

О. В. Кривов'яз

Фармакотерапія глаукоми: сучасний стан проблеми

*Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова***Ключові слова:** глаукома, фармакотерапія

Глаукома – розповсюджене офтальмологічне захворювання, яке займає провідне місце серед причин розвитку сліпоти в Україні та світі [1–4]. Це захворювання протягом тривалого часу (інколи декількох років) може протікати практично безсимптомно [5].

Патогенез глаукоми є мультифакторним та має два основних механізми, один із яких реалізується в передньому відділі ока та призводить у кінцевому результаті до підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ), а інший – у задньому відділі очного яблука, сприяє розвитку специфічної атрофії зорового нерва [4–9]. Зважаючи на механізми розвитку глаукоми, обирається відповідна тактика лікування пацієнтів [10]. Єдиним патогенетично доведеним способом уповільнення прогресування процесу є зниження ВОТ нижче толерантного. Проте сьогодні дослідниками доведено ще один фактор ризику прогресування глаукомної оптичної нейропатії – значні коливання ВОТ протягом доби, що може призводити до порушення гомеостазу та викликати нерівномірні навантаження на зоровий нерв, прискорюючи цим прогресування захворювання [11–14].

Згідно з сучасною класифікацією, запропонованою в 2001 році А. П. Нестеровим та Є. О. Єгоровим, глаукому поділяють на первинну та вторинну (за походженням); закрито- та відкритокутову (за механізмом підвищення ВОТ); нормо- та гіпертензивну (за рівнем ВОТ); стабілізовану та нестабілізовану (за перебігом захворювання); початкову, розвинуту, таку, що далеко зайшла, та термінальну (за ступенем вираження патологічного процесу); уроджену, інфантильну, ювенільну

та глаукому дорослих (за віком пацієнтів) [11].

Первинна глаукома, за якої патологічні процеси спочатку виникають у куті передньої камери, у дренажній системі ока та диску зорового нерва, є початковим етапом патогенезу глаукоми та може не супроводжуватись клінічними симптомами, а отже привертає найбільшу увагу як з точки зору раннього діагностування, так і своєчасного лікування, оскільки розпочате із запізненням або неефективне лікування може призвести до серйозних наслідків. Первинна глаукома зустрічається в трьох основних клінічних формах: відкритокутова, закритокутова, змішана [7, 11, 15].

Частка первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) у структурі захворюваності на глаукому становить понад 80 %. Діагноз первинної відкритокутової глаукоми щорічно вперше ставиться 1 з 1500 людей у віці старше 35 років, тоді як захворюваність осіб старше 60 років становить 3–4 % [16–17].

Лікування первинної відкритокутової глаукоми поділяється на консервативне, лазерне та оперативне, проте починається завжди з місцевого застосування медикаментозних засобів гіпотензивної дії (таблиця) [7, 11, 13, 15, 18].

Хворим на відкритокутову форму первинної глаукоми в першу чергу призначають інстиляції препаратів із групи β-адреноблокаторів, а при необхідності додають з часом α-адреноміметики, холінергічні засоби, інгібітори карбоангідрази. Усі ці препарати знижують продукцію водянистої вологи та сприяють підвищенню її відтоку через трабекулярну сітку, проте останніми роками з'явилися препарати, що підвищують відтік водянистої вологи увеосклеральним шляхом – синтетичні аналоги простагландинів [10, 15, 19].

**Основні лікарські засоби, що застосовуються
для лікування відкритокутової глаукоми**

Найменування	Група	Лікарський засіб
<i>Засоби, що покращують відтік внутрішньоочної рідини</i>		
Холіноміметичні засоби	М-холіноміметики	Пілокарпін
Адрено- та симпатоміметики	α - та β -адреноміметики	Карбахол
Простагландини	Аналоги простагландину $F_{2\alpha}$	Латанопрост Травопрост Тафлупрост
<i>Засоби, що пригнічують продукцію внутрішньоочної рідини</i>		
Адрено- та симпатоміметики	α_2 - адреноміметики	Клонідин, бримонідин
Антиадренергічні засоби	α - та β - адреноблокатори	Проксодолол
	β_1 - та β_2 - адреноблокатори	Тимолол
	β_1 - адреноблокатори	Бетаксол
Антиферменти	Інгібітори карбоангідрази	Бринзоламід Дорзоламід Ацетазоламід
Комбіновані препарати		Фотил Фотил форте (пілокарпін + тимолол) Ксалаком (латанопрост + тимолол) Проксофелін (проксодолол+ клонідин)

Першочерговим завданням офтальмологів, що призначають вищезазначені препарати, є досягнення цільового тиску у хворого з метою стабілізації зорових функцій [10, 19–21].

Принципи призначення схем гіпотензивної терапії при лікуванні глаукоми хоча і не були піддані суттєвим змінам протягом останнього десятиріччя, проте заслуговують на більш пильне вивчення в зв'язку з появою нових фармацевтичних продуктів, оскільки перед практичним лікарем гостро постає проблема вибору лікарського засобу. Таким чином, визначення гіпотензивного засобу, який не тільки знижує середньодобовий показник ВОТ, але й максимально вирівнює криву добових коливань офтальмотонусу, визначає оптимальну тактику місцевої гіпотензивної фармакотерапії глаукоми [22]. Крім цього, прийняття рішення має базуватись на урахуванні побічних ефектів діючих та допоміжних речовин препарату, та, як

наслідок, протипоказів до застосування препарату в певного пацієнта, особливо зважаючи на те, що глаукома потребує тривалого та безперервного лікування [23]. Ураховуючи, що пацієнти переважно є людьми похилого віку, мають супутні патології та застосовують інші лікарські засоби, необхідне також ретельне вивчення можливих взаємодій протиглаукомних препаратів з тими, що призначені пацієнту спеціалістами іншого профілю. Крім того, вартість препарату має суттєвий вплив на прихильність пацієнта до лікування, оскільки можливість оплачувати лікування протягом тривалого періоду часу з дотриманням параметрів інстиляцій є важливим фактором у збереженні зорових функцій [13, 17].

Однією з першочергових та найперспективніших ланок лікування ПВКГ є застосування лікарських засобів, що покращують відтік внутрішньоочної рідини – синтетичних аналогів проста-

гландинів (Латанопрост, Травопрост, Тафлупрост) [10, 22, 24–25]. По-перше, це пов'язано з їхнім значним гіпотензивним ефектом, який досягається при застосуванні препаратів у мінімальних концентраціях, а, отже, зменшує кількість можливих системних побічних реакцій (мігрень, суглобовий та м'язовий біль, задишка, астма) [26]. Застосування препаратів даної групи призводить до такої місцевої побічної реакції, як кон'юнктивальна гіперемія з частотою від 5 % до 68 %. У дослідженнях показано, що пацієнти в 90 % випадків продовжують терапію аналогами простагландинів, незважаючи на гіперемію [27]. Також з боку органа зору застосування простагландинів може спричинити подразнення, відчуття стороннього тіла, свербіж, потемніння та посилення росту вій (зворотний ефект), пігментацію нижньої повіки, епітеліальну кератопатію, зміну кольору райдужки. Алергічні реакції зустрічаються в 1 % випадків [17, 28], та найчастіше їх викликає Латанопрост (16 %), найрідше – Травопрост (3 %) [29].

Проведені порівняльні дослідження ефективності аналогів простагландинів порівняно з β -блокаторами протягом 36 міс спостереження в пацієнтів з ПВКГ показали меншу ефективність останніх щодо зниження ВОТ [30–32]. Переважна більшість пацієнтів, що відмічали респіраторні ускладнення, використовували β -блокатори. На появу гіперемії скаржилися пацієнти, що отримували терапію аналогами простагландинів. Наведені дослідження свідчать про більшу ефективність аналогів простагландинів порівняно з β -блокаторами [31, 33–34]. Однак зазначені групи препаратів мають різну точку прикладання і механізм впливу на рівень ВОТ. β -блокатори порівняно з аналогами простагландинів використовуються менше в зв'язку з їхньою побічною дією у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і захворюваннями бронхолегеневої системи [35].

При порівнянні гіпотезивної дії протягом 12 міс було встановлено, що аналогі простагландинів є більш ефективними в зниженні ВОТ від вихідного рівня, ніж симпатоміметики [36]. Також зазначається, що значно більше

алергічних реакцій відмічали пацієнти, які використовували симпатоміметики порівняно з тими, що отримували аналоги простагландинів.

Натепер β -адреноблокатори (Тимолл, Бетаксолл) застосовуються як препарати першого вибору в лікуванні глауками завдяки зменшенню ними продукції внутрішньоочної рідини. Цей клас представлений великою кількістю препаратів із різною формою випуску та концентрацією [37].

Поява очних крапель β -адреноблокаторів наприкінці 1970-х років була проривом у лікуванні глауками. Механізм їхньої дії пов'язаний з блокадою β -адренорецепторів, унаслідок чого зменшується симпатична стимуляція цилиарного тіла та знижується продукція водянистої вологи [38].

Авторами протягом 6 років спостереження було проведено порівняння ефективності β -блокаторів з відсутністю лікування. У результаті дослідження не було встановлено статистично значущих відмінностей у пацієнтів з прогресуванням змін полів зору. Щодо зниження ВОТ від базового рівня, то було встановлено вищу ефективність β -блокаторів, проте зі значними нез'ясованими статистичними неоднорідностями в результатах наведених досліджень. У групі пацієнтів з неконтрольованим ВОТ більше 30 мм. рт. ст. не було виявлено статистично значущої різниці протягом 10 років спостереження. Також не було встановлено статистично значущої різниці в групі пацієнтів з респіраторними або серцево-судинними ускладненнями [39–42].

Таким чином, протягом останніх 20 років очні краплі β -адреноблокаторів є найпопулярнішими лікарськими засобами в лікуванні глауками, та їх вважають препаратами першого вибору. Проте виявлені пізніше місцеві та системні побічні ефекти внесли сумнів у цю думку.

Місцеві побічні реакції з боку органа зору при застосуванні β -адреноблокаторів зустрічаються відносно рідко. Вони проявляються відчуттям подразнення та печіння, затуманенням зору, транзиторною міопією, відчуттям стороннього тіла, фотофобією, свербінням, а також розвитком макулярного набря-

ку; рідко може спостерігатися зниження чутливості рогівки, що пов'язане з мембраностабілізуючими властивостями β -адреноблокаторів.

Однак системні побічні ефекти є досить розповсюдженими та обмежують застосування препаратів даної групи [43]. Більшість системних ефектів розвивається внаслідок кумуляції певної кількості препарату. Зокрема, загострення астми та хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ), пов'язаних з бронхоспазмом, виникають при застосуванні очних крапель неселективних β -адреноблокаторів, та в меншому ступені виражені в селективного β -адреноблокатора Бетаксолу. Брадикардія – інший можливий побічний ефект застосування β -адреноблокаторів, пов'язаний з їхнім впливом на серцеву провідність; вони також можуть посилювати нічну артеріальну гіпотонію. Більшість неселективних β -адреноблокаторів здатні спричиняти підвищення рівня холестерину в крові, що може призвести до розвитку захворювань коронарних судин. Щодо ЦНС, то β -адреноблокатори при тривалому застосуванні можуть викликати у хворих на глаукому депресію внаслідок блокади передачі нервових імпульсів в ЦНС та зниження концентрації катехоламінів і серотоніну. β -адреноблокатори можуть маскувати симптоми гострої гіпоглікемії, гіпертиреозидизму та тиреотоксикозу. Також ця група препаратів характеризується здатністю викликати тахіфілаксію, що значною мірою знижує їхню ефективність з часом [43–46].

Зниження ризику проявів системних побічних ефектів було досягнуто синтезуванням селективних β_1 -адреноблокаторів, представником яких в офтальмології є Бетаксол, який не впливає на β_2 -адренорецептори і тому може бути застосований у пацієнтів з такими супутніми захворюваннями, як ХОЗЛ та метаболічний синдром. Також Бетаксол унаслідок відсутності місцево-анестезуючої дії не знижує чутливість рогівки при тривалому застосуванні та менш здатний викликати депресію [44]. Слід також зазначити одну з найголовніших переваг даного препарату –

непряму нейропротекторну дію, що є важливим в терапії оптичної нейропатії при глаукомі.

Важливе місце в лікуванні глаукоми займають препарати, що зменшують продукцію внутрішньоочної рідини, зокрема інгібітори карбоангідрази (КА) (Ацетазоламід, Дорзоламід, Бринзоламід). Початок застосування системних КА дається серединою 50-х років ХХ сторіччя [21].

Проведене авторами порівняльне дослідження інгібіторів карбоангідрази з відсутністю лікування не показало статистично значущих відмінностей протягом 5 років спостереження в пацієнтів з ПВКГ, у тому числі з прогресуванням змін полів зору [45].

При вивченні гіпотензивного ефекту інгібіторів карбоангідрази порівняно з β -блокаторами було встановлено, що інгібітори карбоангідрази менш ефективні, ніж β -блокатори у зниженні ВОТ від вихідного рівня протягом спостереження (12–18 міс). Були відсутні статистично значущі відмінності між інгібіторами карбоангідрази і β -блокаторами у хворих з гіперемією протягом 18 міс спостереження [46].

Місцеві побічні ефекти препаратів даної групи проявляються у вигляді відчуття печіння, поколювання та проявах алергії. Проте велика кількість системних побічних ефектів обмежує їхнє застосування. Так, інгібуючи фермент карбоангідразу, вони змінюють рівень електролітів, призводячи до гіпокаліємії, а також порушують кислотно-лужний баланс, спричиняють метаболічний ацидоз. Як наслідок розвиваються системні ефекти з боку ЦНС, шкіри, ендокринної системи, травного тракту, кровотворної та сечовивідної систем [43].

Велика кількість системних побічних ефектів стала передумовою створення місцевих КА для лікування глаукоми, проте вони значно поступаються препаратам системної дії за рівнем гіпотензивного ефекту. Досі не встановлено прямого зв'язку між застосуванням місцевих КА та розвитком побічних реакцій (зокрема, апластичної анемії та синдрому Стівена-Джонсона) [45].

Препаратами багатоспрямованої дії є α_2 -адренергічні стимулятори (Бримонідин, Клонідин), які водночас зменшують продукцію внутрішньоочної рідини та збільшують її відтік. До цієї групи належать Клонідин, Апраклонідин та Бримонідин. За гіпотензивною дією Клонідин наближається до Тимололу. Апраклонідин (0,5–1,0 % розчини) на відміну від Клонідину погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр та майже не впливає на загальний стан хворого. Бримонідин (0,2–0,5 % розчини) також не впливає на ЦНС, артеріальний тиск та серцевий ритм [47].

До групи препаратів, що стимулюють водночас α - та β -адренорецептори, належить адреналін, який характеризується короткочасним зменшенням продукування водянистої вологи та покращанням її відтоку з ока. Високоєфективною гіпотензивною дією при ПВКГ характеризується дипівалат адреналіну, який відноситься до «проліків», що вивільняють адреналін внаслідок біотрансформації в тканинах ока. Усі препарати групи адреналіну, що застосовуються при ПВКГ, можна поєднувати з Пілокарпіном.

У вітчизняних та іноземних наукових джерелах було опубліковано інформацію щодо дослідження ефективності симпатоміметиків порівняно з β -блокаторами у хворих на глаукому. Так, автори зазначають, що не існує статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами препаратів у пацієнтів з прогресуванням змін полів зору та в зниженні ВОТ від вихідного рівня протягом 12 місяців спостереження. Проте дослідники звертають увагу на те, що значно більше алергічних реакцій було зареєстровано в пацієнтів, що використовували симпатоміметики, ніж у тих, хто лікувалися β -блокаторами протягом 12 міс спостереження [48–49].

Побічні ефекти даної групи препаратів є локальними для очей і включають гіперемію ока й алергічні реакції, хоча спостерігаються також реакції з боку центральної нервової системи у вигляді сонливості.

Міотики дедалі рідше використовуються для лікування відкритокутової

глаукоми та офтальмогіпертензії, головним чином, унаслідок поганої переносимості та побічних ефектів цих препаратів, до яких відносяться міоз зіниці, що часто супроводжується болем у надбрівній ділянці, зниження акомодатії та змитість зору. Використовуються міотики майже виключно для лікування закритокутової, змішаної та деяких вторинних глауком.

Пілокарпін є препаратом для лікування глаукоми, що застосовується понад 140 років. Механізм дії полягає в покращанні відтоку вологи за рахунок стимуляції циліарного м'яза та наступного натягу трабекули. Проте, незважаючи на свою ефективність, Пілокарпін має суттєві побічні реакції: міоз, іммобілізація райдужки, іридоцикліт. Тривале скорочення циліарного м'яза призводить до напруження акомодатії, виникнення головного болю та болю в надбрівній ділянці. На тлі застосування міотиків підвищується проникність гематофтальмічного бар'єра. Унаслідок М-холіноміметичних властивостей Пілокарпін може спричиняти бронхоспазм, діарею та спастичні болі в кишківнику за рахунок підвищення тонуусу та скоротливої активності м'язів [50].

Проведені клінічні дослідження не показали значущих відмінностей між міотиками та β -блокаторами щодо зниження ВОТ від вихідного рівня протягом 17–24 міс спостереження. Тому використання міотиків є доцільним і виправданим лише при закритокутової глаукомі, у інших випадках їхнє застосування недоцільне [51–52].

Більшість дослідників схиляються до думки, що при лікуванні хворих на глаукому необхідно покращувати кровопостачання ока. Такі властивості мають як монопрепарати (нейропротекторна терапія), так і антиглаукомні очні краплі, які є комбінаціями речовин з різними механізмами дії, але при взаємодії спостерігається адитивний ефект [19].

Так, для підвищення ефективності медикаментозного лікування та покращання якості життя пацієнтів було розроблено препарати, найбільшого розповсюдження серед яких набули

комбінації, однією зі складових яких є β-адреноблокатори, зокрема, тимололу малеат [37].

Важливе місце серед зазначених комбінацій посідають поєднання β-адреноблокатора та інгібітора карбоангідрази через виражену гіпотензивну активність [29, 53–55]. На сучасному фармацевтичному ринку представником даної групи є Косопт (MSD, США), який знижує офтальмотонус приблизно на 30 % від базового, а максимальне зниження ВОТ сягає 43 % [56]. Ефект розпочинається через 1 год після одноразової інстиляції, досягає максимуму через 4–6 год та триває до 24 год [57]. При вивченні гіпотензивної активності Косопта порівняно з окремим застосуванням його компонентів в одному з досліджень було зареєстровано співставиме зниження рівня ВОТ. В іншому випадку було встановлено, що Косопт додатково знизив рівень ВОТ на 1,5 мм рт. ст. [58]. За даними авторів, статистично значиме посилення гіпотензивного ефекту відмічалось у 83 % випадків усіх призначень препарату з метою зниження офтальмотонусу в пацієнтів з високим вихідним рівнем ВОТ [59]. Також встановлено, що призначення комбінації Косопту з Латанопростом (Ксалатан, Пфайзер, США) призводить до зниження ВОТ як у пацієнтів, що не приймали до цього жодних протиглаукомних препаратів, так і в тих, хто вже застосовували Тимолол або Ксалатан [60]. У роботах, присвячених вивченню ефективності Косопта порівняно з монотерапією препаратами простагландинів встановлено, що Косопт краще знижує рівень ВОТ. При цьому автори не знайшли достовірної різниці в отриманих результатах, у тому числі в пацієнтів з прогресуванням змін полів зору за критерієм зниження ВОТ від вихідного рівня протягом 6 міс спостереження, а також за кінцевими параметрами офтальмотонусу в пацієнтів, які отримували Косопт та Біматопрост [59, 61]. До того ж, простагландини викликають гіперемію частіше, ніж фіксована комбінація інгібітора карбоангідрази з β-блокаторами протягом 6 міс [62].

Поєднання інгібіторів карбоангідрази з β-блокаторами є менш ефективни-

ми, ніж аналоги простагландинів у хворих з прийнятним ВОТ (менше 21 мм рт. ст.) протягом 24 міс подальших спостережень. Не було встановлено статистично значущих відмінностей між окремими поєднаннями інгібіторів карбоангідрази з β-блокаторами та монотерапією аналогами простагландинів у зниженні ВОТ від вихідного рівня протягом 6 міс спостережень у пацієнтів з прогресуванням змін полів зору [63–64].

Вивчення впливу комбінації Дорзоламід у 2 % з Тимололом 0,5 % на рівень ВОТ та ретробульбарну гемодинаміку протягом 4 років у пацієнтів з глаукомою, які раніше отримували монотерапію Тимололом, показало позитивні зміни важливих показників (додаткове зниження ВОТ, зміну індексу резистентності в *a. ophthalmica*, ЦАС та короткій задній циліарній артерії) при додатковому призначенні Дорзоламід у [65]. Проте зазначається, що базові показники світлочутливості сітківки в групі Дорзоламід у з Тимололом були гіршими порівняно з контрольною групою.

На думку багатьох науковців, найнеобхіднішою є фіксована комбінація β-адреноблокатора з препаратами простагландинового ряду, що пояснюється високою гіпотензивною ефективністю [57]. Сьогодні на світовому фармацевтичному ринку представлені такі препарати, як Ксалаком (Пфайзер, США); Дуотрав (Алкон, США); Ганфорт (Аллерган, США) [19, 37].

Так, встановлено, що Ксалаком був дещо ефективнішим порівняно з Косоптом при вимірюванні ВОТ протягом 90 діб спостереження, хоча статистично значущої різниці зафіксовано не було [66–67]. При цьому Косопт достовірно збільшив об'єм кровонаповнення та систолічний об'єм у центральній та задній циліарній артерії на відміну від Ксалакома [60].

У дослідженнях, спрямованих на виявлення відмінностей між застосуванням фіксованих комбінацій аналогів простагландинів з β-блокаторами і монотерапією аналогами простагландинів у зниженні ВОТ від вихідного рівня, не було встановлено статистично значущої різниці протягом 6 міс спо-

стереження серед хворих з прийнятним ВОТ (менше 18 мм рт. ст.), а також у тих, у кого спостерігали респіраторні та серцево-судинні ускладнення, або гіперемію [53, 57].

Окремі поєднання аналогів простагландинів з β -блокаторами є більш ефективними, ніж β -блокатори окремо в більшості пацієнтів, які досягають ВОТ, нижчого за 17 мм рт. ст., протягом 6 місяців спостереження. Проте не було встановлено статистично достовірних відмінностей зміни ВОТ від вихідного рівня серед пацієнтів з прогресуванням змін полів зору. Значно більше пацієнтів, що використовують фіксовані поєднання аналогів простагландинів з β -блокаторами, відмічають гіперемію [57, 68].

Також на фармацевтичному ринку комбінованих протиглаукомних препаратів представлено групу симпатоміметиків у поєднанні з β -адреноблокаторами [58, 69–70]. Дослідження їхньої ефективності порівняно з монотерапією β -блокаторами не показали статистично значимих результатів щодо зміни ВОТ від вихідного рівня, вираженого у вигляді абсолютного значення зі стандартним відхиленням у пацієнтів з прогресуванням змін полів зору. Проте було встановлено, що досліджувані фіксовані комбінації є більш ефективними в пацієнтів з прийнятним ВОТ (нижче 17.5 мм рт. ст.), хоча в значно більшій кількості людей викликають алергічні реакції та гіперемію [59, 61, 67, 69, 71–74].

Таким чином, для фармакотерапії глаукоми наявний широкий асортимент лікарських засобів (як однокомпонентних, так і комбінованих), що забезпечує можливість проведення декількох напрямів лікування.

Основною метою призначення адекватної, у тому числі комбінованої, терапії з застосуванням сучасних лікарських засобів є зниження їхньої концентрації при мінімальній кількості побічних ефектів та частоти застосування за умов збереження максимальної ефективності.

Застосування політики інформованості пацієнта спрямоване на отримання ним даних про можливі побічні ефекти терапії, оволодіння навичками виконання інстиляцій, у тому числі знання про час та частоту застосування ліків, тривалість дії призначених препаратів, ступінь зниження ВОТ, а також необхідність своєчасного та регулярного динамічного обстеження з метою безперервного моніторингу зорових функцій.

Лікування первинної відкритокутової глаукоми – це важлива медична, фармацевтична та соціально-економічна проблема, вирішення якої потребує налагодження взаємодії різних ланок медичної допомоги для більш якісного лікування пацієнтів і зниження рівня інвалідизації; а переконання пацієнта у необхідності виконання призначень та здатність зробити його партнером у лікуванні – важке завдання, від виконання якого залежатиме ефективність фармакотерапії.

Беручи до уваги різноманіття асортименту протиглаукомних лікарських засобів на сучасному фармацевтичному ринку, з метою найоптимальнішого використання коштів системи охорони здоров'я актуальним та перспективним напрямом досліджень є проведення фармакоеконімічної оцінки лікування глаукоми.

1. Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally / S. Kingman // Bull World Health Organ. – 2004. – № 82 (11). – P. 887–888.
2. Еричев В. П. Качество жизни больного глаукомой – право выбора / В. П. Еричев, Дж. Н. Ловпаче // Сб. научн. стат. Всеросийск. научн.– практ. конф. – М., 2004. – С. 403–406.
3. Glaucoma. Basic and clinical course. – American Academy of Ophthalmology, 2005. – 242 p.
4. Damji K. F. Shields' Textbook of Glaucoma / Damji K. F., Freedman S., Moroi S. E. – [6-th ed.]. – Lippincott Williams & Wilkins, 2010. – 656 p.
5. Дуглас Дж. Р. Глаукома / Дж. Р. Дуглас. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 472 с.
6. Золотарев А. В. Роль трабекулярной сети в осуществлении увеосклерального оттока / Золотарев А. В., Карлова Е. В., Николаева Г. А. // Клиническая офтальмология. – 2006. – Т. 7, № 2. – С. 67–70.
7. Национальное руководство по глаукоме (путеводитель) для поликлинических врачей / [Егоров Е. А., Астахов Ю. С., Шуко А. Г.]. – [1-е изд.]. – М., 2008. – 216 с.
8. Волков В. В. Глаукома открытоугольная / В. В. Волков. – М.: МИА, 2008. – 352 с.

9. Куроедов А. В. Глаукома: теории, тенденции, технологии / А. В. Куроедов, В. В. Городничий // Военно-медицинский журнал.– 2007.– № 2.– С. 84–86.
10. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: рук. для практикующих врачей / Е. А. Егоров, В. Н. Алексеев, Ю. С. Астахов [и др.]; под общ. ред. Е. А. Егорова.– М.: Литтерра, 2004.– 954 с.
11. Нестеров А. П. Глаукома / Нестеров А. П.– М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008.– 360 с.
12. Caprioli J. Intraocular pressure fluctuation: an independent risk factor / Caprioli J.– Elsevier, 2007.– 197 p.
13. Edgar D. F. Glaucoma identification and co-management / D. F. Edgar, A. R. Rudnicka.– Elsevier, 2007.– 197 p.
14. Листопадова Н. А. Глаукомная нейропатия зрительного нерва: ранняя и дифференциальная диагностика, особенности клиники и лечения: автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук: спец. 14.00.08 «Глазные болезни» / Н. А. Листопадова.– М., 2000.– 54 с.
15. Terminology and guidelines for glaucoma.– European Glaucoma Society, 2008.– 184 p.
16. Thomas R. Glaucoma management in developing countries: medical, laser, and surgical options for glaucoma management in countries with limited resources / R. Thomas, G. C. Sekhar, R. S. Kumar // Curr Opin Ophthalmol.– 2004.– № 15(2).– P. 127–131.
17. Higginbotham E. J. Clinical Guide to Glaucoma management / E. J. Higginbotham, D. A. Lee.– Oxford: Butterworth-Heinemann, 2004.– 624 p.
18. Shaaravy T. Glaucoma Therapy. Current Issues and Controversies / T. Shaaravy, J. Flammer.– London and New York: CRC Press, 2003.– 336 p.
19. Егоров Е. А. Офтальмофармакология / Егоров Е. А., Астахов Ю. С., Ставицкая Т. В.– М.: Изд. Дом «Геотар-Мед», 2004.– 469 с.
20. Нестеров А. П. Глаукома – дискуссионные проблемы. Доклад на конференции «Актуальные проблемы глаукомы» / Нестеров А. П. // РМЖ.– 2004.– Т. 5, № 2.– С. 49–51.
21. Фламмер Дж. Глаукома / Фламмер Дж.– М.: МЕДпресс-информ, 2008.– 448 с.
22. IOP-lowering effects of glaucoma drugs: summary of a recent meta-analysis / R. Valk, C. Webers, J. Schouten [et al.] // Arch Ophthalmol.– 2005.– № 123.– P. 929–932.
23. Егоров Е. А. Нежелательные явления гипотензивной терапии глаукомы / Егоров Е. А. // Клиническая офтальмология.– 2007.– Т. 8, № 4.– С. 144–147.
24. Еричев В. П. Основные направления гипотензивного лечения больных первичной глаукомой / Еричев В. П. // Рус. офтальмол. журн.– 2000.– Т. 1.– С. 18–21.
25. Long term affect of latanoprost on intraocular pressure in normal tension glaucoma / [Ang A., Reddy M. A., Shepstone L., Broadway D. C.]. // Br. J. Ophthalmol.– 2004.– V. 88.– P. 630–634.
26. Schumer R. A. Putative side effects of prostaglandin analogs / R. A. Schumer, C. B. Camras, A. K. Mandahl // Surv Ophthalmol.– 2002.– № 47.– P. 219.
27. Conjunctival Hyperemia in Healthy Subjects After Short-term Dosing With Latanoprost, Bimatoprost, and Travoprost / [Stewart W. C., Kolker A. E., Stewart J. A. et al.]. // American Journal of Ophthalmology.– 2003.– № 135 (3).– P. 314–320.
28. European Glaucoma Society – Terminology & Guidelines for Glaucoma (European Guidelines) / Glaucoma Society.– [2nd ed.].– Savona, Italy: Editrice DOGMA, 2003.– № 3.– P. 3–26.
29. Comparative efficacy and safety of fixed combinations of Travoprost 0,004 % / Timolol 0,5 % and Latanoprost 0,005 % / Timolol 0,5 % in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertention: a 1-year study / J. M. Martines de la Casa, H. Weiland, D. Wells, K. Sullivan // Book of abstracts World Glaucoma Congress.– Vienna, 2005.– P. 161.
30. A 6-month assessment of bimatoprost 0,03 % vs timolol maleate 0,5 %: hypotensive efficacy, macular thickness and flare in ocular-hypertensive and glaucoma patients / [E. Martin, J. M. Martinez de la Casa, J. Garcia-Feijoo et al.] // Eye.– 2007.– № 21 (2).– P. 164–168.
31. A three-year prospective, randomized and open comparison between latanoprost and timolol in Japanese normal-tension glaucoma patients / G. Tomita, M. Araie, Y. Kitazawa, S. Tsukahara // Eye.– 2004.– № 18(10).– P. 984–989.
32. Comparison of the effects of bimatoprost and timolol on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in patients with primary open-angle glaucoma: A prospective, open-label, randomized, two-arm, parallel-group study / M. Vetrugno, N. Cardascia, F. Cantatore, C. Sborgia // Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental.– 2004.– № 65 (6).– P. 444–454.
33. Crossover comparison of timolol and latanoprost in chronic primary angle-closure glaucoma / R. Sihota, R. Saxena, H. C. Agarwal, V. Gulati // Arch Ophthalmol.– 2004.– № 122 (2).– P. 185–189.
34. Comparison of the diurnal ocular hypotensive efficacy of travoprost and latanoprost over a 44-hour period in patients with elevated intraocular pressure / [Dubiner H. B., Sircy M. D., Landry T. et al.]. // Clinical Therapeutics.– 2004.– V. 26.– № 1.– P. 84–91.
35. Intraocular Pressure-lowering Effect and Safety of Travoprost 0.004 % and Latanoprost 0.005 % for the Treatment of Chronic Angle Closure Glaucoma / [Paul T. K. Chew, Prin Rojana Pongpun, Ataya Euswas et al.]. // Asian Journal of Ophthalmology.– 2006.– V. 8, № 1.– P. 13–19.

36. *Camras C. B.* United States Latanoprost-Brimonidine Study Group. Latanoprost or brimonidine as treatment for elevated intraocular pressure: multicenter trial in the United States / C. B. Camras, W. P. Sheu // *Journal of Glaucoma.*– 2005. – V.14 (2).– P. 161–167.
37. Компендиум on-line.– [Электронний ресурс].– Режим доступу: <http://compendium.com.ua>.
38. A 7 year prospective comparative study of three topical beta blockers in the management of primary open angle glaucoma / [Watson P. G., Bamett M. F., Parker V., Haybittle J.]. // *Br J Ophthalmol.*– 2001.– № 85 (8).– P. 962–968.
39. Results of the betaxolol versus placebo treatment trial in ocular hypertension / D. Kamal, D. Garway-Heath, S. Ruben [et al.] // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*– 2003.– № 241 (3).– P. 196–203.
40. A persistency and economic analysis of latanoprost, bimatoprost, or beta-blockers in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension / D. G. Day, P. N. Schacknow, E. D. Sharpe [et al.]. // *Journal of Ocular Pharmacology & Therapeutics.*– 2004.– № 20 (5).– P. 383–392.
41. *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 / M. G. Bucci // *Italian Latanoprost Study Group. Journal of Glaucoma.*– 1999.– № 8 (1).– P. 24–30.
42. *Alm A.* Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005 % latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol / A. Alm, J. Stjernschantz // *Scandinavian Latanoprost Study Group. Ophthalmology.*– 1995.– № 102 (12).– P. 1743–1752.
43. *Gerber S. L.* Systemic side effects & interactions of glaucoma medications / S. L. Gerber, L. B. Cantor // *Clinical Guide to Glaucoma management.*– Oxford: Butterworth & Heinemann Elsevier Inc., 2004.– № 8.– P. 123–145.
44. *Ставицкая Т. В.* Сравнение возможности применения бета-адреноблокаторов для нейропротекторной терапии глаукомы / Ставицкая Т. В., Егоров Е. А., Сугоняева О. Ю. // *Клиническая офтальмология.*– 2004.– № 5 (2).– С. 59–60.
45. Results of the European Glaucoma Prevention Study / Miglior S., Zeyen T., Pfeiffer N. [et al.]. // *Ophthalmology.*– 2005.– № 112 (3).– P. 366–375.
46. *March W. F.* The long-term safety and efficacy of brinzolamide 1.0 % (azopt) in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension / W. F. March, K. I. Ochsner // *The Brinzolamide Long-Term Therapy Study Group. American Journal of Ophthalmology.*– 2000.– № 129 (2).– P. 136–143.
47. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. A controlled, randomized, multicenter clinical trial / Schuman J. S., Horwitz B., Choplin N. T. [et al.]. // *Chronic Brimonidine Study Group. Archives of Ophthalmology.*– 1997.– № 115 (7).– P. 847–852.
48. *Le Pen C.* Cost-effectiveness and cost-utility analysis of travoprost versus latanoprost and timolol in the treatment of advanced glaucoma in five European countries: Austria, France, Germany, The Netherlands and the United Kingdom / Le Pen C., Ligier M., Berdeaux G. // *Journal of Medical Economics.*– 2005.– № 8.– P. 67–84.
49. *Tsai J. C.* Comparison of the effects of brimonidine 0.2 % and timolol 0.5 % on retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients: A prospective, unmasked study / J. C. Tsai, H. W. Chang // *Journal of Ocular Pharmacology & Therapeutics.*– 2005.– № 21 (6).– P. 475–482.
50. *Drance S. M.* A comparison of the effects of betaxolol, timolol, and pilocarpine on visual function in patients with open-angle glaucoma / Drance S. M. // *Journal of Glaucoma.*– 1998.– № 7 (4).– P. 475–482.
51. *Agarwal H. C.* Effect of changing from concomitant timolol pilocarpine to bimatoprost monotherapy on ocular blood flow and IOP in primary chronic angle closure glaucoma / Agarwal H. C., Gupta V., Sihota R. // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*– 2003.– № 19 (2).– P. 105–112.
52. *Gandolfi S. A.* Effect of brimonidine on intraocular pressure in normal tension glaucoma: a short term clinical trial / Gandolfi S. A., Cimino L., Mora P. // *Eur. J. Ophthalmol.*– 2003.– V. 13, № 7.– P. 611–615.
53. Administration of the fixed combination of Latanoprost 0,005 % and Timolol 0,5 % in patients with over 30 mm Hg IOP / Y. B. Ozkurt, S. Kurna, T. Sengor, T. Evciman // *Book of abstracts 6th Glaucoma symposium.*– Athens, 2007.– P. 128.
54. *Martines A.* A four week prospective, randomized, evaluator-masked study of Latanoprost/Timolol compared to Bimatoprost/Timolol fixed combinations in patients with POAG / A. Martines, M. A. Sanchez // *Book of abstracts 6th Glaucoma symposium.*– Athens, 2007.– P. 127.
55. Bimatoprost/Timolol fixed combination: one-year double-masked, randomized parallel comparison to its individual components in patients with glaucoma or ocular hypertension / Brandt D., Gross R., Sahl K. [et al.] // *Book of abstracts World Glaucoma Congress.*– Singapore, 2007.– P. 174.
56. *Nixon D.* Randomized, parallel comparison of the efficacy and tolerability of twice-daily Combigan vs Cosopt fixed-combination therapies in patients with glaucoma or ocular hypertension / Nixon D. // *Book of abstracts World Glaucoma Congress.*– Singapore, 2007.– P. 171.
57. *Larsson L. I.* A 12-week, randomized, double-masked multicenter study of the fixed-combination Latanoprost and Timolol in the evening vs. the individual components / L. I. Larsson, M. Diestelhorst // *Book of abstracts World Glaucoma Congress.*– Vienna, 2005.– P. 162.
58. *Bacharach J.* Comparison of efficacy of the fixed-combination timolol/dorzolamide versus concomitant administration of timolol and dorzolamide / Bacharach J., Delgado M. F., Iwach A. G. // *Ocul. Pharm. Ther.*– 2003.– V. 19.– P. 93–96.

59. *Ozturk F.* Comparison of the ocular hypotensive effects of bimatoprost and imololdorzolamide combination in patients with elevated intraocular pressure: a 6-month study / Ozturk F., Ermis S. S., Inan U. U. // *Acta Ophthalmol. Scand.*– 2007.– V. 85.– P. 80–83.
60. *Kazakova D. D.* Efficacy of Dordolamide 2 % Timolol 0,5 % combination (Cosopt) versus Latanoprost 0,005 % (Xalatan) in the treatment of POAG patients / Kazakova D. D. // *Book of abstracts 6th Glaucoma symposium.*– Athens, 2007.– P. 130.
61. *Martinez A.* Intraocular pressure lowering effect of dorzolamide/timolol fixed combination in patients with glaucoma who were unresponsive to prostaglandin analogs/prostamides / A. Martinez, M. Sanchez // *Cur. Med. Res. Opin.*– 2007.– V. 23.– P. 595–600.
62. Medical interventions for primary open angle glaucoma and ocular hypertension / Vass C., Findl O., Sycha T. [et al.]. // *Cochrane Database of Systematic Reviews.*– 2004.– Issue 3: CD003167.
63. Latanoprost vs combined therapy with timolol plus dorzolamide in open-angle glaucoma: A 24-month study / Polo V., Larrosa J. M., Ferreras A., Honrubia F. M. // *Annals of Ophthalmology.*– 2005.– № 37 (1).– P. 33–36.
64. Efficacy of the latanoprost versus timolol/dorzolamide combination therapy in patients with primary open angle glaucoma / Rismanchian A, Eslami F, Moeini H. [et al.] // *Saudi Med J.*– 2008.– V. 29 (3).– P. 384–7.
65. *Pajic B.* A comparison of the fixed combination of Dorzolamide and Timolol with the fixed combination of Latanoprost and Timolol in patients with elevated intraocular pressure. A 3 year follow-up, non-randomized study / B. Pajic, B. Pajic-Eggspuehler // *Book of abstracts World Glaucoma Congress.*– Vienna, 2005.– P. 158.
66. Efficacy and safety of the fixed combination latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure / Shin D. H., Feldman R. M., Sheu W. P. [et al.] // *Ophthalmology.*– 2004.– V. 111.– P. 276–282.
67. A comparative analysis of the effects of the fixed combination of timolol and dorzolamide versus latanoprost plus timolol on ocular hemodynamics and visual function in patients with primary open-angle glaucoma / Siesky B., Harris A., Sines D. [et al.] // *J. Ocul. Pharm. Ther.*– 2006.– V. 22.– P. 353–362.
68. Evaluation of travoprost as adjunctive therapy in patients with uncontrolled intraocular pressure while using timolol 0.5 % 8 / Orengo-Nania S., Landry T., Von Tress M. [et al.] // *American Journal of Ophthalmology.*– 2001.– № 132 (6).– P. 860–868.
69. Efficacy and tolerability of the dorzolamide 2 %/timolol 0.5 % combination (COSOPT) versus latanoprost 0.005 % (XALATAN) in the treatment of ocular hypertension or glaucoma: results from two randomized clinical trials / Fechtner R. D., Airaksinen P. J., Getson A. J. [et al.] // *Acta Ophthalmol. Scand.*– 2004.– V. 82.– P. 42–48.
70. Timolol/dorzolamide combination therapy as initial treatment for intraocular pressure over 30 mm hg / Henderer J. D., Wilson R. P., Moster M. R. [et al.]. // *J. Glaucoma.*– 2005.– V. 14.– P. 267–270.
71. Comparison of the 24-hour intraocular pressure-lowering effects of latanoprost and dorzolamide/timolol fixed combination after 2 and 6 months of treatment ophthalmology / Konstas A. G. P., Kozobolis V. P., Tsironi S. [et al.] // *Ophthalmology.*– 2008.– V. 115.– P. 99–103.
72. *Martinez A.* A comparison of the effects of 0.005 % latanoprost and fixed combination dorzolamide/timolol on retrobulbar haemodynamics in previously untreated glaucoma patients / A. Martinez, M. Sanchez // *Cur. Med. Res. Opin.*– 2006.– V. 22.– P. 67–73.
73. *Martinez A.* Effects of dorzolamide 2 % added to timolol maleate 0,5 % on intraocular pressure, retrobulbar blood flow, and the progression of visual field damage in patients with primary open-angle glaucoma: a single-center, 4-year, open-label study / A. Martinez, M. Sanchez // *Clin. Ther.*– 2008.– V. 30.– P. 1120–1134.
74. *Pajic B.* Experience with Cosopt, the fixed combination of timolol and dorzolamide, gained in Swiss ophthalmologists offices / Pajic B. // *Cur. Med. Res. Opin.*– 2003.– V. 19.– P. 95–101.

Е. В. Кривовяз

Фармакотерапия глаукомы: современное состояние проблемы

Вопрос фармакотерапии глаукомы заслуживает все более внимательного изучения в связи с появлением новых фармацевтических препаратов, поскольку перед врачами остро возникает проблема выбора лекарственного средства. В обзоре обобщены и систематизированы данные литературы в вопросе назначения схем гипотензивной терапии при лечении глаукомы и выбора гипотензивного средства, не только снижающего среднесуточный показатель внутриглазного давления, но и максимально выравнивающего кривую суточных колебаний офтальмотонуса. Кроме того, принятие решения должно основываться на учете побочных эффектов действующих и вспомогательных веществ, противопоказаний к применению препарата у определенного пациента, особенно, принимая во внимание то, что глаукома требует длительного и непрерывного лечения, а пациенты являются преимущественно людьми пожилого возраста.

Ключевые слова: глаукома, фармакотерапия

O. V. Kryvoviaz

Glaucoma pharmacotherapy: status update of the problem

The issue of glaucoma pharmacotherapy deserves more careful study since practicing physicians experience challenging problem of drug choice as scientists create new pharmaceutical products. This review presents a summary of publications data which could help us to decide between antihypertensive therapeutic regimens for treatment of glaucoma and to identify hypotensive agents not only reducing the average intraocular pressure, but also flattening the curve of daily fluctuations of intraocular tension, thus making possible to find the optimal approach to local antihypertensive therapy of glaucoma. The decision making should also involve assessment of side effects of active substances and excipients, and therefore, contraindications in some patients, especially given the fact that glaucoma requires long and continuous treatment. Most patients are elderly individuals with comorbidities that use concomitant drugs, therefore, possible interactions of antiglaucoma drugs with those prescribed by other medical specialists, should be closely scrutinized. The cost of drugs exerts a significant influence on patient adherence to treatment, since the ability to pay for continuous treatment as well as maintaining the instillation parameters is an important factor for preserving visual functions. It was found that patients with primary open-angle glaucoma were mostly prescribed β -blockers instillation, supplemented in case of necessity with α -agonists, holinergetics, and carbonic anhydrase inhibitors. These drugs reduce the production of aqueous humor and improve its discharge through the trabecular meshwork. Perhaps, a number of drugs that stimulate uveoskleral outflow of aqueous humor have appeared in recent years. These drugs are synthetic analogues of prostaglandins that are widely used nowadays.

Key words: glaucoma, pharmacotherapy

Надійшла: 16.10.2013 р.

Контактна особа: Кривов'яз Олена Вікторівна, кандидат фармацевтичних наук, кафедра фармації, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, буд. 56, вул. Пирогова, м. Вінниця, 21018. Електронна пошта: SK16124@rambler.ru