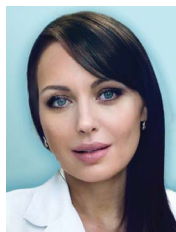


Оптимизация медикаментозного лечения больных глаукомой при сочетании с сопутствующей системной патологией. Часть 1: сердечно-сосудистая патология

А.Н. Журавлева¹М.В. Зуева¹Е.Б. Шустов²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

² ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России»
ул. Бехтерева, 1, Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3):321–329

В работе представлены клинико-фармакологические взаимодействия лекарственных средств для лечения пациентов, имеющих глаукому в сочетании с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, рисни проявлений побочных эффектов и нежелательных лекарственных реакций. Обсуждаются мультифакторность глаукомы и роль возрастного фактора, направления местного и системного патогенетического лечения, принципы персонализированного подхода и возможности его реализации. Показано, что важным элементом такого подхода может стать система опросников для глаукомных пациентов с хроническими заболеваниями, основное место в которых занимает анкета опросника, заполненная самим пациентом. Цифровая обработка предоставляемых пациентами индивидуальных данных и оценок позволяет реализовать задачи персонализированного подхода к лечению. Анализ фармакологических эффектов имеющегося и используемого арсенала лечебных препаратов позволяет обобщить массив полученных данных, сформировать модельные алгоритмы для принятия врачом-офтальмологом решения о выборе препаратов. Рассмотрены возможные причины прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) на фоне связанных с возрастом системных заболеваний (на примере сердечно-сосудистой системы) и предложены пути воздействия — с позиций оптимальной комбинации препаратов — на патогенетические звенья глаукомного процесса. Анализ данных литературы по проблеме структурно-функциональных нарушений при развитии ГОН показывает, что перспективным представляется расширение нашего понимания фундаментальных процессов, лежащих в основе этих изменений, поиск клинически значимых комбинаций современных маркеров изменения структуры и функции и, соответственно, подходов к лечению. Проанализированы возможности нейропротекции ГОН, а также современных методов электрофизиологического исследования в мониторинговой оценке ее эффективности и в дифференциальной диагностике, подходы по усилению эффективности медикаментозного лечения комбинированными препаратами.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, сердечно-сосудистые заболевания, полипрагмазия, взаимодействие лекарств, патогенетическая терапия, нейропротекция

Для цитирования: Журавлева А.Н., Зуева М.В., Шустов Е.Б. Оптимизация медикаментозного лечения больных глаукомой при сочетании с сопутствующей системной патологией. Часть 1: сердечно-сосудистая патология. *Офтальмология*. 2020;17(3):321–329. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-321-329>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Optimization of Medicinal Treatment of Patients with Glaucoma in Combination with Concurrent System Pathology.

Part 1: Cardiovascular Pathology

A.N. Zhuravleva¹, M.V. Zueva¹, E.B. Shustov²

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, 105062, Moscow, Russian Federation

² Institute of Toxicology of FMBA of Russia
Bekhtereva str., 1, 192019, Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):321–329

This paper presents clinical and pharmacological drug interactions for the treatment of patients with glaucoma combined with concurrent cardiovascular pathology, risks of side effects, and adverse drug reactions.

The article discusses the multifactor nature of glaucoma, age factors, and the direction of local and systemic pathogenetic treatment, principles of the personified approach, and its feasibility. It is shown that an essential element of this approach can be a system of questionnaires for glaucoma patients with chronic diseases, the principal place in which is occupied by a questionnaire filled out by the patient himself. Digital processing of individual data and assessments provided by patients allows us to implement the tasks of a personalized approach to the treatment. Analysis of the pharmacological effects of the available and used arsenal of medicinal products allows you to generalize the array of data obtained, to form model algorithms for deciding by an ophthalmologist on the choice of medications.

In scheme optimizing of the prescribed medications, it is important to cross-inform between specialists of different profiles (ophthalmologists, therapists, neurologists, cardiologists, endocrinologists, rheumatologists, etc.), create an algorithm for entering the medications of choice and their rational combinations, which reduces the risk of polypragmasia.

Possible causes of progression of glaucoma optic neuropathy (GON) against the background of age-related systemic diseases (using the example of the cardiovascular system's pathology) are considered. Ways of influencing the pathogenetic links of the glaucomatous process are proposed from the standpoint of an optimal combination of medications. Analysis of literature on the problem of structural and functional disorders in GON's development shows that it is promising to expand our understanding of the fundamental processes underlying these changes, search for clinically significant combinations of contemporary markers of changes in structure and function, and, accordingly, treatment approaches.

The possibilities of neuroprotection of glaucoma optical neuropathy, as well as modern methods of electrophysiological research in the monitoring assessment of its effectiveness and the differential diagnosis, approaches to enhance the effectiveness of medications treatment with combined medications are analyzed in the article.

Keywords: primary open-angle glaucoma, cardiovascular diseases, neuroprotection, polypragmasia, drug interaction, pathogenetic therapy

For citation: Zhuravleva A.N., Zueva M.V., Shustov E.B. Optimization of Medicinal Treatment of Patients with Glaucoma in Combination with Concurrent System Pathology. Part 1: Cardiovascular Pathology. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3):321–329. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-321-329>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — хроническое мультифакторное заболевание возрастного характера, требующее, как правило, проведения постоянного консервативного лечения с целью достижения оптимального внутриглазного давления («давления цели») и снижения риска прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН). Процесс прогрессирования заболевания при этом во многом зависит от адекватности выбранной тактики и средств медикаментозного лечения, а также от сопутствующих факторов системного характера.

По мере прогрессирования заболевания или на фоне длительного периода лечения количество используемых препаратов может увеличиваться и представлять три и более фармакологические группы. Используемый зачастую агрессивный характер терапии приводит к полипрагмазии (одновременный и регулярный прием пяти и более препаратов), что становится одной из наиболее сложных проблем в практике современного глаукомато-

лога, поскольку значительно вырос арсенал лекарственных средств (ЛС) и, как следствие, спектр их сопутствующих (побочных) системных эффектов.

В последние годы на фоне демографического процесса старения населения число людей пожилого возраста, имеющих сочетание нескольких заболеваний хронического характера, неуклонно возрастает. В проведенном диссертационном медико-социальном исследовании Ворониной А.Е. было показано, что из-за проблем, связанных с наличием глаукомы и сердечно-сосудистой патологии, сами больные оценивают состояние здоровья как «посредственное» и «плохое», что отражено на рисунке 1.

С ростом доли стареющего населения увеличивается и количество пациентов с глаукомой, которые нуждаются в медикаментозном лечении сопутствующей патологии: каждый глаукомный больной имеет в среднем шесть сопутствующих соматических заболеваний [1]. Так, проспективное наблюдение за достаточно большой группой больных глаукомой и с подозрением на глаукому

(21 506 человек; средний возраст $60,0 \pm 10,9$ года), проведенное в США в период с 2003 по 2007 г., установило, что наиболее распространенными системными заболеваниями у больных глаукомой являются: артериальная гипертензия (52,7 %), сахарный диабет (41,3 %), гиперлипидемия (36,0 %), ишемическая болезнь сердца (30,7 %) и хроническая сердечная недостаточность (10,3 %) [2]. По каждому из этих сопутствующих заболеваний назначается лечение — в основном медикаментозное, в том числе не всегда обоснованное, что неизбежно приводит к полипрагмазии — одновременному назначению большого количества ЛС, чем требует клиническая ситуация. По данным литературы, при использовании 5 препаратов и менее частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) не превышает 5 %, а при применении 6 ЛС и более она увеличивается до 25 %. Только обоснованно назначенная терапия может повысить эффективность лечения и снизить частоту НЛР.

Специфика лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы предполагает необходимость длительного, иногда пожизненного использования нескольких ЛС. В последнее время внедрены новые рекомендации по лечению системной артериальной гипертензии, в которых уровень целевого артериального давления снижен со 140/90 до 130/80 мм рт. ст. [3],

что приводит к необходимости регулярного применения одновременно 5 и более препаратов [4]. Как правило, пациенты получают определенный «набор» ЛС, в который наиболее часто входят: ингибитор АПФ, или блокатор рецепторов к ангиотензину, β -адреноблокатор, блокатор медленных кальциевых каналов, диуретик, антиагрегант, гиполипидемическое, противоаритмическое средство, органические нитраты, вазодилататоры и др. Побочные эффекты от приема разных групп системных препаратов могут приводить к непрогнозируемому влиянию на уровень ВГД и, как следствие, прогрессированию ГОН.

В исследовании Macdonald M.J. было показано, например, что однократный прием терапевтических доз β -адреноблокаторов ателолола в дозе 50 мг и пропрано-

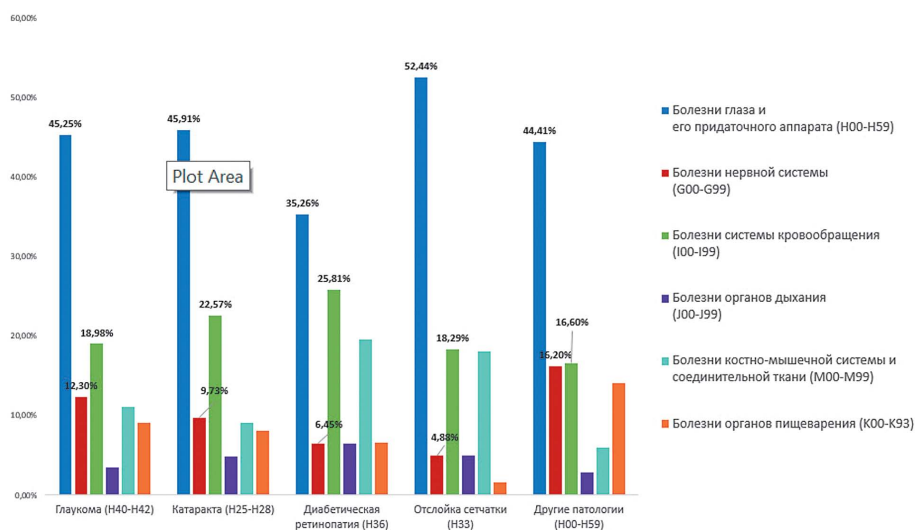


Рис. 1. Распределение респондентов по причинам низкой самооценки состояния здоровья, по данным Ворониной А.Е., 2015 (copyright permission)

Fig. 1. Distribution of respondents for reasons of the low self-perception health conditions, according to A. Voronina, 2015 (copyright permission)

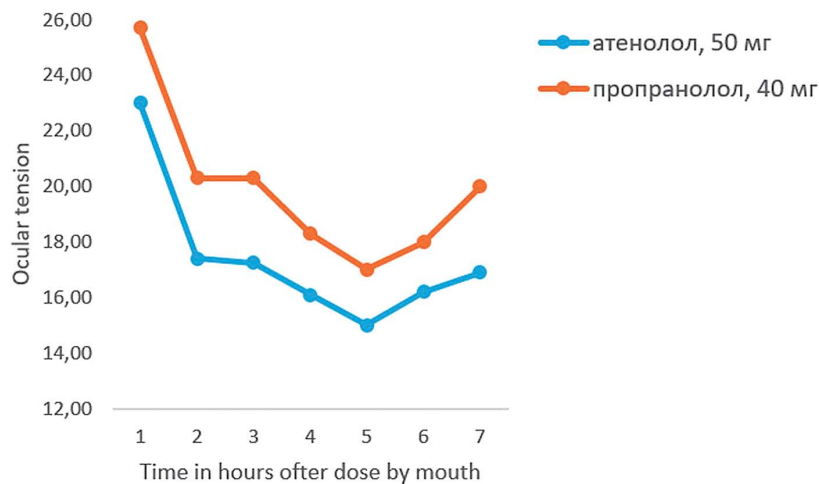


Рис. 2. Влияние однократного перорального приема терапевтических доз ателолола и пропранолола на уровень ВГД, по данным Macdonald M.J., 1976 (copyright permission)

Fig. 2. Effect of a single oral of therapeutic doses atenolol and propranolol on the IOP level, according to MacDonald M.J., 1976 (copyright permission)

лола в дозе 40 мг статистически значимо снижает ВГД через 2 часа после перорального приема [5] (рис. 2). Современные экспериментальные, клинические и наблюдательные исследования подтверждают, что применение, в частности, системных β -адреноблокаторов сопровождается более низким уровнем ВГД [6, 7].

Британское обсервационное одномоментное популяционное исследование (The EPIC-Norfolk Eye Study, 7093 пациента) по изучению влияния различных классов системных препаратов на ВГД у пациентов без глаукомы в анамнезе, но с разницей ВГД между глазами более 5 мм рт. ст. показало, что применение системных β -адреноблокаторов, нитратов, статинов и аспирина сопровождается более низкими значениями ВГД [7].

Однако такой гипотензивный эффект по отношению к ВГД нельзя считать надежным. Пациенты, применяющие β -адреноблокаторы системно, не всегда придерживаются регулярности, что приводит к опасным для зрительного нерва колебаниям ВГД.

С другой стороны, препараты для местного применения, используемые при терапии глаукомных больных, также представляют ряд групп лекарственных средств: аналоги простагландинов, β -адреноблокаторы, ингибиторы карбоангидразы, М-холиномиметики, α -адреномиметики. В инструкциях практически для всех перечисленных медикаментозных средств, назначаемых при глаукоме, есть указания об их влиянии на сердечно-сосудистую систему [8]. Однако алгоритм учета такого влияния до настоящего времени не отработан. Риски существенного, в том числе и негативного, влияния средств местной гипотензивной терапии больных глаукомой в отношении системной патологии, на наш взгляд, кардиологами еще недооценены. Важно иметь в виду, что системные побочные эффекты антиглаукомных капель связаны с тем, что они активно всасываются в кровь — причем в большей степени, чем их аналоги, применяемые при пероральном приеме, поскольку последние частично метаболизируются в печени. До 80 % действующего вещества глазных капель при местном применении попадает через слезно-носовой канал в сосуды слизистой оболочки носа и далее в системный кровоток. Этим объясняется и гипотензивное действие препаратов в отношении парного глаза [9]. Известно, что количество и выраженность системных побочных эффектов при применении β -адреноблокатора тимолола коррелирует с уровнем препарата в плазме крови [10]. Так, было установлено, что инстилляция 0,5 %-го раствора тимолола два раза в день эквивалентна по выраженности системного действия пероральному приему 40 мг надолола [11].

Холинергические препараты могут, в частности, вызывать брадикардию, бронхоспазм, спазмы полых органов брюшной полости; β -адреноблокаторы — брадикардию, снижение артериального давления, нарушение атриовентрикулярного проведения; агонисты альфа₂-адренорецепторов — брадикардию, снижение артериального давления; аналоги простагландинов — аритмию, тахикардию; ингибиторы карбоангидразы — гипокалиемию, сердечно-сосудистую недостаточность, стенокардию, аритмию, тахикардию, повышение артериального давления (бринзоламид) [12]. Системное действие β -адреноблокаторов в ряде случаев сопровождается ночной гипотонией, являющейся, в свою очередь, фактором риска прогрессирования ГОН вследствие снижения перфузионного давления в сосудах, питающих зрительный нерв [13]. Одновременное применение системно β -адреноблокаторов приводит к снижению антиглаукомной эффективности глазных капель, содержащих β -адреноблокаторы, и повышению опасности развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой и легочной систем.

Большое клиническое значение имеет фармакокинетическое взаимодействие — влияние одного препарата на фармакокинетические процессы другого на уровне биотрансформации и распределения [8]. Так, некоторые гипотензивные препараты (β -адреноблокаторы, бринзоламид), согласно инструкции, достигнув системного кровотока, подвергаются биотрансформации в печени с участием изоферментов цитохрома Р-450 (СYP2D6 и СYP3A4). Если совместно с ними будут использованы ингибиторы данных изоферментов, это может привести к повышению риска системных нежелательных побочных реакций (НПР), в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы [14]. Потенциальные преимущества селективных препаратов перед неселективными проявляются лишь в тех случаях, когда в системный кровоток попадают малые дозы препаратов. При системной абсорбции больших доз селективных β -адреноблокаторов избирательность их действия пропадает, и они мало чем отличаются по переносимости от неселективных. На фоне системного гипотензивного лечения артериальной гипертонии потенциально опасным является и то, что β -адреноблокаторы при недостаточном контроле могут приводить не только к чрезмерному снижению артериального давления, но и к развитию нарушений микроциркуляции, ишемии периферических тканей, особенно на фоне атеросклероза артериальных сосудов.

Известно, что в лечении глаукомы исследователи и клиницисты следуют основной стратегии — снижению, начиная с ранних стадий, внутриглазного давления и его компенсации. При этом вопросам системного подхода в оценке назначаемых препаратов как для местного лечения глаукомы, так и для терапии сопутствующих заболеваний, их взаимному влиянию на сопутствующие хронические болезни и состояние глаза, а также роли возрастного фактора должного внимания, по нашему мнению, не уделяется. А течение глаукомного процесса вместе с тем может напрямую зависеть от адекватности выбранных ЛС или их комбинаций, используемых в терапии сопутствующих хронических заболеваний (в частности, сердечно-сосудистых), а также от коррекции возрастных и специфических метаболических и дегенеративных изменений организма в целом.

И глаукома, и сердечно-сосудистые заболевания имеют возрастной характер. С возрастом в организме происходят изменения метаболизма с ухудшением регуляции гомеостатических механизмов, что сопровождается изменением чувствительности рецепторов к лекарственным препаратам. У людей пожилого возраста, наряду с уменьшением количества рецепторов нервной ткани, одновременно отмечается функциональное истощение и снижение ее реактивности, что может вызвать трудно прогнозируемые, нетипичные, неадекватные количеству вводимого препарата, и даже парадоксальные реакции при применении таких групп ЛС, как сердечные гликозиды, глюкокортикостероиды, нитраты, адреномиметики, β -адреноблокаторы и др. Люди пожилого возраста

при этом более уязвимы к снижению церебрального перфузионного давления, и скорее всего, комбинация гипотензивных препаратов системного и местного применения вызовет усиление сердечно-сосудистых реакций на гипотензивные препараты [15]. Известно, например, что антигипертензивные и антиангинальные препараты, органические нитраты (в частности, препараты нитроглицерина) могут чрезмерно снижать артериальное давление [16, 17]. Все это может иметь последствия для темпов прогрессирования глаукомы.

Важно отметить, что врачи-офтальмологи до сих пор не учитывают в должной мере возрастной фактор при назначении препаратов группы β -адреноблокаторов у больных глаукомой. Схемы медикаментозного лечения сильно разнятся. Так, эпидемиологическое исследование, проведенное в 37 регионах Российской Федерации, подтвердило, что доля β -адреноблокаторов в стартовой терапии глаукомы составляет 62 % [18]. По данным других отечественных исследователей, до 80 % больных глаукомой получают инстилляцию β -адреноблокаторов в виде моно- или комбинированной терапии [1]. По данным зарубежных исследований, каждый пятый пациент с глаукомой получает одновременно системный и местный β -адреноблокатор; при сочетании хронической сердечной недостаточности и глаукомы — каждый третий, а среди пациентов с глаукомой и ишемической болезнью сердца — каждый второй [19].

Взаимодействие лекарственных средств может сопровождаться как снижением эффективности фармакотерапии, так и ее повышением. Взаимодействие, приводящее к повышению эффективности и безопасности медикаментозного лечения, лежит в основе фиксированного комбинирования действующих веществ. Сочетание бримонидина и бринзоламида, например, может улучшать функциональные показатели сердечно-сосудистой системы, что усиливает лечебные эффекты в терапии глаукомы у больных с сердечно-сосудистой патологией (препарат Симбринза®). Бримонидин, входящий в состав препарата, способствует снижению артериального давления. Симбринза® обеспечивает снижение ВГД до 9,7 мм рт. ст. от исходного уровня и дополнительно до 1,6 мм рт. ст. на фоне монотерапии. Симбринза® — первая и пока единственная фиксированная комбинация без β -адреноблокаторов, которую можно использовать как в качестве стартовой терапии глаукомы, так и для усиления монотерапии при недостаточно контролируемом уровне ВГД у больных с коморбидной сердечно-сосудистой патологией [20, 21].

Поскольку препараты, применяемые для лечения глаукомы и в терапии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у одного и того же пациента, оказывают свое действие в течение длительного времени, врач, как правило, не может только по клиническим признакам своевременно оценить влияние лекарственного взаимодействия: во-первых, это влияние проявляется не у всех и в разной степени выраженности и, во-вторых,

каждый специалист отслеживает, как правило, картину только «своего» заболевания. Таким образом, в клинической практике врачу часто приходится сталкиваться с одновременным назначением разных групп препаратов для лечения основного и сопутствующих заболеваний, поэтому необходим алгоритм оценок ряда факторов для поиска препаратов выбора или их рациональных сочетаний. С целью выявления пациентов с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР), а также для своевременной коррекции терапии может быть использована разработанная в 2010 году шкала стратификации риска НЛР у пожилых пациентов — GerontoNet-шкала. Специфичность и чувствительность шкалы показана в исследованиях Onder G. и соавт. [22]. Авторами установлено, что тяжелые НЛР у людей пожилого и старческого возраста возникают в 64 % случаев, стратификация риска возникновения НЛР с помощью шкалы позволяет тщательно взвешивать соотношение риска и пользы при назначении ЛС, проводить меры профилактики нежелательных реакций и т.д. С целью оптимизации полипрагмазии у пожилых пациентов (для выявления «нежелательных» ЛС, «выстраивания» рейтинга ЛС по степени «нужности»/«ненужности» и принятия решений об отмене) современным методом анализа каждого лекарственного назначения является индекс рациональности — Medication Appropriateness Index (MAI), который представляет собой опросник для врача/эксперта, состоящий из 10 вопросов, на которые нужно ответить по каждому из назначенных ЛС.

Крайне важно, на наш взгляд, не только оптимизировать лечение глаукомы при разных сочетаниях с сопутствующей патологией, но и персонифицировать его, используя индивидуальный подход к каждому конкретному больному, поскольку «глаукома» как диагноз звучит одинаково для всех больных, но протекает у каждого по-своему [23]. Данный подход особенно важен и с учетом того, что глаукома может продолжать прогрессировать даже после снижения ВГД до нормального уровня. От стадии к стадии происходит медленное развитие нейродегенеративных изменений, приводящих к истончению и смерти аксонов. При этом используемые технологии диагностики позволяют оценивать поражение структуры и функции сетчатки, связанное с уже имеющейся гибелью нейронов [24].

Возникает вопрос, как решать данную проблему на практике?

Лечение ГОН должно иметь патогенетическую направленность. Поэтому проводимые лечебные мероприятия предполагают широкий спектр воздействия и включают в себя не только снижение ВГД до толерантного уровня, но и другие ключевые факторы. Детально оценить картину «своего» заболевания и принять решение в сторону «доминирующего диагноза» для соответствующей коррекции схемы лечения помогут, в частности, электрофизиологические исследования (ЭФИ). Методами ЭФИ можно как определять специфику причинной

патологии, так и контролировать возможности восстановления тех нейронов, которые еще не погибли, для которых приоритетом в лечении будет использование нейротропных свойств препарата.

Данный вопрос представляется нам заслуживающим отдельного внимания в отношении разграничения возможных причин развития ГОН на основе, в частности, нейроваскулярных и нейродегенеративных нарушений. Современные научные достижения свидетельствуют также, что к таким ключевым факторам, по-видимому, следует относить генетические факторы риска развития глаукомы, свойства соединительной ткани глаза и организма в целом, а также сложный паттерн ранних изменений в сетчатке и других структурах зрительной системы, возникающих до появления клинических признаков [25].

Достижение успеха в лечении ГОН напрямую связано с улучшением кровообращения в диске зрительного нерва (ДЗН), увеличением уровня метаболизма в опорных структурах решетчатой мембраны и, таким образом, повышением ее прочности, и самое главное — с воздействием на еще не погибшие, но уже испытывающие влияние многих неблагоприятных факторов аксоны ганглиозных клеток сетчатки. Наибольшая роль при этом отводится все тем же гипотензивным препаратам, обладающим как доказанными гипотензивными, так и непосредственными нейротропными свойствами, например бримонидину.

С другой стороны, целесообразным является рациональное комбинирование, которое достигается за счет положительного воздействия ЛС разных групп, в том числе применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, на метаболические процессы и соединительную ткань как патогенетические звенья в развитии ГОН. Крайне важно все это оценивать в сочетании, принимать во внимание данные о необходимости патогенетически направленных воздействий с разных сторон даже в ранних стадиях, при доклинических проявлениях заболевания.

Одним из возможных путей представляется предложенный Красновой В.М., Сычевым Д.А. алгоритм применения ЛС, состоящий из 7 шагов: оценка состояния пациента; определение цели лечения; определение нежелательных ЛС, используя критерии; оценка риска и пользы применяемых ЛС; согласование отмены ЛС или уменьшение дозы; поддержка связи с врачом по месту жительства; регулярный контроль и корректировка лечения [26].

Возрастные изменения метаболически взаимосвязанных нейронов, глиальных клеток и кровеносных сосудов приводят к изменениям реактивности сосудов, ослаблению транспорта критических субстратов метаболизма, увеличению продукции реактивных форм кислорода. Нейрососудистые взаимодействия в сетчатке обеспечивают нормальное кровоснабжение ее и головки зрительного нерва и метаболическую поддержку ганглиозных клеток (ГК) [27]. В уже стареющей сетчатке

происходит потеря палочковых и колбочковых фоторецепторов, ганглиозных клеток, развиваются изменения ретинального пигментного эпителия (РПЭ), нарушающие метаболическую поддержку зрительных клеток [28]. В процессе старения снижается острота зрения, скотопическая световая чувствительность, контрастная чувствительность [29, 30]. Описанные признаки старения сетчатки, а также показатели прогрессирования заболевания должны учитываться при обследовании пациента методами электрофизиологического исследования (ЭФИ), поскольку они могут влиять на степень изменений электроретинограммы (ЭРГ), отражающих прогрессирующие изменения в сетчатке на фоне проводимого лечения.

ЭФИ позволяют количественно оценивать нарушение активности различных нейронов сетчатки. Изменения ЭРГ и зрительных вызванных корковых потенциалов (ЗВП) описаны для различных периодов жизни человека [31–35]. Методы ЭФИ дают возможность определять раннюю дисфункцию ГК, возникающую еще до смерти аксонов и изменений толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Исследования показывают, что снижение активности ГК по данным паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) предшествует гибели нейронов и потере зрительных функций [36]. ПЭРГ является ценным тестом для раннего количественного измерения дисфункции ГК. При этом амплитуда ПЭРГ связана с количеством или функциональностью ГК сетчатки. Удлинение времени кульминации без изменения амплитуды может отражать нарушение синаптической активности на уровне внутреннего плексиформного слоя [37, 38], которое может отражать синаптическую пластичность (ослабление силы синаптической передачи) или элиминацию синапсов и обрыв дендритов в ранней стадии ГОН. Сравнение изменений амплитудных и временных параметров ПЭРГ и фотопического негативного ответа (ФНО) позволяет оценивать различные аспекты нарушения активности ГК, в том числе отражающие ранние события ГОН [38].

Таким образом, устранение или уменьшение гипоксии зрительного нерва, нейротропная, а также коррекция нарушений метаболизма соединительной ткани являются неотъемлемыми составляющими предотвращения прогрессирования развития ГОН. Нейротропные свойства препаратов, обуславливающие защиту ГК сетчатки, лежат в основе патогенетически ориентированного лечения.

Различные нейротропные эффекты в отношении ганглиозных клеток сетчатки описаны для альфа2-адреномиметиков, аналогов простагландинов, бета-блокаторов, ингибиторов карбоангидразы. Нейротропную эффективность объясняют их выраженным антиоксидантным, антиагрегантным и вазодилатирующим действием [39]. Так, препараты группы бримонидина обладают выраженными нейротропными свойствами, препятствующими дегенерации аксонов и сомы ганглиозных клеток [40].

К сожалению, в настоящее время прямые нейропротекторы, направленные на окислительный стресс, эксайтотоксичность и другие молекулярные механизмы глаукомы, большинство офтальмологов используют редко и в основном в далеко зашедших стадиях ПОУГ, в запущенных случаях и на фоне уже имеющейся максимальной гипотензивной терапии. Между тем ожидание перехода ГОН в развитую и далеко зашедшую стадию, при которых может быть назначена нейропротекторная терапия, необоснованно. Эффект будет тем выше, чем в более раннюю стадию проведена нейропротекция [25].

Добавим также, что в подавляющем большинстве клинических исследований в России и за рубежом эффективность новых препаратов и новых комбинаций оценивается исключительно по стандартным оценкам, включающим степень снижения ВГД и скорость достижения давления цели, стабильность гипотензивного эффекта, переносимость препарата пациентом. При этом не учитывается влияние лечения на течение нейродегенеративного процесса в глазах с ГОН. Иначе говоря, не учитывается достижение главной задачи гипотензивного лечения: остановить или замедлить потерю аксонов и сомы ганглиозных клеток сетчатки, потерю зрительных функций. К сожалению, в современных клинических исследованиях редко применяются даже классические исследования светочувствительности в поле зрения и тем более тонкие морфологические и электрофизиологические тесты [24]. Мы полагаем, что для повышения эффективности лечения необходимо активно развивать направление нейропротекторной терапии нейродегенеративных заболеваний сетчатки, включая ГОН. Кроме того, представляется важным использовать в отечественных клинических исследованиях методы морфофункционального анализа для получения новых данных о влиянии ЛС на структуру и функцию нейронной сети, на нейропластичность сетчатки.

В оптимизации схемы назначаемых ЛС важным является перекрестное информирование между специалистами разных профилей (офтальмологами, терапевтами, неврологами, кардиологами, эндокринологами, ревматологами и др.), создание алгоритма выхода на препараты выбора и их рациональные комбинации, что снижает риск полипрагмазии. Представленные данные свидетельствуют, что в лечении пациентов с глаукомой необходимо придерживаться той же стратегии, что и у других пациентов пожилого возраста, имеющих хронические заболевания.

В решении данной проблемы мы придерживаемся точки зрения группы авторов, отражающей современные аспекты клинической фармакологии: «С целью минимизации полипрагмазии у пожилых пациентов не-

обходимо использовать современные методы анализа каждого назначения ЛС (индекс рациональности ЛС, шкала антихолинергической нагрузки) и методы оптимизации фармакотерапии с помощью ограничительных перечней (критерии Бирса, критерии STOPP/START), которые позволят снизить количество ошибок при использовании ЛС, сделать фармакотерапию максимально эффективной и безопасной» [26].

Мы полагаем, что важным элементом такого подхода может стать система опросников для глаукомных пациентов с хроническими заболеваниями, в которой основное место занимает часть анкеты, заполненная самим пациентом. Врач по ответам на вопросы анкеты подсчитывает баллы по каждому из соматических заболеваний и вносит их в алгоритм дальнейшего поиска препаратов выбора.

Такой опросник реализует задачи персонализированного подхода к лечению глаукомных больных — на основе технологии цифровой обработки предоставляемых пациентами индивидуальных данных и оценок. Проводимый анализ фармакологических эффектов имеющегося и используемого арсенала лечебных препаратов позволяет обобщить массив полученных данных, сформировать модельные алгоритмы для принятия врачом-офтальмологом решения о выборе препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты выбора и комбинации лекарственных средств при медикаментозном лечении глаукомы в сочетании с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и возрастным фактором должны исключать нежелательные побочные реакции и повышать эффективность терапии, воздействуя одновременно на разные звенья патогенеза заболевания, используя для этого рациональное комбинирование.

Современные методы электрофизиологического исследования следует использовать в мониторинговой оценке эффективности нейропротекции ГОН и дифференциальной диагностике.

Успешность терапии больных глаукомой при сопутствующих системных заболеваниях достигается на основе принципов персонализированного подхода к пациенту, когда учитываются не только непосредственные локальные проявления заболевания, но и совокупность вариативных сопутствующих изменений как всего организма в целом, так и его отдельных тканей или клеток, а также за счет необходимой информации по лечению сопутствующей патологии и своевременной корректровке назначаемых лекарственных средств.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Журавлева А.Н. — концепция, дизайн, анализ литературы, написание текста;
Зуева М.В. — концепция, дизайн, написание текста;
Шустов Е.Б. — анализ литературы, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Захарова А.В., Онищенко Е.Г., Жилина Н.М. Офтальмогипотензивный эффект системного применения бета-блокаторов при первичной глаукоме и артериальной гипертензии. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(2):46–51. [Onishchenko A.L., Kolbasko A.V., Zakharova A.V., Onishchenko E.G., Zhilina N.M. Ophthalmic hypotensive effect of the beta-blockers systemic use in primary glaucoma and arterial hypertension. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2017;133(2):46–51 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2017133246-50
2. Stein J.D., Newman-Casey P.N., Niziol L.M., Gillespie B.W., Lichter P.R., Musch D.C. Association between the use of glaucoma medications and mortality. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(2):235–240. DOI: 10.1001/archophthol.2009.378
3. De Moraes C.G., Cioffi G.A., Weinreb R.N., Liebmann J.M. New Recommendations for the Treatment of Systemic Hypertension and their Potential Implications for Glaucoma Management. *Journal of Glaucoma*. 2018;27(7):567–571. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000981
4. Pereira K.G., Peres M.A., Iop D., Boing A.C., Boing A.F., Aziz M., d'Orsi E. Polypharmacy among the elderly: a population-based study. *Rev. Bras. Epidemiol*. 2017;20(2):335–344. DOI: 10.1590/1980-5497201700020013
5. Macdonald M.J., Cullen P.M., Phillips C.I. Atenolol versus propranolol. A comparison of ocular hypotensive effect of an oral dose. *Br. J. Ophthalmol*. 1976;60(11):789–791. DOI: 10.1136/bjo.60.11.789
6. Szumny D., Szeląg A. The influence of new beta-adrenolytics nebulovil and carvedilol on intraocular pressure and iris blood flow in rabbits. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2014;252(6):917–923. DOI: 10.1007/s00417-014-2623-5
7. Khawaja A.P., Chan M.P.Y., Broadway D.C., Garway-Heath D.F., Luben R., Yip D.L.Y., Hayat S., Wareham N.J., Khaw K., Foster P.J. Systemic medication and intraocular pressure in a British population: The EPIC-Norfolk Eye Study *Ophthalmology*. 2014;121(8):1501–1507. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.02.009
8. Сычев Д.А., Мошетева Л.К. Клинико-фармакологические аспекты сочетанной патологии: сердечно-сосудистые заболевания и глаукома. *Национальный журнал глаукома* 2014;13(2):99–104. [Sychev D.A., Mošetova L.K. Clinical and pharmacological aspects of combined pathology: cardiovascular diseases and glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2014;13(2):99–104 (In Russ.)].
9. Lama P.J. Systemic adverse effects of beta-adrenergic blockers: an evidence-based assessment. *Am. J. Ophthalmol*. 2002;134(5):749–760. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01699-9
10. Zimmerman T.J., Kooner K.S., Kandarakis A.S., Ziegler L.P. Improving the therapeutic index of topically applied ocular drugs. *Arch. Ophthalmol*. 1984;102(7):601–604. DOI: 10.1001/archophth.1984.0104030429017
11. Williamson J., Young J.D., Atta H., Muir J., Kadam H. Comparative efficacy of orally and topically administered beta-blockers for chronic simple glaucoma. *Br. J. Ophthalmol*. 1985;69(1):41–45. DOI: 10.1136/bjo.69.1.41
12. Saxena R., Prakash J., Gupta S. Pharmacotherapy of glaucoma. *Indian Journal of Pharmacology*. 2002;34:71–85
13. Hoste A.M. *Beta-Blockers in "Glaucoma. Medical Diagnosis & Therapy"* / Shaary T.M., Sherwood M.B., Hitchings R.A., Crowston J.G., eds. Elsevier, London. 2014:548–558.
14. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. *Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 304 с. [Kukes V.G., Grachev S.V., Ramenskaya G.B. *Metabolism of medications: scientific principles of personalized medicine*. Moscow: GEOTAR-Media, 2008:304 (In Russ.)].
15. Diggory P., Franks W. Medical treatment of glaucoma — a reappraisal of the risks. *Br. J. Ophthalmol*. 1996;80(1):85–89. DOI: 10.1136/bjo.80.1.85
16. Grunwald J.E., DuPont J., Dreyer E.B. Effect of chronic nitrate treatment on retinal vessel caliber in open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol*. 1997;123(6):753–758. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)71123-7
17. Wizemann A.J., Wizemann V. Organic nitrate therapy in glaucoma. *Am. J. Ophthalmol*. 1980;90(1):106–109. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)75085-8
18. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2013;6(3):4–7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertnyy A.M. The main results of a multicenter study of the epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2013;6(3):4–7 (In Russ.)].
19. Caughey G.E., Routhead E.E., Shakib S., Vitry A.L., Gilbert A.L. Co-morbidity and potential treatment conflicts in elderly heart failure patients: a retrospective, cross-sectional study of administrative claims data. *Drugs Aging*. 2011;28(7):575–581. DOI: 10.2165/11591090 000000000 00000
20. Gandolfi S.A., Lim J., Sanseau A.C., Restrepo J., Hamacher T. Randomized trial of Brinzolamide/Brimonidine versus Brinzolamide plus Brimonidine for open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Adv Ther*. 2014;31(12):1213–1277. DOI: 10.1007/s12325-014-0168
21. Aung T., Laganovska G., Hernandez Paredes T.J., Branch J.D., Tsohatzoglou A., Goldberg I. Twice-Daily Brinzolamide/Brimonidine Fixed Combination versus Brinzolamide or Brimonidine in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *Original article. Ophthalmology* 2014;121(12):2348–2355. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.06.022
22. Onder G., Petrovic M., Tangiisuran B., Meinardi M., Markito-Notenboom W., Somers A., Rajkumar C., Bernabei R., van der Cammen T. Development and Validation of a Score to Assess Risk of Adverse Drug Reactions Among In-Hospital Patients 65 Years or Older. *Arch Int Med*. 2010;170(13):1142–1148. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.153
23. Журавлева А.Н., Киселева О.А., Кириллова М.О. Персонализированная медицина в решении проблемы глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2019;12(3):95–100. [Zhuravleva A.N., Kiseleva O.A., Kirillova M.O. Personalized medicine in glaucoma management. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2019;12(3):95–100 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-95-100
24. Нероев В.В., Зуева М.В., Журавлева А.Н., Чапенко И.В. Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 1. Насколько релевантен поиск того, что первично? *Офтальмология*. 2020;17(3):336–343. [Neroev V.V., Zueva M.V., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V. Structural and functional disorders in glaucoma: the prospects for preclinical diagnosis. Part 1. How relevant is the search for what comes first? *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3):336–343 (In Russ.)].
25. Журавлева А.Н., Зуева М.В. Гипотензивная терапия глаукомы и нейропротекция. *Российский офтальмологический журнал*. 2020;13(2):78–82 [Zhuravleva A.N., Zueva M.V. Hypotensive glaucoma therapy and neuroprotection. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2020;13(2):78–82 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2020-13-2-78-82
26. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагматизация: взгляд клинического фармаколога. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):94–102. [Sychev D.A., Otdel'nenov V.A., Krasnova N.M., Ilyina E.S. Polypragmasy: a clinical pharmacologist's view. *Therapeutic Archive = Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;88(12):94–102. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh2016881294-102
27. Flammer J., Konieczka K., Bruno R.M., Virdis A., Flammer A.J., Taddei S. The eye and the heart. *Eur Heart J*. 2013;34(17):1270–1278. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd023
28. Зуева М.В. Старение сетчатки: Часть 2. Адаптивные процессы и пластичность. *Российский офтальмологический журнал*. 2010;3(3):54–62. [Zueva M.V. The aging of the retina. Part II. Adaptive processes and plasticity. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2010;3(3):54–62 (In Russ.)].
29. Burke S.N., Barnes C.A. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat. Rev. Neurosci*. 2006;7:30–40. DOI: 10.1038/nrn1809
30. Owsley C., Jackson G.R., Cideciyan A.V., Huang Y., Fine S.L., Ho A.C., Maguire M.G., Lolley V., Jacobson S.G. Psychophysical Evidence for Rod Vulnerability in Age-Related Macular Degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2000;41:267–273. <http://www.iovs.org/content/41/1/267.full.pdf>
31. Gerth C. The role of the ERG in the diagnosis and treatment of age-related macular degeneration. *Doc. Ophthalmol*. 2009;118:63–68. DOI: 10.1007/s10633-008-9133-x
32. Birch D.G., Anderson J.L. Standardized full-field electroretinography. Normal values and their variation with age. *Arch. Ophthalmol*. 1992;110:1571–1576. DOI: 10.1001/archophth.1992.01080230071024
33. Jackson G.R., Ortega J., Girkin C., Rosenstiel C.E., Owsley C. Aging-related changes in the multifocal electroretinogram. *J. Opt. Soc. Amer. A. Opt. Image Sci. Vis*. 2002;19:185–189. DOI: 10.1364/josaa.19.000185
34. Jackson G.R., Mc Gwin G., Jr. Phillips J.M., Klein R., Owsley C. Impact of aging and age-related maculopathy on activation of the a-wave of the rod-mediated electroretinogram. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004;45:3271–3278. DOI: 10.1167/iovs.04-0019
35. Gerth C., Garcia S.M., Ma L., Keltner J.L., Werner J.S. Multifocal electroretinogram: age-related changes for different luminance levels. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2002;240:202–208. DOI: 10.1007/s00417-002-0442-6
36. Baniatt M.R., Ventura L.M., Feuer W.J., Savatovsky E., Luna G., Shif O., Bosse B., Porciatti V. Progressive loss of retinal ganglion cell function precedes structural loss by several years in glaucoma suspects. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013;54:2346–2352. DOI: 10.1167/iovs.12-11026
37. Feng L., Zhao Y., Yoshida M., Chen H., Yang J.F., Kim T.S., Cang J., Troy J.B., Liu X. Sustained ocular hypertension induces dendritic degeneration of mouse retinal ganglion cells that depends on cell type and location. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013;54:1106–1117. DOI: 10.1167/iovs.12-10791
38. Зуева М.В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. *Национальный журнал глаукома*. 2016;15(1):70–85. [Zueva M.V. Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. *National Journal glaucoma = Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2016;15(1):70–85 (In Russ.)].
39. Stjenschantz J., Selen G., Astin M., Resul B. Microvascular effects of selective prostaglandin analogues in the eye with special reference to latanoprost and glaucoma treatment. *Prog. Retin. Eye Res*. 2000;19:459–496. DOI: 10.1016/s1350-9462(00)00003-3
40. Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A., Calkins D.J. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol. Neurodegener*. 2011;6(4). DOI: 10.1186/1750-1326-6-4

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Журавлева Анастасия Николаевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-8381-2124>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Зуева Марина Владимировна
профессор, доктор биологических наук, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-0161-5010>

Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России»
Шустов Евгений Борисович
профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник
ул. Бехтерева, 1, Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-5895-6880>

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Zhuravleva Anastasiia N.
PhD, Researcher, Glaucoma Department
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, 105062, Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8381-2124>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Zueva Marina V.
Dr. of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology of Vision named after S.V. Kravkov
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, 105062, Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0161-5010>

The Institute toxicology of the Federal Medical-Biological Agency
Shustov Eugeniy B.
MD, Professor, chief researcher
Bekhtereva str., 1, 192019, Saint-Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5895-6880>