2% fixed combination. *Eur J Ophthalmol.* 2005; 15(3):336-342.
52. Sharpe E.D., Williams R.D., Stewart J.A., Nelson L.A., Stewart W.C. A comparison of dorzolamide/timolol-fixed combination versus bimatoprost in patients with open-angle glaucoma who are poorly controlled on latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008; 24(4):408-413. doi: 10.1089/jop.2008.0003.

Поступила / Received / 15.10.2018



Памяти Вениамина Васильевича Волкова

21 февраля 2019 года скончался известный отечественный офтальмолог профессор Вениамин Васильевич Волков (20.01.1921–21.02.2019).

Вениамин Васильевич родился 20 января 1921 года в Ташкенте в семье военного летчика. В 1938 году поступил в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, после начала Великой Отечественной войны воевал в блокадном Ленинграде, затем работал батальонным врачом. Среди его боевых наград — несколько медалей, в том числе «За оборону Ленинграда», орден Красной Звезды за успешную организацию медицинской помощи раненым при освобождении Ростова-на-Дону, после окончания войны был награжден орденом Отечественной войны 2-й степени.

В 1948 году В.В. Волков окончил лечебно-профилактический факультет Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и начал карьеру врача-специалиста. В 1964 году защитил докторскую диссертацию, а с 1967 в течение более 20 лет возглавлял кафедру офтальмологии. Достижения профессора В.В. Волкова были отмечены высокими государственными наградами, ему были присвоены звания Героя Социалистического Труда, заслуженный деятель науки РФ, присуждена Государственная премия СССР.

Профессор Вениамин Васильевич Волков внес существенный вклад

в развитие практически всех разделов офтальмологии. Ключевым вкладом В.В. Волкова в отечественную науку можно считать его труды по глаукоме, в которых была продолжена работа профессора Б.Л. Поляка над классификацией глаукомы, разрабатывались отечественные аналоги антиглаукомных препаратов. Фундаментальные труды профессора В.В. Волкова, посвященные патогенезу и диагностике открытоугольной глаукомы, получили большую известность как в России, так и за рубежом.

Идеи профессора В.В. Волкова, основанные на структурно-функциональном подходе к патогенезу, диагностике и классификации открытоугольной глаукомы, в том числе при псевдонормальном давлении, неоднократно докладывались автором на многочисленных международных и всероссийских научных конференциях, конгрессах, съездах. Эти идеи, подтвержденные в исследованиях авторитетных зарубежных ученых, подробно изложены в фундаментальных монографиях.

Профессор В.В. Волков много сделал для создания простых, экономически доступных и эффективных методов периметрии, предназначенных для скрининга на глаукому. С целью ранней диагностики заболевания под руководством профессора В.В. Волкова на кафедре уже с 1974 г.

начали проводить исследования по этому направлению.

В 80-е годы XX века на кафедре под его руководством был разработан простой, но эффективный метод множественной центральной статической периметрии, который до сих пор может с успехом использоваться врачами-офтальмологами для ранней диагностики глаукомы.

В 2003 г. по предложению профессора В.В. Волкова на базе кафедры офтальмологии Военно-медицинской академии совместно с учеными Санкт-Петербургского государственного политехнического университета впервые в России был разработан новейший метод периметрии, претендующий на роль эффективного, безопасного, технически простого и недорогого метода скрининга на глаукому.

Профессор В.В. Волков являлся членом Европейского общества исследователей глаза и членом Ассоциации международного глаукомного общества, специалистом с международным авторитетом в проблеме патогенеза, ранней диагностики, классификации и лечения глаукомы. Его работы до сих пор пользуются большим авторитетом и цитируются в зарубежной и отечественной литературе.

Редакция выражает свои соболезнования коллегам и близким Вениамина Васильевича Волкова.



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

Бережный уход и восстановление



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

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

ПОЛНЫЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЙ

ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ СЕТЧАТКИ



РЕТИНАЛАМИН®

- Тканеспецифичный биорегулятор с уникальным полипептидным составом^{1,2}
- Обладает интегративным ретинопротекторным и ангиопротекторным действием^{1,2}
- Имеет расширенный комплекс офтальмологических показаний¹

GEROPHARM.RU

 **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.