

# Аддитивная и комбинированная терапия глаукомы: принципы и практика

А.В. Куроедов — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии, начальник отделения<sup>1, 2</sup>  
З.М. Нагорнова — аспирант, ассистент кафедры<sup>3</sup>  
З.У. Тибиева — аспирант, врач-офтальмолог<sup>2</sup>  
Е.А. Криницына — клинический ординатор<sup>2</sup>  
В.М. Сергеева — студент<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, 107014, Москва, ул. Б. Оленья, д. 8а

<sup>2</sup> Кафедра офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>3</sup> Кафедра оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Иваново, Шереметьевский проспект, д. 8

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*В обзоре суммированы результаты современной клинической практики лечения больных с глаукомой, в которой, как известно, применяются различные варианты взаимодействия лекарственных препаратов. Поиск новых комбинаций лечения у больных с глаукомой ориентируется на индивидуальные особенности течения заболевания, но в то же время определен единым алгоритмом последовательности назначений. Пациент с глаукомой, получающий медикаментозную терапию и находящийся на пожизненном наблюдении, и его врач сталкиваются с постепенным снижением эффективности действия препаратов. Наряду с нарушением толерантности к действию препаратов, определяемым как «снижение реакции на повторяющееся введение лекарственных средств и привыкание организма, ввиду чего требуется все большая и большая доза для достижения присущего веществу эффекта», следует обратить внимание еще и на ряд клинико-организационных составляющих.*

**Ключевые слова:** глаукома, аддитивная терапия, комбинированная терапия, фиксированные комбинации, бета-адреноблокаторы, аналоги простагландинов, ингибиторы карбоангидразы, симпатомиметики, М-холиномиметики.

**Для цитирования:** Куроедов А.В., Нагорнова З.М., Тибиева З.У., Криницына Е.А., Сергеева В.М. Аддитивная и комбинированная терапия глаукомы: принципы и практика. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (2): 71-81. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-71-81.

Учитывая в целом гипотензивную направленность различных методов лечения больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), включающих в первую очередь медикаментозные схемы, следует более подробно остановиться на отдельных составляющих этого ключевого вопроса. Накопленный опыт уже давно требует систематизации и пояснений для определения наиболее рациональных подходов. Ранее мы дали исчерпывающие характеристики применяемой комбинированной антиглаукомной терапии по состоянию на 2007–2009 гг. [1, 2]. За истекший промежуток времени фармацевтическая

промышленность, ориентируясь на запросы рутинной клинической практики, значительно расширила ассортимент предлагаемых лекарственных препаратов. Помимо этого, появились результаты новых исследований, касающиеся изучения характеристик офтальмотонуса у больных с глаукомой, подтверждающие эффективность и безопасность выбранных схем лечения, включающих свидетельства достижения так называемого целевого уровня внутриглазного давления (ВГД). Указанные выше составляющие стали формальным основанием для включения таких результатов в национальные и международные

руководства по лечению пациентов с глаукомой. Публикации о доказанной гипотензивной эффективности разных групп антиглаукомных препаратов и их комбинаций суммированы в презентациях, отдельных обзорах и глаукомных путеводителях. Учитывая востребованность таких работ, мы посчитали прежде всего необходимым обобщить результаты таких исследований и привести собственные комментарии по этому вопросу (табл. 1, 2) [3–11].

Как было представлено и доказано ранее, понижение уровня ВГД на 20 % от исходных значений на старте лечения является лишь временным сдерживающим фактором прогрессирования глаукомы [12]. Анализ данных, представленных в таблице 1, предопределяет необходимость старта лечения как минимум с использованием аналогов простагландинов/простаமிдов (АПГ), как наиболее стабильной группы с точки зрения понижения офтальмотонуса. Такая предопределенность может быть связана и с высокой вероятностью нарушений режима инстилляций со стороны пациента на всех этапах лечения. Многочисленные исследования доказали, что применение группы АПГ является наиболее эффек-

тивным способом медикаментозной монотерапии глаукомы в плане 24-часового контроля уровня ВГД, а различия между препаратами внутри этой группы остаются незначительными [13–20].

Условно все варианты гипотензивного лечения можно разделить на три группы. Первая группа — это препараты с доказанной степенью понижения уровня офтальмотонуса (абсолютные значения) до 5 мм рт. ст. (бета-адреноблокаторы, симпатомиметики, М-холиномиметики, местные ингибиторы карбоангидразы, декосаноиды и препараты, воздействующие на трабекулярный отток). Вторую группу составляют препараты и комбинации, чьи гипотензивные возможности находятся в диапазоне от 6 до 10 мм рт. ст. (АПГ и большинство фиксированных комбинаций, ФК). Наконец, третью группу, где понижение уровня ВГД может превысить порог 10 мм рт. ст., составляют различные варианты аддитивной терапии, включающие комбинации из 3 и более препаратов.

Современная фармакология глаукомы выделяет две основные группы антиглаукомных препаратов при классификации по механизму действия:

**Таблица 1.** Степень понижения уровня офтальмотонуса для разных групп/классов антиглаукомных препаратов, %  
**Table 1.** The degree of lowering of the intraocular pressure (IOP) level for different groups/classes of glaucoma medicines, %

Наименования групп/классов препаратов Groups (classes) of medications	Степень понижения уровня ВГД (диапазон) от исходного, % The degree of IOP lowering (interval) of initial level, %
β-адреноблокаторы (неселективные) β-adrenoblockers (non-selective)	20–30
β-адреноблокаторы (бетаксолол) β-adrenoblockers (betaxolol)	15–20
Селективные симпатомиметики (исключая апраклонидин) Selective sympathomimetics (except aproclonidine)	18–25
Селективные симпатомиметики (апраклонидин) Selective sympathomimetics (aproclonidine)	15–35
Неселективные симпатомиметики Non selective sympathomimetics	15–20
Простагландины (простаноиды, гипотензивные липиды и их производные, например латанопрост бунод <sup>1</sup> ) (исключая декосаноиды) Prostaglandins (prostanoids, hypotensive lipids and their derivatives, i. e. latanoprostene bunod <sup>1</sup> )	25–35
Простагландины (декосаноиды <sup>1</sup> ) Prostaglandins (eicosanoids <sup>1</sup> )	15–20
Ингибиторы карбоангидразы (местные) Carbohydase inhibitors (local)	15–20
Ингибиторы карбоангидразы (для перорального применения) Carbohydase inhibitors (per os)	20–40
М-холиномиметики (миотики) M-cholinomimetics (myotics)	17–25
Ингибиторы Rho-киназы (эффекторный белок <sup>1</sup> ) Rho-kinase inhibitors (effector proteins <sup>1</sup> )	22–28
Агонисты рецепторов аденозина (эндогенный нуклеозид <sup>2</sup> ) Agonists of adenosine receptors (endogen nucleoside <sup>2</sup> )	—
Доноры оксида озона (аллотропная модификация кислорода <sup>2</sup> ) Ozone oxide donors (allotropic oxygen modification <sup>2</sup> )	—
Ингибиторы полимеризации актлина (глобулярный белок <sup>2</sup> ) Actin polymerization inhibitors (globular protein <sup>2</sup> )	—

**Примечание.** <sup>1</sup> — не используются в России; <sup>2</sup> — экспериментальные разработки (по состоянию на конец 2017 г.).

**Note.** <sup>1</sup> — not used in Russia; <sup>2</sup> — experimental elaboration (data of the end of 2017).

**Таблица 2.** Рекомендованный режим применения, состав зарегистрированных комбинированных антиглаукомных препаратов (фиксированные комбинации) и степень понижения уровня ВГД

**Table 2.** Recommended mode of application, composition and degree of IOP-level reduction of combined anti-glaucoma medicines (fixed combination)

Коммерческое наименование Commercial name	Компоненты фиксированной комбинации Components of fixed combination		Режим назначений Mode of application	Гипотензивный эффект, % Hypotensive effect, %
Фотил/ Пилотимол Fotil/Pilotimol	Пилокарпин 2 % Pilocarpine 2 %	Тимолол 0,5 % Timolol 0.5 %	По 1 капле 2 раза/сут 1 drop twice a day	25–30
Фотил-форте Fotil forte	Пилокарпин 4 % Pilocarpine 4 %	Тимолол 0,5 % Timolol 0.5 %	По 1 капле 2 раза/сут 1 drop twice a day	25–30
Косопт/ Дорзопт Плюс Cosopt/Dorzopt Plus	Дорзоламид 2 % Dorzolamide 2 %	Тимолол 0,5 % Timolol 0.5 %	По 1 капле 2 раза/сут 1 drop twice a day	29–35
Азарга Azarga	Бринзоламид 1 % Brinzolamide 1 %	Тимолол 0,5 % Timolol 0.5 %	По 1 капле 2 раза/сут 1 drop twice a day	28–35
Ксалаком/Дуопрост Csalacom/Duoprost	Латанопрост 0,005 % Latanoprost 0.005 %	Тимолол 0,5 % Timolol 0.5 %	По 1 капле 1 раз/сут 1 drop once a day	25–34
Дуотрав Duotrav	Травопрост 0,004 % Travoprost 0.004 %	Тимолол 0,5 % Timolol 0.5 %	По 1 капле 1 раз/сут 1 drop once a day	27–34
Ганфорт Ganfort	Биматопрост 0,03 % Bimatoprost 0.03 %	Тимолол 0,5 % Timolol 0.5 %	По 1 капле 1 раз/сут 1 drop once a day	27–34
Проксофелин Proxofelin	Проксодолол 1 % Proxodolol 1 %	Клофелин 0,25 % Clonidine 0.25 %	По 1 капле 2–3 раза/сут 1 drop 2–3 times a day	≈ 25
Проксокарпин Proxocarpin	Проксодолол 1 % Proxodolol 1 %	Пилокарпин 1 % Pilocarpine 1 %	По 1 капле 2–3 раза/сут 1 drop 2–3 times a day	≈ 25
Комбиган Combigan	Бримонидин 0,2 % Brimonidine 0.2 %	Тимолол 0,5 % Timolol 0.5 %	По 1 капле 2 раза/сут 1 drop twice a day	22–25
Симбринза Simbrinza	Бринзоламид 1 % Brinzolamide 1 %	Бримонидин 0,2 % Brimonidine 0.2 %	По 1 капле 2 раза/сут 1 drop twice a day	23–37
Таптикам Tapticom	Тафлупрост 0,0015 % Tafluprost 0.0015 %	Тимолол 0,5 % Timolol 0.5 %	По 1 капле 1 раз/сут 1 drop once a day	30–35
Roclatan <sup>1</sup>	Латанопрост 0,005 % Latanoprost 0.005 %	Нетарсудил 0,02 % Netarsudil 0.02 %	По 1 капле 1 раз/сут 1 drop once a day	25–34
Krytantek Ofteno <sup>1</sup>	Дорзоламид 2 % Dorzolamide 2 %	Тимолол 0,5 % и Бримонидин 0,2 % Timolol 0.5 % and Brimonidine 0.2 %	По 1 капле 2 раза/сут 1 drop twice a day	27–35
Tripligan <sup>1</sup>	Биматопрост 0,03 % Bimatoprost 0.03 %	Тимолол 0,5 % и Бримонидин 0,2 % Timolol 0.5 % and Brimonidine 0.2 %	По 1 капле 1 раз/сут 1 drop once a day	30–35

**Примечание.** <sup>1</sup> — не используются в России. **Note.** <sup>1</sup> — not used in Russia.

средства, улучшающие отток внутриглазной жидкости (ВГЖ), и средства, угнетающие ее продукцию. Вместе с тем появились данные о двойных и даже тройных механизмах действия лекарственных средств, применяемых для лечения больных с глаукомой.

К средствам, улучшающим отток ВГЖ, относят М-холиномиметики (парасимпатомиметики) — пилокарпин, карбахол; неселективные симпатомиметики ( $\alpha_1$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ) — адреналин, эпинефрин, дипивефрин; простагландины (декосоноиды, простааноиды, гипотензивные липиды, производные) — унопростон, латанопрост, травопрост, биматопрост, тафлупрост, latanoprostene bunod. К этой же группе относятся и новые препараты, мишенью воздействия которых является трабекулярная сеть и которые, как принято считать, обладают двойным механизмом действия: ингибиторы Rho-киназы —

rhopressa; миметики аденозина — trabodensoson; доноры оксида азота — NCX 125/470 и BOL-303259-X (проходят преклинические испытания); активаторы глобулярных белков — cytochalasin D, latruncilin (проходят преклинические испытания). В группе средств, угнетающих продукцию ВГЖ, выделяют селективные симпатомиметики ( $\alpha_2$ -адреномиметики) — клонидин (клофелин), апраклонидин, бримонидин;  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторы (селективные, неселективные, гибридные) — бетаксол, тимолол, картеолол, бемунолол, левобунолол, метипранолол, проксодолол; ингибиторы карбоангидразы (общие, местные) — ацетазоламид, метозоламид, дихлорфенамид, дорзоламид, бринзоламид. Отдельное место занимают осмотические средства, которые изредка используются, например, для предоперационной подготовки больных или купирования острого приступа заболевания: глицерин(ол), маннитол, мочевины

и, наконец, комбинированные препараты (ФК), о которых речь пойдет отдельно и которые, таким образом, можно расценивать как часть аддитивной терапии [7, 11, 21, 22].

Принято считать, что основной целью патогенетически ориентированной терапии глаукомы является не снижение продукции влаги, а улучшение ее оттока, так как возможности оттока вследствие возрастного изменения цилиарной мышцы по существу исчерпаны. Поиски новых препаратов, снижающих продукцию водянистой влаги, могут натолкнуться на возникновение катаракты, появление эндотелиальной кератопатии и ухудшение состояния трабекулярного фильтра [23]. Очевидна также и необходимость поочередного или комбинированного использования разных препаратов, что не только усиливает гипотензивный эффект, но и уменьшает их неблагоприятное действие на гидродинамику глаза [24].

Современный фармакологический рынок настолько же разнообразен, насколько востребован, один из векторов его развития ориентируется на выпуск ФК, большинство из них уже представлено на отечественном рынке. С другой стороны, применение ФК несколько ограничивает общие возможности доктора, так как варианты такого лечения уступают общему количеству групп антиглаукомных препаратов. В свою очередь, приверженность к использованию именно ФК напрямую связана с увеличением общего числа антиглаукомных препаратов, используемых одним пациентом, что в свою очередь косвенно приводит к увеличению продвинутых стадий болезни у больных, поступающих на оперативное лечение [25].

Ниже суммированы принципы аддитивной терапии, которая применяется практическими врачами повсеместно, но зачастую не базируется на научно обоснованных подходах.

*Первый назначенный препарат (схема, режим) должен быть наиболее эффективным.* Конечно, такое предпочтение может быть интуитивным, но в то же время следует держать в голове уже имеющиеся результаты своего собственного опыта или опыта коллег по применению разных классов антиглаукомных лекарственных препаратов. Понятным примером такого выбора может быть иллюстрация из исследования М. Висси [26], в котором пациентам ( $n = 128$ ), ранее получавшим бета-адреноблокатор (тимолол 0,5 %), на фоне нарастающих явлений нарушения толерантности к его действию, проявившихся в субкомпенсации уровня ВГД до 21,8 мм рт. ст. (Р<sub>0</sub>), была проведена смена схемы терапии. В одном случае к лечению был добавлен латанопрол 0,005 %, а в другом простагландин был оставлен в виде монотерапии. В финале исследования оказалось, что уровень ВГД был понижен на  $6,1 \pm 0,3$  мм рт. ст. (-28 %) и  $5,5 \pm 0,3$  мм рт. ст. (-25 %) соответственно ( $p > 0,5$ ). Следует признать, что используемый ранее тимолол был уже неэффективен, и единственно правильным

решением была его отмена и назначение АПГ. Помимо этого, уже многократно доказано, что АПГ более эффективно понижают уровень ВГД, а значит, должны являться препаратами выбора на старте лечения.

Назначенное однажды лечение продолжается до тех пор, пока врач не начинает испытывать тревогу вследствие повышающегося уровня ВГД, который не «укладывается в рамки» (т. е. выше «давления цели», цит. по [7]) его понимания о стабилизации глаукомного процесса. В настоящее время все еще нет четких критериев того, насколько тот или иной уровень ВГД соответствует достаточной стабилизации глаукомной оптиконейропатии (ГОН). Очевидно, что главным ориентиром, учитывая специфическую возможность рутинной практики, все же являются индивидуальные показатели офтальмотонуса. Оставим за рамками обсуждения явную декомпенсацию офтальмотонуса, когда решение о смене тактики лечения лежит на поверхности. Однако в большинстве случаев даже понятные количественные показатели являются «камнем преткновения» при определении и смене тактики лечения. Уровень ВГД, при его «стабильности» у здоровых лиц, подвержен значительным колебаниям в популяции больных с глаукомой [27]. В этой связи повышение на 1–3 мм рт. ст. между визитами может пройти незаметно, как для лечащего врача, так и для пациента [28]. Наиболее подробно клинические значения уровня ВГД с указанием уровня «давления цели» и целесообразности смены лечения были сопоставлены коллективом авторов из НИИ ГБ РАН [29]. Авторы предложили новые понятия «оптимальный уровень» и «буферный диапазон», значения которых были переведены в абсолютные и относительные показатели. Установлено, что ГОН прогрессирует быстро в случае, если обнаруженные цифры офтальмотонуса превышают толерантные значения на  $4,25 \pm 0,20$  мм рт. ст. Помимо этого, представлена градация относительных значений уровня ВГД, при превышении которых глаукома прогрессирует с разной скоростью, так называемой буферные зоны. При слабом превышении толерантных границ ( $\approx 15$  %) вероятность прогрессирования обозначена авторами как низкая, при умеренном (16–25 %) — средняя, а при выраженном ( $> 25$  %) — высокая. Наши собственные исследования, проведенные у больных с начальной глаукомой, нашли, что заболевание быстро прогрессирует ( $\geq 2$  дБ/год), если уровень ВГД на фоне проводимого лечения находится выше показателя 23 мм рт. ст., и прогрессирует с вариациями в диапазоне от 0,5 до 2 дБ/год, если ВГД на фоне лечения колеблется в диапазоне от 20 до 23 мм рт. ст. [30].

Собственно, это и есть второй принцип аддитивной терапии: не следует путать такую терапию с необходимостью замены лекарственного средства из другой группы из-за полной неэффективности первого или по причине развития (прогнозирования или прогрессирования) местных/системных

побочных эффектов. Изменение схемы лечения с привлечением дополнительного(ых) препарата(ов) должно быть использовано, когда установлено достоверно значимое понижение уровня ВГД по отношению к базовым значениями, но все же не достигнуты так называемые целевые значения офтальмотонуса.

Помимо этого, изменение режима требует обязательного неоднократного измерения уровня ВГД для подтверждения значений офтальмотонуса и сравнения данных парных глаз. При этом следует помнить, что период наблюдения за эффективностью назначенного лечения при выборе дополнительной терапии варьирует от 3 до 6 нед, исключая случаи полной резистентности [4, 7, 31].

При использовании аддитивной терапии не следует применять лекарственные средства, относящиеся к одной фармакологической группе. Другой (второй, третий...) дополнительный(е) препарат(ы) должен(ны) иметь другой механизм действия. Следует помнить, что фиксированные комбинированные формы могут содержать два активных компонента с одинаковым механизмом действия (например, направленных на снижение продукции ВГЖ: дорзоламид/тимолол или бринзоламид/тимолол), но они принадлежат к разным фармакологическим группам.

Второй аддитивный препарат должен понижать уровень ВГД не менее чем на 15 % (если это первый добавленный препарат, или > 10%, если второй) от того значения, которое было достигнуто при использовании первого лекарственного средства [32, 33]. Учитывая, что добавление третьего и последующих препаратов, как правило, не сопровождается достаточным понижением уровня ВГД, при проведении дополнительной (комбинированной) терапии не следует использовать более двух лекарственных средств одновременно, а предпочтение следует отдавать лекарственным средствам в виде ФК. Такая минимизация количества лекарственных средств помимо снижения уровня консерванта позволит оптимизировать режим применения, а значит, и повысить приверженность пациента к лечению. Так, например, доказано, что применение ФК простагландин/бета-адреноблокатор у больных с продвинутыми стадиями глаукомы привело к достоверно значимому понижению уровня ВГД (на 1 мм рт. ст.), по сравнению с их отдельным использованием [34]. В настоящее время также весьма распространена схема, когда пациент получает 3 препарата, один из которых — это ФК [25]. По всей видимости, уже в ближайшее время среди больных с далеко зашедшей стадией глаукомы также будет востребована и схема лечения с использованием двух ФК, одна из которых не содержит тимолол.

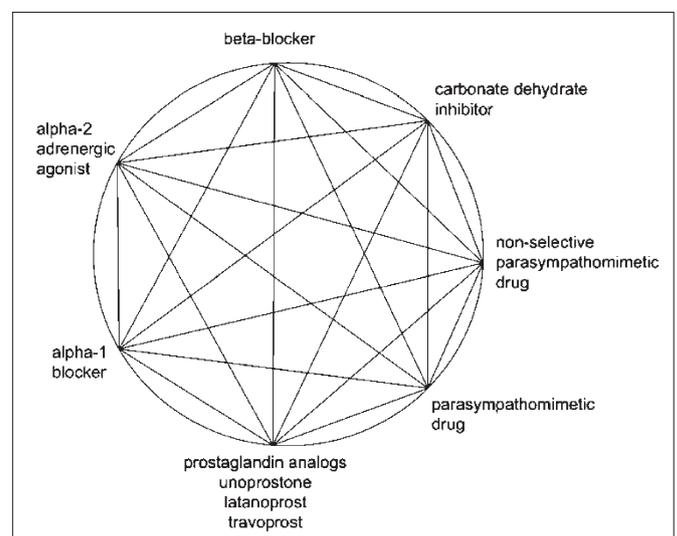
Очевидно также, что применение местных гипотензивных препаратов возможно не только в комбинации друг с другом, но и также в сочетании с лазерными и хирургическими методами лечения. Не секрет, что лечение пациентов с глаукомой —

это регулярная смена тактики лечения, переход от одной стратегии (терапевтической) к лазерной или хирургической или их комбинациям.

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

Таким образом, по-прежнему сохраняется целесообразность поиска доказательств, свидетельствующих об эффективности и безопасности использования в клинической практике различных комбинаций антиглаукомных препаратов. Далее будут рассмотрены примеры различных фармакологических комбинаций при лечении пациентов с глаукомой с целью определения наиболее рациональных подходов. Предвосхищая то, что представлено ниже, приводим современную схему возможных вариаций лечения К. Inoue [35] (рис.).

Равноценность возможных совмещений (линии на рисунке одинаковой ширины) в том виде, как это представлено автором работы, можно подвергнуть сомнению, так как в настоящее время в клинической практике все-таки преобладают варианты лечения с использованием бета-адреноблокаторов (ББ) [36]. Такие предпочтения базируются на длительном опыте применения многочисленных ББ. В частности, в обзоре приводятся данные о более чем двух десятках



**Рис.** Схематическое изображение возможных комбинаций групп антиглаукомных препаратов [35].

**Fig.** Schematic representation of possible combinations of antiglaucoma medicines groups [35].

препаратов, содержащих ББ, большая часть которых действительно была востребована в течение продолжительного времени [37].

Следует напомнить, что вопреки утвердившимся принципам аддитивной (и комбинированной) терапии глаукомы и на заре изучения отдельных групп антиглаукомных препаратов уже предпринимались попытки соединить в одном флаконе 2 ББ. Так, в работе К. Inoue [35] приводится пример комбинации  $\alpha_1$ -бета-блокатора (нипрадиллол) и ББ (левобунолол), объединенных одним флаконом для инстилляций. О клинической эффективности такого сочетания не упоминается.

Не менее любопытной видится целесообразность последовательных назначений селективных и неселективных ББ. В работе J. Clark и соавт. [38] проведено сравнение гипотензивной эффективности тимолола малеата и бетаксолола гидрохлорида, используемых друг за другом у лиц с офтальмогипертензией. Авторы установили, что при последовательности сначала тимолол, потом бетаксолол уровень ВГД снижался на 2,6 мм рт. ст., а при обратной схеме назначения — на 3,9 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).

Одной из первых многократно клинически апробированных схем аддитивной терапии глаукомы стало использование тимолола в дополнение к холиномиметикам. Так, S. Sonty, B. Schwartz [39] установили, что такой режим лечения успешно понижает уровень ВГД (Po) до 14–17 мм рт. ст. у больных с базовыми значениями офтальмотонуса от 20 до 27 мм рт. ст. Таким образом, по данным авторов, уровень ВГД был дополнительно понижен на тот момент на 30 % (6–7 мм рт. ст. в абсолютных значениях). Другие авторы добавляли селективный бета-адреноблокатор (бетаксолол) к М-холиномиметику (пилокарпин). Такая ФК даже была выпущена, но не получила широкого распространения. Было получено дополнительное снижение уровня ВГД на 3–4 мм рт. ст. (15–18 %) от уровня, достигнутого при лечении холиномиметиком в монотерапии [40].

Аддитивные возможности ингибиторов карбоангидразы при их добавлении к монотерапии тимолола малеатом изучались в большом количестве клинических исследований [41]. Д. Ловпаче и соавт. [41] в исследовании с проспективным дизайном установили, что использование такой комбинации позволяет понизить уровень ВГД на 7,5–7,7 мм рт. ст., в отличие от монотерапии, которая понижала уровень ВГД на 4,6–5,2 мм рт. ст. (тимолола малеат) и 4,1–4,5 мм рт. ст. (дорзоламида гидрохлорид Дорзопт, Ромфарма). Следует отметить, что суммирование компонентов аддитивной терапии не приводит к удвоению гипотензивного эффекта, но ведет к его существенному усилению.

Удовлетворительно зарекомендовала себя аддитивная терапия симпатомиметиками при добавлении ее к базовой с использованием ББ [42]. Например, M. Centofanti и соавт. [42] нашли, что использование

бримонидина позволяет понизить уровень ВГД на 16,1 и 24,7 % через 1 и 3 мес ( $p < 0,001$  и  $p < 0,0001$  соответственно) у больных с исходным уровнем офтальмотонуса (Po)  $21,8 \pm 1,4$  мм рт. ст. на фоне монотерапии тимололом. Ранее были предприняты попытки добавления эпинефрина к схеме лечения больных, получавших тимолола малеат в качестве монотерапии [43]. Установлено, что такая комбинированная схема позволяет понизить уровень ВГД на  $18,6 \pm 4,9$  % от уровня офтальмотонуса, достигнутого при лечении тимололом.

В клинической практике не применялись комбинации с использованием нескольких АПГ, но в непродолжительных экспериментальных работах, выполненных на приматах, установлено, что аддитивная терапия с последовательным применением разных АПГ (латанопрост, травопрост, биматопрост) приводит к достоверному понижению офтальмотонуса до 13 % [44]. Авторы нашли, что последовательные повторные инстилляций латанопроста в течение дня вообще не изменяют значения офтальмотонуса по сравнению с монотерапией (исходный уровень ВГД (Po) —  $26,3 \pm 1,3$  мм рт. ст., финальный —  $26,0 \pm 1,7$  мм рт. ст.,  $p > 0,05$ ), а только увеличивают гиперемию. Наиболее эффективным оказался режим последовательных назначений биматопроста и латанопроста (или наоборот), использование которого позволило понизить уровень ВГД дополнительно на 13 %.

Наиболее востребованным вариантом лечения оказалось совместное назначение ББ и АПГ. Выше мы уже упоминали об отсутствии целесообразности добавления АПГ к тимололу, таким образом, следует остановиться на обратной последовательности таких аддитивных назначений либо изучить опыт одновременных комбинированных назначений. Такое обоснование базируется на следующих составляющих: во-первых, от 22,5 до 30,2 % пациентов к концу первого года монотерапии с использованием АПГ нуждаются в дополнительных назначениях, а во-вторых, от 10 до 20 % пациентов, стартовавших на АПГ, сразу не достигают необходимого гипотензивного эффекта [45]. По данным G. Hollo и соавт. [16], комбинации используемых в клинической практике АПГ и тимолола приводят к достоверному понижению уровня ВГД на 7,6–10,3 мм рт. ст. от базового уровня, а непосредственно аддитивное применение тимолола малеата у больных, ранее получавших АПГ, понижает уровень ВГД еще на 15–25 % [16, 46, 47]. Что касается аддитивного эффекта селективных ББ, то добавление бетаксолола (Бетофтан, Ромфарма) к монотерапии латанопростом дополнительно понизило уровень ВГД на 22,1 %, что сопоставимо с комбинированной схемой лечения с использованием традиционного тимолола, а значит, может быть востребовано для лечения больных, по разным причинам плохо переносящих неселективные ББ [48].

Достаточно затратной для пациента считается схема, когда к АПГ добавляют местные ингибиторы

карбоангидразы. В этой связи анализу подвергается гипотензивная эффективность и затраты, которые будет нести пациент, по сравнению с использованием комбинации АПГ и ББ. D. O'Connor и соавт. [49] нашли, что добавление дорзоламида к латанопросту приводит к понижению уровня ВГД на 2,8–3,9 мм рт. ст. (15–19,7 %), а бринзоламида — на 4,2–5,2 мм рт. ст. (20–23,5 %) и в целом несколько уступает комбинации АПГ и ББ. Схожие результаты продемонстрированы отечественными и другими зарубежными исследователями, в работах которых обнаружено дополнительное понижение офтальмотонуса на 18,1 % при добавлении дорзоламида к латанопросту [49, 50].

Селективные симпатомиметики в настоящее время еще не столь распространены при монотерапии, и именно поэтому так значима их аддитивная роль. В ряде работ установлено, что аддитивный гипотензивный эффект бримонидина при его добавлении к латанопросту составляет приблизительно 4 мм рт. ст. (около 20 %) [51, 52]. Авторы определили, что минимальный гипотензивный эффект находился в диапазоне от 9 до 15 %, а пиковый — от 23 до 26 % от базовых значений.

Крайне редкой является ситуация, когда к АПГ добавляют холиномиметики или используют обратную последовательность назначений [53, 54]. В первом случае аддитивный эффект составил 14 %, а во втором такой «коридор» составил 7–14 %. Следует отметить, что ранее такая комбинация отрицалась в принципе.

Новой возможностью является комбинация симпатомиметиков и местных ингибиторов карбоангидразы [55]. В настоящее время получила распространение ФК бримонидина и бринзоламида, применение которой позволяет успешно понижать уровень ВГД на 7,6–7,9 мм рт. ст., в то время как ее отдельные компоненты понижают уровень офтальмотонуса на 6,0–6,5 мм рт. ст. от исходных значений. Ранее, в других исследованиях, было доказано, что применение такой комбинации понижает уровень офтальмотонуса на 5,4–8,8 мм рт. ст. (или на 21,4–34,9 % от исходного уровня), в то время как его компоненты в монотерапии — на 16,9–22,6 % (бринзоламид) и 14,3–25,8 % (бримонидин) на протяжении 3 и 6 мес наблюдения [56].

Фиксированные или отдельные комбинации уже достаточно широко распространены и повсеместно используются в клинической практике, однако назначением двух препаратов при лечении больных с глаукомой не всегда удается достигнуть необходимых значений офтальмотонуса и остановить прогрессирование ГОН. В последние годы наметилась явная тенденция к использованию и большего числа антиглаукомных препаратов у одного пациента [25, 30, 34]. В этой связи актуальна информация о гипотензивной эффективности и переносимости таких сложных схем лечения.

A. Martinez, M. Sanchez сообщили о возможностях аддитивной терапии с использованием ФК дорзоламид/тимолол у больных, ранее получавших латанопрост, при назначении которого уровень ВГД оставался субкомпенсированным [57]. В это исследование были включены пациенты, у которых уровень понижения ВГД (Po) при применении АПГ составил менее 15 %. Назначенная терапия привела к дополнительному понижению офтальмотонуса на 10,9–24,8 % в зависимости от времени суток, когда производились измерения. Другая ФК (бринзоламид/тимолол) при использовании ее в качестве дополнения к базовой терапии АПГ латанопростом (n = 47) способствовала понижению уровня ВГД на 6 мм рт. ст. (исходные значения — 23,1 мм рт. ст., финальные — 17,2 мм рт. ст.). Авторы установили, что через 12 нед лечения не менее чем у 70 % больных уровень офтальмотонуса был ниже 18 мм рт. ст. [58]. В другой работе с использованием вышеуказанной ФК в качестве аддитивной в течение 6 нед у больных, получавших АПГ травопрост (n = 233), установлено дополнительное понижение уровня ВГД на 3,16 мм рт. ст. [59]. По мнению авторов, такое понижение достаточно для сохранения зрительных функций пациентов, включенных в исследование, и терапия хорошо ими переносилась.

Современная фармацевтическая промышленность своевременно откликается на различные аспекты лечебно-диагностического процесса у больных с глаукомой, в частности анализирует состояние проблемы комплаенса. Отсутствие мотивации для использования антиглаукомных препаратов и неудобства, связанные с чередой многочисленных инстилляций, стали поводом для разработки и внедрения глазных капель, содержащих 3 активных действующих вещества. В частности, установлено, что однократное применение ФК (тимолол/бримонидин/дорзоламид) способствовало понижению уровня ВГД (Po) до 16,2 мм рт. ст. (по состоянию на 08:00 утра) и до 14,7 мм рт. ст. (по состоянию на 16:00 ч). В контрольной группе у больных, получавших только тимолол/бримонидин, уровень ВГД составил 18,4 и 16,7 мм рт. ст. соответственно [19]. Данные результаты были установлены при мониторинге уровня офтальмотонуса в течение 90 сут наблюдения и отличались статистической достоверностью ( $p < 0,001$ ).

В другом случае была использована ФК биматопрост/бримонидин/тимолол, гипотензивную эффективность и переносимость которой сравнили с ФК бримонидин/тимолол [60]. Авторы пришли к мнению, что тройная комбинация понижает уровень ВГД на 1,96–2,74 мм рт. ст. по сравнению с классической двойной ФК ( $p < 0,001$ ).

В этот обзор не включены работы, в которых авторы рекомендовали пациентам 4 или даже 5 препаратов одновременно. Вместе с тем, по нашим данным, среди больных глаукомой с продвинутыми

стадиями таких пациентов насчитывается уже до 21 % в разных группах наблюдения [25, 30, 34]. Сточки зрения теоретических принципов аддитивной терапии такие подходы видятся нам сомнительными, так как практически полностью изменяют стиль жизни пациента путем влияния на его комплаенс, а также достаточно затратны. Однако регулярно появляются публикации, в которых авторы называют такие подходы «максимально переносимой медикаментозной терапией», обосновывая ее назначение отсутствием прогрессирования заболевания либо тяжелым соматическим статусом больных, в результате чего их невозможно прооперировать на данном этапе.

Новым направлением в фармакологическом обеспечении лечения больных с глаукомой стали препараты (группы), воздействующие на трабекулярный отток. Функциональные и структурные изменения, происходящие в трабекуле и шлеммовом канале, наступают вследствие каскада сложных биологических механизмов, которые пока еще недостаточно изучены. К числу таких перспективных разработок следует отнести ингибиторы Rho-киназы (ROCK), агонисты рецепторов аденозина, доноры оксида азота и препараты, воздействующие на глобулярные белки, содержащиеся в клетках трабекулярной сети и шлеммова канала. По данным V. Andres-Guerrero и соавт. [11] и согласно исследованиям, на которые ссылается этот коллектив авторов, препараты, влияющие на форму клеток, их сократимость, межклеточные контакты, адгезию клеток и структуру внеклеточного матрикса, также влияют на отток ВГЖ. Сокращение и расслабление трабекулярной сети является одним из основных факторов, обеспечивающих регуляцию оттока жидкости по шлеммову каналу. Считается, в частности, что ингибиторы Rho-киназы имеют тройной механизм действия: увеличивают отток через трабекулярную сеть, снижают продукцию ВГЖ и, наконец, понижают эписклеральное венозное давление [61]. Кроме этого, препараты способствуют активации матрикс-деградирующих ферментов, модуляции клеточной реакции и даже морфологии клеток. Клинические испытания большинства из указанных выше препаратов (групп) еще продолжаются. В частности, ингибитор Rho-киназы (Rhopressa) будет доступен для продаж весной 2018 г. Вместе с тем уже установлено, что при использовании этого препарата 1 раз в сутки понижение ВГД происходит в диапазоне от 3,9 до 4,1 мм рт. ст., что, по мнению авторов, сопоставимо с монотерапией тимололом. При этом степень понижения уровня офтальмотонуса не зависела от его исходных значений, что, например, свойственно АПГ.

Другие препараты, воздействующие на трабекулярный отток, также демонстрируют хорошие результаты, показывая в экспериментальных и клинических исследованиях понижение уровня ВГД в среднем на 3,5–6 мм рт. ст. при однократных инстилляциях [62–64].

Параллельно проводятся исследования комбинации препарата Rhopressa (netarsudil, 0,02 %) и латанопроста, объединенных в одной лекарственной форме. Препарат с названием Roclatan также готовится к регистрации, продемонстрировав хороший гипотензивный эффект (лучше, чем латанопрост, на 1,8 мм рт. ст. и лучше, чем netarsudil, на 2,7 мм рт. ст.) [65]. Препарат Ripasudil (еще один ингибитор Rho-киназы) в экспериментальных работах показал хорошие результаты по понижению уровня ВГД при его комбинации с тимололом и другим ББ (нипрадиолом), бринзоламидом, бримонидином, латанопростом и даже с разными комбинациями указанных тут препаратов, в целом понижая уровень ВГД на 6–9 мм рт. ст. [66].

Представленные выше результаты исследований важны сами по себе, но не менее логично является их упоминание в рамках сравнений результатов проведенных ранее клинико-эпидемиологических исследований, в которых установлены значения уровня офтальмотонуса на момент обнаружения заболевания в зависимости от стадии глаукомы [34, 67–69]. Такие цитирования необходимы, чтобы сопоставить доказанные возможности гипотензивной эффективности разных групп антиглаукомных препаратов и их комбинаций с рекомендациями по снижению уровня ВГД при лечении больных с разными стадиями заболевания и, как следствие, дать рекомендации для клиницистов. Так, например, глаукома начальной стадии, по данным указанных выше многоцентровых исследований, диагностируется с уровнем ВГД в интервале от 26 до 28 мм рт. ст. Это значит, что использование ББ в монотерапии, чья доказанная гипотензивная эффективность составляет 3,5–5 мм рт. ст., приведет к понижению уровня ВГД до 23–24 мм рт. ст. Вместе с тем указанный уровень офтальмотонуса является явно завышенным и не может быть принят во внимание при оценке эффективности проводимого лечения больных с I стадией глаукомы. Становится понятным, что использование АПГ, чья доказанная гипотензивная эффективность составляет 7–8 мм рт. ст., является приоритетом лечения таких пациентов, т. к. позволяет понизить уровень офтальмотонуса до 19–21 мм рт. ст. Вместе с тем использование монотерапии АПГ у больных с развитой стадией болезни будет менее эффективным. Дело в том, что стартовать таким больным приходится с обнаруженного офтальмотонуса в диапазоне от 27 до 30 мм рт. ст. Учитывая доказанные возможности монотерапии и рекомендации по оптимальным характеристикам верхнего предела офтальмотонуса у больных со II стадией глаукомы (19–21 мм рт. ст.), следует признать по крайней мере сомнительной такую тактику лечения. В большинстве случаев, учитывая проблемы приверженности к лечению, уровень ВГД у таких пациентов на фоне использования монотерапии будет, скорее всего, превышать указанный потолок значений. В таком случае будет

полезным начинать лечение с комбинированной терапии, которая позволяет понизить уровень ВГД на 8–11 мм рт. ст., что будет вполне достаточным для этой группы больных. Наконец, больные с далеко зашедшей глаукомой в начале своего пути борьбы с болезнью имеют уровень ВГД 30–34 мм рт. ст., а это значит, что даже комбинированная терапия (два препарата) не приведет к достаточному замедлению прогрессирования глаукомы. Конечно, выходом из сложившейся ситуации может служить применение 3 или даже 4 препаратов, но в первую очередь необходимо помнить о быстром переходе к хирургической тактике ведения таких больных.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

#### Литература/References

1. Куроедов А.В. Перспективы применения комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2007; 8 (4): 176–81.  
*Kuroyedov A.V.* Prospects of combined antiglaucoma drugs usage (literary review). *RMJ. Clin. Ophthalmol.* 2007; 8 (4): 176–81 (in Russian).
2. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С. Как понизить уровень внутриглазного давления на 30 % у пациентов с глаукомой (обзор литературы). Военный медицинский журнал. 2009; 6: 40–6.  
*Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Alexandrov A.S.* Principles of reduction of ophthalmotonus pressure on 30% by the patients with glaucoma (review of literature). *Mil.-Med. Journal.* 2009; 6: 40–6 (in Russian).
3. Van der Valk R., Webers C.A.B., Schouten J.S.A.G., et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology.* 2005; 112 (7): 1177–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.01.042>.
4. European Glaucoma Society, 4th ed. Terminology and Guidelines for Glaucoma. Savona: Publi Comm; 2014.
5. Егоров Е.А. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Руководство для практикующих врачей. Москва: «Литтерра»; 2004.  
*Egorov E.A.* Rational pharmacotherapy in ophthalmology: Guidelines for practitioners. Moscow: Littera; 2004 (in Russian).
6. Куроедов А.В. Агрессия против прогрессии: как мы понимаем эффективность комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2008; 9 (4): 143–6.  
*Kuroyedov A.V.* Aggression against aggression: as we understand efficiency of combined antiglaucomatous drugs (literary review). *RMJ. Clin. Ophthalmol.* 2008; 9 (4): 143–6 (in Russian).
7. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015.  
*Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Eriчев V.P.* National guidance on glaucoma for practitioners. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
8. Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Ингибиторы Rho-киназы — новые препараты местной гипотензивной терапии глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2014; 13 (4): 92–100.  
*Petrov S.Yu., Safonova D.M.* Rho-kinase inhibitors — new topical hypotensive drugs in the glaucoma treatment. *National J. Glaucoma.* 2014; 13 (4): 92–100 (in Russian).
9. Weinreb R.N., Ong T., Scassellatti Storzolini B., et al. A randomized, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0,005 % in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br. J. Ophthalmol.* 2015; 99 (6): 738–45. doi: [10.1136/bjophthalmol-2014-305908](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305908).
10. Aerie Pharmaceuticals. Roclatan™ Mercury 2 Phase 3 Topline Results. Available at: <http://investors.aeriepharma.com/static-files/fb9a0c3f-7255-4b50-97b2-450a2ba5d139>.
11. Andres-Guerrero V., Garcia-Feijoo J., Konstas A.G. Targeting schlemm's canal in the medical therapy of glaucoma: current and future considerations. *Adv. Ther.* 2017; 34 (5): 1049–69. doi: [10.1007/s12325-017-0513-z](https://doi.org/10.1007/s12325-017-0513-z).
12. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2002; 120 (6): 701–13. doi: [10.1001/archophth.120.6.714](https://doi.org/10.1001/archophth.120.6.714).
13. Егорова Т.Е. Простагландины в лечении глаукомы. РМЖ Клиническая офтальмология. 2004; 5 (3): 127.  
*Egorova T.E.* Prostaglandins in glaucoma treatment. *RMJ Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2004; 5 (3): 127 (in Russian).
14. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Аналоги простагландинов: прошлое, настоящее и будущее. Офтальмологические ведомости. 2017; 10 (1): 40–52.  
*Astakhov Yu.S., Nchiporenko P.A.* Prostaglandin analogues: past, present, and future. *Oftal'mologicheskie ведомosti.* 2017; 10 (1): 40–52. doi: [10.17816/OV10140-52](https://doi.org/10.17816/OV10140-52) (in Russian).
15. The European Medicines Agency. Simbrinza. Summary of product Characteristics. Available at: <http://www.ema.europa.eu/>.
16. Hollo G., Vuorinen J., Touminen J., et al. Fixed-dose combination of tafluprost and timolol in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: comparison with other fixed-combination products. *Adv. Ther.* 2014; 31 (9): 932–44. doi: [10.1007/s12325-014-0151-7](https://doi.org/10.1007/s12325-014-0151-7).
17. Bacharach J., DuBiner H.B., Levy B., et al. Double-masked, randomized, dose-response study of AR-13324 versus latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology.* 2015; 122 (2): 302–7. doi: [10.1016/j.ophtha.2014.08.022](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.022).
18. Lewis R.A., Levy B., Ramirez N., et al. Fixed-dose combination of AR-13324 and latanoprost: a double-masked, 28-day, randomised, controlled study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Br. J. Ophthalmol.* 2016; 100 (3): 339–44. doi: [10.1136/bjophthalmol-2015-306778](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306778).
19. Garcia-Lopez A., Paczka J.A., Jimenez-Roman J., Hartleben C. Efficacy and tolerability of fixed-combination bimatoprost/timolol versus fixed-combination dorzolamide/brimonidine/timolol in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a multicenter, prospective, crossover study. *BMC Ophthalmol.* 2014; 14: 161–73. doi: [10.1186/1471-2415-14-161](https://doi.org/10.1186/1471-2415-14-161).
20. Hartleben C., Parra J.C., Batoosingh A., Bernstein P., Goodkin M.A. A masked, randomized, phase 3 comparison of triple fixed-combination Bitamoprost/Brimonidine/Timolol versus fixed-combination Brimonidine/Timolol for lowering intraocular pressure. *J. Ophthalmol. Res. Int.* 2017; (Article ID 4586763). doi: [10.1155/2017/4586763](https://doi.org/10.1155/2017/4586763).
21. Grieshaber M.C., Orguel S., Flammer J. Glaucoma therapy-state of the art. Basel: 2009: 178.
22. Inotek Pharmaceuticals Corporation. Trabodеносон. Available at: <http://www.inotekpharma.com/our-focus/trabodеносон/>.
23. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Харьковской А.О. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. Москва; 2001.  
*Egorov E.A., Alekseev V.N., Martynova E.B., Khar'kovskij A.O.* Pathogenetic aspects of primary glaucoma treatment. Moscow; 2001 (in Russian).
24. Нестеров А.П. Глаукома. Москва: МИА; 2008.  
*Nesterov A.P.* Glaucoma. Moscow: MIA; 2008 (in Russian).
25. Куроедов А.В., Крипичина Е.А., Сергеева В.М., Городничий В.В. Изменение структуры клинико-эпидемиологических показателей первичной открытоугольной глаукомы за 10 лет у пациентов, поступающих на оперативное лечение. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017; 4: 205–12.  
*Kuroyedov A.V., Kripichina E.A., Sergeeva V.M., Gorodnichi V.V.* Changes in the structure of clinical and epidemiological characteristics of primary open-angle glaucoma over 10 years in patients coming to surgical treatment. *RMJ. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2017; 4: 205–12 (in Russian).
26. Bucci M.G. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost monotherapy versus latanoprost or pilocarpine in combination with timolol: a randomized, observer-masked multicenter study in patients with open-angle glaucoma. *Italian Latanoprost Study Group. J. Glaucoma.* 1999; 8 (1): 24–30.
27. Егоров Е.А., Алексеев В.Н. Патогенез и лечение первичной открытоугольной глаукомы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017.  
*Egorov E.A., Alexeev V.N.* Pathogenesis and treatment of primary open-angle glaucoma. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (in Russian).
28. Varma R., Hwang L-J., Grunden J.W., Bean G.W. Inter-visit intraocular pressure range: an alternative parameter for assessing intraocular pressure control in clinical trials. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 145 (2): 336–42. doi: [10.1016/j.ajo.2007.10.002](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.10.002).
29. Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э. Морфофункциональная оценка зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме. Актуальные проблемы офтальмологии. Москва; 2007: 108.  
*Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E.* Morphological and functional evaluation of the optic nerve in primary open-angle glaucoma. Moscow; 2007: 108 (in Russian).
30. Авдеев П.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Сопоставление режимов лечения больных с первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть I. Состояние показателей офтальмотонуса. Национальный журнал глаукома. 2018; 1. Принято в печать.  
*Avdeev P.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., et al.* Comparison of treatment regimens of patients with primary open-angle glaucoma with the characteristics of disease progression. Part I. National Journal of Glaucoma. 2018; 1: In press (in Russian).

31. Bruce E., Prum Jr., Lisa F., et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern® guidelines. *Am. Acad. Ophthalmol.* 2016; 123 (1): 41–111. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.10.053.
32. Patel S.C., Spaeth G.L. Compliance in patients prescribed eye drops for glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1995; 26 (3): 233–6.
33. Singh K., Srivastava A. Medical management of glaucoma: Principles and practice. *Indian J. Ophthalmol.* 2011; 59 (1): 88–92. doi: 10.4103/0301-4738.73691.
34. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Авдеев Р.В. и др. Результаты изучения соотношения эффективности и стоимости затрат при применении местной гипотензивной терапии у пациентов с продвинутыми стадиями первичной открытоугольной глаукомы (многоцентровое исследование). *Российский офтальмологический журнал.* 2015; 8 (3): 10–22.
35. Kuroyedov A.V., Aбыsheva L.D., Avdeev R.V., et al. Cost/effectiveness ratio of local hypotensive treatment of patients with moderate and advanced primary open-angle glaucoma (a multicenter study). *Russian ophthalmological journal.* 2015; 8 (3): 10–22 (in Russian).
36. Inoue K. Managing adverse effects of glaucoma medication. *Clin. Ophthalmol.* 2014; 8: 903–13. doi: 10.2147/OPHT.S44708.
37. Куроедов А.В., Огородникова В.Ю. Бета-блокаторы в терапии первичной открытоугольной глаукомы. Преимущества и недостатки. *Офтальмология.* 2008; 4: 4–17.
38. Kuroyedov A.V., Ogorodnikova V.Yu. Beta-blockers in treatment of primary open-angle glaucoma. Advantages and disadvantages. Literature review. *Ophthalmology.* 2008; 4: 4–17 (in Russian).
39. Novack G.D. Ophthalmic beta-blockers since timolol. *Surv. Ophthalmol.* 1987; 31 (5): 307–27. doi: https://doi.org/10.1016/0039-6257(87)90116-0.
40. Clark J.B., Brooks A.M.V., Harper C.A., et al. A comparison of the efficacy of betaxolol and timolol in ocular hypertension with or without adrenaline. *Aust. NZ J Ophthalmol.* 1989; 17 (2): 173–7. doi: 10.1111/j.1442-9071.1989.tb00509.x.
41. Sonty S., Schwartz B. The additive effect of timolol on open angle glaucoma patients on maximal medical therapy. *Surv. Ophthalmol.* 1979; 23 (6): 381–8. doi: https://doi.org/10.1016/0039-6257(79)90232-7.
42. Robin A.L. Ocular hypotensive efficacy and safety of a combined formulation of betaxolol and pilocarpine. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1996; 94: 89–101.
43. Ловпаче Дж.Н., Аракелян М.А., Рамазанова К.А. Гипотензивная эффективность, переносимость и безопасность препаратов тимолола 0,5 %, дорзопта 2 %, комбинации тимолола 0,5 % и дорзопта 2 % в лечении пациентов с ПОУГ. *Российский офтальмологический журнал.* 2011; 4 (1): 40–3.
44. Lovpache J.N., Arakelyan M.A., Ramazanova K.A. Hypotensive effect, tolerance and safety of the preparations Timolol 0.5 %, Dorzolamide 2 %, and a combination of these preparations in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Russian ophthalmological journal.* 2011; 4 (1): 40–3 (in Russian).
45. Centofanti M., Manni G.L., Gregori D., et al. Brimonidine 0,2 % behaviour on intraocular pressure in Timolol-uncontrolled glaucomatous patients. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1999; 77 (1): 52. doi: https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.1999.tb01149.x.
46. Cyrilin M.N., Thomas J.V., Epstein D.L. Additive effect of epinephrine to timolol therapy in primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 1982; 10 (3): 414–8. doi: 10.1001/archophth.1982.01030030416005.
47. Gagliuso D.J., Wang R-F., Mittag T.W., Podos S.M. Additivity of bimatoprost or travoprost to latanoprost in glaucomatous monkey eyes. *Arch. Ophthalmol.* 2004; 122 (9): 1342–7. doi: 10.1001/archophth.122.9.1342.
48. Covert D., Robin A.L. Adjunctive glaucoma therapy use associated with travoprost, bimatoprost, and latanoprost. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22 (5): 971–6. doi: 10.1185/030079906X104777.
49. Higginbotham E.J., Feldman R., Stiles M., Dubiner H. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one-year randomized trial. *Arch. Ophthalmol.* 2002; 120 (7): 915–22. doi: 10.1001/archophth.120.7.915.
50. Stewart W.C., Konstas A.G.P., Nelson L.A., Kruff B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology.* 2008; 115 (7): 1117–22. doi: https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.10.004.
51. Ловпаче Дж.Н., Киселева Т.Н., Рамазанова К.А. Опыт применения аналога простагландина препарата Глаупрост 0,005 % при лечении первичной открытоугольной глаукомы. Возможности его комбинации с другими препаратами. *Российский офтальмологический журнал.* 2012; 5 (1): 42–5.
52. Lovpache D.N., Kiseleva T.N., Ramazanova K.A. The use of Glauprost 0.005 %, a prostaglandin analogue, in the treatment of patients with primary open angle glaucoma and its potentials for combined therapy. *Russian ophthalmological journal.* 2012; 5 (1): 42–5 (in Russian).
53. O'Connor D.J., Martone J.F., Mead A. Additive intraocular pressure lowering effect of various medications with latanoprost. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 133 (6): 836–7. doi: https://doi.org/10.1016/S0002-9394(02)01418-6.
54. Arici M.K., Topalkara A., Guler C. Additive effect of latanoprost and dorzolamide in patients with elevated intraocular pressure. *Int. J. Ophthalmol.* 1998; 22 (1): 37–42. doi: https://doi.org/10.1023/A:1006176713983.
55. Mundorf T., Noecker R.J., Earl M. Ocular hypotensive efficacy of brimonidine 0.15% as adjunctive therapy with latanoprost 0.005% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Adv. Ther.* 2007; 24 (2): 302–9. doi: https://doi.org/10.1007/BF02849898.
56. Еручев В.П., Козлова И.В., Аюпан А.И. и др. Селективные симпатомиметики в моно- и комбинированной терапии глаукомы. *Национальный журнал глаукома.* 2015; 14 (1): 44–51.
57. Elichev V.P., Kozlova I.V., Ayopan A.I., et al. Selective sympathomimetics in mono- and combination glaucoma therapy. *National J. Glaucoma.* 2015; 14 (1): 44–51 (in Russian).
58. Fristrom B., Nilsson S.E. Interaction of PhXA41, a new prostaglandin analogue, with pilocarpine. A study on patients with elevated intraocular pressure. *Arch. Ophthalmol.* 1993; 111 (5): 662–5. doi: 10.1001/archophth.1993.01090050096037.
59. Shin D.H., McCracken M.S., Bendel R.E., et al. The additive effect of latanoprost to maximum-tolerated medications with low-dose, high-dose, or no pilocarpine therapy. *Ophthalmology.* 1999; 106 (2): 386–90. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90053-2.
60. Aung T., Laganivska G., Hernandez Parades T.J., et al. Twice-daily brinzolamide/brimonidine fixed combination versus brinzolamide or brimonidine in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology.* 2014; 121 (12): 2348–55. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.06.022.
61. Whitson J.T., Realini J., Nguyen Q.H., et al. Six-month results from a Phase III randomized trial of fixed-combination brinzolamide 1 % + brimonidine 0.2 % versus brinzolamide or brimonidine monotherapy in glaucoma or ocular hypertension. *Clin. Ophthalmol.* 2013; 7: 1053–60. doi: 10.2147/OPHT.S46881.
62. Martinez A., Sanchez M. Intraocular pressure lowering effect of dorzolamide/timolol fixed combination in patients with glaucoma who were unresponsive to prostaglandin analogs/prostamides. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2007; 23 (3): 595–9. doi: 10.1185/030079906X167688.
63. Hommer A., Hubatsch D.A., Cano-Parra J. Safety and Efficacy of Adding Fixed-combination brinzolamide/timolol maleate to prostaglandin therapy for treatment of ocular hypertension or glaucoma. *Hindawi J. Ophthalmol.* 2015. doi: 10.1155/2015/131970.
64. Feldman R., Katz G., McMenemy M., et al. A randomized trial of fixed-dose combination brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% as adjunctive therapy to travoprost 0.004%. *Am. J. Ophthalmol.* 2016; 165 (5): 188–97. doi: 10.1016/j.ajo.2016.02.026.
65. Hartleben C., Camilo Parra J., Batoosingh A., et al. A masked, randomized, phase 3 comparison of triple fixed-combination bimatoprost/brimonidine/timolol versus fixed-combination brimonidine/timolol for lowering intraocular pressure. *J. Ophthalmol.* 2017; (in press). doi: 10.1155/2017/4586763.
66. Fukiage C., Mizutani K., Kawamoto Y., et al. Involvement of phosphorylation of myosin phosphatase by ROCK in trabecular meshwork and ciliary muscle contraction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 288 (2): 296–300. doi: 10.1006/bbrc.2001.5751.
67. Myers J.S., Sall K.N., DuBiner H., et al. A dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of 2 and 4 weeks of twice-daily ocular trabodenoson in adults with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2016; 32 (8): 555–62. doi: 10.1089/jop.2015.0148.
68. Wang R.F., Williamson J.E., Koczynski C., Serle J.B. Effect of 0,04 % AR-13324, a ROCK, and norepinephrine transporter inhibitor, on aqueous humor dynamics in normotensive monkey eyes. *J. Glaucoma.* 2015; 24 (1): 51–4. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182952213.
69. Tanihara H., Inoue T., Yamamoto T., et al. Intra-ocular pressure-lowering effects of a Rho Kinase inhibitor, ripasudil (K-115), over 24 hours in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a randomized, open-label, crossover study. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93 (4): 254–60. doi: 10.1111/aos.12599.
70. Strong safety and efficacy data position Aerie Pharmaceuticals to submit glaucoma NDA for Roclatan. Available at: <http://www.pharmaceutical-technology.com/comment/commentsstrong-safety-and-efficacy-data-position-aerie-pharmaceuticals-to-submit-glaucoma-nda-for-roclatan-5884572/>.
71. Kaneko Y., Ohta M., Isobe T., et al. Additive intraocular pressure-lowering effects of ripasudil with glaucoma therapeutic agents in rabbits and monkeys. *Journal of Ophthalmology.* 2017; 2017, Article ID 707964: 8. doi: https://doi.org/10.1155/2017/7079645.
72. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1). *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2011; 12 (3): 97–100.
73. Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter open and retrospective trial (part 1). *RMJ. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2011; 12 (3): 97–100 (in Russian).
74. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с глаукомой. *Национальный журнал глаукома.* 2016; 15 (2): 19–34.
75. Aбыsheva L.D., Alexandrov A.S., Arapiev M.U., et al. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *National J. Glaucoma.* 2016; 15 (2): 19–34 (in Russian).

---

## Additive and combined glaucoma therapy: principles and practice

A.V. Kuroyedov — Dr. Med. Sci, Professor, head of ophthalmology department<sup>1, 2</sup>

Z.M. Nagornova — MD, assistant professor<sup>3</sup>

Z.U. Tibieva — MD, ophthalmologist, PhD student<sup>2</sup>

E.A. Krinitsyna — clinical resident<sup>2</sup>

V.M. Sergeeva — student<sup>4</sup>

<sup>1</sup>P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, 8A, Bolshaya Olenya St., Moscow, 107014, Russia

<sup>2</sup>A.P. Nesterov Ophthalmology Department, N.I. Pirogov National Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 1179971, Russia

<sup>3</sup>Ivanovo State Medical Academy, 8, Sheremetyevsky Prospekt, Ivanovo, 153012, Russia

<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia  
akuroyedov@hotmail.com

*The review summarizes the results of modern clinical practice of glaucoma treatment, in which diverse combinations of drugs are used. The search for new combinations of treatment of glaucoma patients is directed to the individual characteristics of the disease, but at the same time it should follow a uniform pattern of prescription sequence. Lifelong monitoring of glaucoma patients and prescriptions of medication are faced with a gradual decrease in drug effectiveness. Attention should be given to a falling tolerance to drugs, or reduced reaction to habitual administration of drugs and addiction, which requires increasing doses to achieve the expected effect of the drug. Clinical and organizational aspects of the situation are considered.*

**Keywords:** glaucoma, additive therapy, combined therapy, fixed combinations, beta blockers, prostaglandin analogues, carbonic anhydrase inhibitors, sympathomimetics, cholinomimetics.

**For citation:** Kuroyedov A.V., Nagornova Z.M., Tibieva Z.U., Krinitsyna E.A., Sergeeva V.M. Additive and combined glaucoma therapy: principles and practice. Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (2): 71–81. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-71-81 (In Russian).

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

**Financial disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.