

# Оцінка якості життя пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою та шляхи раціональної фармакотерапії при цій патології

**О.В. Макаренко<sup>1</sup>**, д.мед.н., професор,

**О.В. Кривов'яз<sup>2</sup>**, к.фарм.н., доцент,

**С.О. Кривов'яз<sup>3</sup>**, к.мед.н., доцент,

<sup>1</sup> кафедра соціальної медицини, організації та управління охороною здоров'я ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

<sup>2</sup> кафедра фармації Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова,

<sup>3</sup> кафедра очних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

**З**а визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), **раціональне застосування лікарських засобів (ЛЗ)** – це їх призначення протягом адекватного періоду часу відповідно до клінічної необхідності в дозах, які визначаються індивідуальними потребами з найменшими витратами для самого пацієнта і суспільства. Забезпечення доступності лікарських препаратів для населення є основним напрямом стратегії фармацевтичної промисловості, яка є складовою частиною сучасної концепції охорони здоров'я в Україні.

Поняття **доступність лікарських засобів** спеціалістами-експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я розглядається в таких основних аспектах:

- фізична доступність (пропозиції споживачам якісних, ефективних та безпечних ЛЗ) – власне виробництво, імпорт та система реалізації (насамперед через аптечну мережу);
- економічна доступність, яка включає, з одного боку, систему державного фінансування шляхом компенсації хворим, з другого, – систему формування попиту на ЛЗ [1].

Фізична доступність ЛЗ характеризується якістю, ефективністю й безпекою ЛЗ та регулюється на державному рівні шляхом кваліфікаційного підходу до реєстрації ЛЗ. Економічна доступність ЛЗ визначається, насамперед, політикою держави в галузі ціноутворення, а також формування переліку ЛЗ та медичних технологій, які необхідні для терапії визначеної нозології. Особливої актуальності економічна доступність ЛЗ набуває для

категорії «затратних» та хронічних захворювань, зокрема глаукоми.

Терміном **глаукома** позначають групу офтальмологічних захворювань, котрі характеризуються постійним чи періодичним підвищенням внутрішньоочного тиску (ВОТ), яке зумовлене порушенням відтоку водянистої вологи з передньої камери ока. Наслідком постійно підвищеного тиску є поступовий розвиток характерних для цього захворювання розладів зорових функцій та глаукомної оптичної невротії, які можуть призвести до повної незворотної втрати зору [2].

Натепер у світі нараховується майже 12,5 мільйонів людей, які втратили зір внаслідок глаукоми. Загальна кількість пацієнтів з цим захворюванням становить 66 мільйонів. Зростання поширеності первинної глаукоми характерне для світу в цілому, не є винятком і Україна: за 10-літній період поширеність глаукоми зросла на 57%. Зокрема, у Вінницькій області у 2015 р. зазначена патологія діагностувалася на рівні 67,4 випадки на 10 тис. населення. При цьому у 2012 та 2015 рр. цей показник був ще вищим – 79,7 та 82,0 на 10 тис. населення відповідно. Таким чином, поширеність глаукоми в популяції Вінницької області за 3 роки зросла на 22,4% і сягає 82,0 на 10 тис. населення, тоді як показник по Україні загалом становить 56,9.

Динаміка захворюваності на глаукому в Україні теж характеризується тенденцією до прогресування (протягом останніх 10 років – зростання на 33%). У 2014 році в Україні було зареєстровано понад 220 тисяч хворих на глаукому, вперше виявлених випадків – понад 23,5 тисячі, диспансерна

група становила 197,27 тисяч осіб (52,2 на 10 тис. населення) [3].

Найбільш тяжким клінічним проявом глаукоми є зниження зору аж до його повної втрати. Так, за даними ВООЗ, показник розвитку сліпоти внаслідок глаукоми становить 12% від усіх пацієнтів [4]. Своєю чергою часткова чи повна втрата зору призводить до суттєвого зростання витрат на його відновлення, зумовлених необхідністю адаптації цього контингенту пацієнтів, зниженням продуктивності праці, якості життя людини та іншими чинниками. Отже, актуальність фармакоеконімічної оцінки фармакотерапії первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) зумовлена соціальними (якість життя), клінічними (ефективність лікування) та епідеміологічними характеристиками захворювання [1].

Першочерговим завданням медицини є збереження життя людини. При цьому значна увага також приділяється поліпшенню якості життя (ЯЖ). Лікарі загальної практики, психіатри, офтальмологи та отоларингологи, пластичні хірурги, лікарі реабілітаційної медицини та інші спеціалісти витрачають багато сил та часу на поліпшення саме якості людського життя (фізичних, психологічних і соціальних функцій людини). Останніми десятиріччями суттєво зростає зацікавленість спеціалістів медицини та фармації поглибленим вивченням питань ЯЖ, оскільки наявні методи оцінки ефективності терапевтичних втручань, як правило, відображають лише біологічний підхід без урахування інших сфер життя людини [5].

**Якість життя – це інтегральна характеристика фізичного, психічного, соціального, економічного та емоційного стану пацієнта, яка оцінюється виходячи з його суб'єктивного сприйняття. У концепції ЯЖ пацієнта беруть до уваги різні аспекти сфери життя – як ті, що безпосередньо пов'язані зі здоров'ям, так і ті, що залежать від нього опосередковано.**

Підвищення ЯЖ пацієнта може бути основною або додатковою метою лікування. Так, при певних офтальмологічних патологіях (зокрема ПВКГ) поліпшення ЯЖ є основною метою лікування, оскільки власне ПВКГ не призводить до скорочення тривалості життя. Останніми роками виділено ряд характеристик поняття ЯЖ:

- багатовимірність;
- змінність у часі;
- участь хворого в оцінці власного стану.

**Багатовимірність** визначає ЯЖ як мультифакторну характеристику основних сфер життя людини: фізичної, психічної, соціальної. Кожен із ком-

понентів, своєю чергою, включає низку складових, наприклад:

- фізичний – симптоми захворювання, можливість виконання фізичної роботи, здатність до самообслуговування;
- психологічний – тривогу, депресію, агресивну поведінку;
- соціальний – соціальну підтримку, роботу, громадські зв'язки тощо.

Таким чином, всебічна оцінка ЯЖ дає змогу диференційовано визначити вплив хвороби і методу лікування на стан хворого з урахуванням як пов'язаних, так і не пов'язаних із захворюванням факторів, а також визначити частку кожного складника у змінах ЯЖ [6].

**Змінність у часі.** Оцінка ЯЖ важлива не лише для визначення стану пацієнта у певний момент. Показники якості життя, як і симптоми захворювання, змінюються з часом залежно від стану хворого, що дає можливість здійснити *моніторинг проведеного лікування* і, у разі необхідності, провести *корекцію лікування* залежно від отриманих результатів. Поліпшення прогнозу у випадку терапії ПВКГ є основною метою лікування. Тому оптимальним вважається лікування, яке максимально підвищує ЯЖ пацієнта. Так, багато методів терапії, в тому числі хворих на ПВКГ, несуттєво впливають на прогноз (зокрема тривалість життя), однак можуть істотно поліпшити ЯЖ, зменшуючи прояви захворювання, знижуючи частоту ускладнень і госпіталізацій тощо.

**Безпосередня участь хворого в оцінці його стану** надає виняткову можливість поряд з традиційним медичним висновком, зробленим лікарем, врахувати думку самого хворого. Це дає змогу отримати адекватну інформацію про ступінь його задоволення різними аспектами життя, пов'язаними безпосередньо з симптомами захворювання і його психологічними, соціальними та іншими складовими, і скласти максимально повну й об'єктивну картину хвороби та її наслідків.

До основних *напрямів досліджень ЯЖ* пацієнтів належать:

- стандартизація методів лікування;
- експертиза нових методів лікування та лікарських засобів;
- розробка прогностичних моделей перебігу захворювань;
- оцінка ефективності реабілітаційних заходів;
- розробка підходів до паліативної терапії;
- моніторинг індивідуального стану хворого;
- визначення рівня довіри та прихильності хворого до призначеного лікування;
- економічне обґрунтування методів лікування (аналіз співвідношення витрат і ефективності медичної допомоги).

Оцінка впливу лікування на ЯЖ повинна також враховувати можливість розвитку побічних ефектів препаратів. Крім того, нерідко необхідність прийому медикаментів та пов'язані з ним незручності негативно сприймаються пацієнтом і, відпо-

відно, негативно впливають на ЯЖ. Таким чином, ЯЖ має прямий зв'язок з комплаєнсом (прихильністю хворого до лікування).

**В оцінці стану здоров'я пацієнтів із ПВКГ за якістю лікування все більшого значення набуває використання багатокомпонентних показників якості життя [7]. Актуальною є розробка найбільш точного та зручного інструменту для оцінки ЯЖ пацієнтів із ПВКГ.**

На сьогодні існує багато чисельних опитувальників для оцінки ЯЖ офтальмологічних пацієнтів та хворих на глаукому, які можна поділити на 3 групи:

- загальні (SF-36, SIP, EQ5D);
- зороспецифічні (VF-14, NEI-VFQ, NEI-VFQ-25, ADVS);
- глаукомоспецифічні (GSS, COMTOL, GQL-15, SIG).

**Загальні опитувальники** призначені для оцінки ЯЖ незалежно від нозології, ступеня тяжкості захворювання та виду лікування. Серед найбільш поширених загальних опитувальників слід відзначити SIP, EuroQoL (EQ5D), розроблений групою європейських дослідників, а також американський опитувальник SF36 і його модифікації (SF22, SF20, SF12) [8].

**SIP (The Sickness Impact Profile<sup>1</sup>)** є опитувальником, що застосовується для хронологічної оцінки змін стану здоров'я або порівняння його у пацієнтів різних груп. Ця анкета містить 136 запитань, що згруповані у 12 розділів. Незважаючи на доведену в низці досліджень надійність, опитувальник SIP є не простим для розуміння та потребує значних затрат часу для заповнення (близько півгодини), тому визнаний непрактичним для застосування.

**EuroQoL<sup>2</sup> (EQ5D)** складається з двох частин. Перша включає 5 розділів, пов'язаних з такими аспектами життя, як:

- рухливість;
- самообслуговування;
- активність у повсякденному житті;
- біль/дискомфорт;
- занепокоєння/депресія.

Кожен розділ розділено на три рівні залежно від ступеня вираженості проблеми. Результати відповідей досліджуваних пацієнтів можуть бути представлені у вигляді як профілю стану здоров'я (EQ5Qprofile), так і зручного в розрахунках кількісного показника індексу здоров'я (EQ5Qutility). Друга частина опитувальника має візуально-аналогову

шкалу, градуйовану від 0 (найгірший показник) до 100 (найкращий стан здоров'я). Обстежуваний позначає на шкалі значення, яке відображає стан його здоров'я на момент заповнення. Ця частина опитувальника використовується для кількісної оцінки загального стану здоров'я

**SF-36 (The Medical Outcomes Study Short Form-36<sup>3</sup>)** застосовується для багатофакторного дослідження стану здоров'я. Опитувальник складається з 36 питань, відповіді на які використовуються для отримання значень за 8 шкалами:

- фізичної активності;
- ролі фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності;
- болю;
- соціальної активності;
- загального здоров'я;
- життєздатності;
- психічного здоров'я;
- ролі емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності.

Анкета є простою для розуміння, для її заповнення необхідно близько 10 хвилин. Проте існує слабка кореляція між отриманими за цією анкетой даними з показниками гостроти чи поля зору, що є ключовим моментом у лікуванні глаукоми. Таким чином, цей опитувальник непридатний для оцінки якості життя у пацієнтів із глаукомою.

Ця анкета була нормована для загальної популяції у США, країнах Європи (Франція, Італія, Данія) та Австралії. Окрім того, визначення ЯЖ за допомогою опитувальника SF-36 з успіхом застосовувалося при різних захворюваннях (хірургічні втручання, бронхіальна астма, серцева недостатність, захворювання опорно-рухового апарату) [8].

**Зороспецифічні опитувальники** призначені для оцінки параметрів ЯЖ офтальмологічних хворих. Останніми роками було запропоновано близько двох десятків різних зороспецифічних опитувальників, проте багато питань щодо структури та змісту спеціального офтальмологічного опитувальника досі залишаються невирішеними. Дослідження з розробки підходів до оцінки ЯЖ хворих із різними видами офтальмопатології ведуться в усьому світі, але жодна з наявних на сьогодні методик поки не відповідає вимогам, що висувуються до опитувальників ЯЖ, а тому не може бути рекомендована для широкого застосування як самостійний інструмент. У зв'язку з цим офтальмологічні опитувальники в дослідженнях зазвичай використовують одночасно з однією загальних методик, що призводить до зростання витрат часу на їх заповнення та вимагає більшої концентрації уваги пацієнта [9, 10].

Найбільш відомими із застосовуваних натеper зороспецифічних опитувальників є VF-14, NEI-VFQ, NEI-VFQ-25, ADVS.

<sup>1</sup> The Sickness Impact Profile – профіль впливу захворювання (прим. ред.).

<sup>2</sup> European Quality of Life Questionnaire – Європейський опитувальник оцінки якості життя (прим. ред.).

<sup>3</sup> The Medical Outcomes Study Short Form-36 – коротка форма для дослідження медичних параметрів, варіант з 36 питань (прим. ред.).

**VF-14 (Visual Function<sup>4</sup>)** спочатку призначався для оцінки функціональних порушень у пацієнтів із катарактою та впливу оперативного лікування на повсякденну діяльність пацієнта. VF-14 складається з 14 питань, що стосуються *повсякденної діяльності, пов'язаної з зоровими функціями*:

- читання:
  - дрібного шрифту;
  - шрифту звичайної величини;
  - газети або книги;
- розпізнавання:
  - інших людей;
  - дорожніх знаків і показників;
- шиття;
- заповнення квитанції;
- можливості:
  - грати в настільні ігри;
  - займатися спортом;
  - самостійно готувати їжу;
  - переглядати телевізійні передачі;
- водіння автомобіля:
  - в умовах нормальної освітленості;
  - в умовах зниженої освітленості.

На підставі відповідей респондентів розраховується сумарний рейтинг, що відображає задоволеність хворого станом своїх зорових функцій. Анкета є стислою, простою для розуміння і зручною для заповнення, тому була прийнята за основу при створенні низки вузькоспеціалізованих опитувальників. Частково VF-14 може бути застосована для пацієнтів із глаукомою (в аспекті питань, що характеризують гостроту зору).

**NEI-VFQ (The National Eye Institute Visual Function Questionnaire<sup>5</sup>)** максимально відображає зміни у житті хворого, пов'язані зі зниженням функції зору, та використовується при оцінці ЯЖ осіб із різними видами офтальмопатології, зокрема при центральній дистрофії сітківки, діабетичній ретинопатії, глаукомі, катаракті. Анкета містить 51 питання, згруповане в 12 розділів, що відображають показники загального здоров'я, стану зорових функцій, болю в очах, можливості бачити вдалину й поблизу, периферичний зір, колірний зір, водіння автомобіля, участь у суспільному житті, психічне здоров'я у зв'язку зі зміною стану зору, очікувані зміни в стані зорових функцій, обмеження звичної діяльності та ступінь залежності від оточуючих у зв'язку зі станом зорових функцій. Час заповнення становить близько 15 хвилин. У результаті досліджень було встановлено, що опитувальник є більш чутливим, ніж SF-36, при застосуванні у пацієнтів із глаукомою. NEI-VFQ є повністю валідованим опитувальни-

ком, що широко використовується для визначення зорозалежних показників. До недоліків NEI-VFQ відносять досить велику кількість питань, у зв'язку з чим було запропоновано скорочені версії опитувальника, що містять 25 і 39 питань.

**NEI-VFQ-25 (The 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire)** містить 25 питань, згрупованих у 12 розділів, та має більшу клінічну спрямованість у порівнянні з NEI-VFQ. Анкета повністю валідована, проста для розуміння і швидко заповнюється (до 5 хвилин), проте поступається багатьом глаукомоспецифічним опитувальникам. NEI-VFQ-25 перекладено багатьма мовами, вона використовується як основа при проведенні офтальмологічних досліджень. NEI-VFQ та NEI-VFQ-25 є анкетами порівняння з глаукомоспецифічними при оцінці якості життя пацієнтів із глаукомою.

**ADVS (The Activities of Daily Vision Scale<sup>6</sup>)** було створено для оцінки сприйняття порушення зорової функції у хворих із катарактою. Анкета містить 20 питань, що дають змогу хворим оцінити 5 показників (нічний зір, денний зір, можливість бачити вдалину й поблизу, контрастна чутливість). Вона проста у заповненні й валідована. Питання спрямовані на кореляцію гостроти та поля зору. Проте ця анкета орієнтована на пацієнтів із катарактою і не враховує втрати периферичного зору, що зменшує можливість її застосування у пацієнтів із глаукомою.

**Глаукомоспецифічні опитувальники. GSS (The Glaucoma Symptom Scale<sup>7</sup>)** складається з 10 питань (2 розділів). Спрямований на оцінку симптомів захворювання, функціональних порушень, показників якості життя, пов'язаних зі станом зору в пацієнтів з глаукомою. Це надійний опитувальник, логічно побудований, простий та швидкий у заповненні. GSS дає можливість вирізнити групи пацієнтів із глаукомою та без неї. Проте цей опитувальник не містить питань, пов'язаних зі змінами бінокулярних полів зору, а також не враховує факторів, пов'язаних з особливостями лікування глаукоми, що значною мірою впливають на якість життя пацієнтів.

**COMTOL (The Comparison of Ophthalmic Medication for Tolerability<sup>8</sup>)** містить 37 питань (в тому числі 4 загальних), що поєднані в 13 розділів. Ця анкета є специфічною щодо медикamentозної переносимості при офтальмологічних захворюваннях. Результати, отримані внаслідок опитування за цією анкетой, характеризуються відтворюваністю.

**GQL-15 (The Glaucoma Quality of Life-15<sup>9</sup>)** складається з 15 логічно взаємопов'язаних питань

<sup>4</sup> Visual Function – зорова функція (прим. ред.).

<sup>5</sup> The National Eye Institute Visual Function Questionnaire – опитувальник для оцінки зорової функції, розроблений Національним офтальмологічним інститутом США (прим. ред.).

<sup>6</sup> The Activities of Daily Vision Scale – шкала повсякденної зорової активності (прим. ред.).

<sup>7</sup> The Glaucoma Symptom Scale – шкала симптомів глаукоми (прим. ред.).

<sup>8</sup> The Comparison of Ophthalmic Medication for Tolerability – порівняння переносимості офтальмологічних препаратів (прим. ред.).

<sup>9</sup> The Glaucoma Quality of Life-15 – опитувальник щодо якості життя при глаукомі, 15 питань (прим. ред.).



Таблиця. Основні лікарські засоби, що застосовуються для лікування відкритокутової глаукоми

Найменування	Група	Лікарський засіб
<b>Засоби, що поліпшують відтік внутрішньоочної рідини</b>		
Холіноміметичні засоби	M-холіноміметики	Пілокарпін
Адрено- та симпатоміметики	$\alpha$ -Адреноміметики та $\beta$ -адреноміметики	Карбахол
Простагландини	Аналоги простагландину F <sub>2<math>\alpha</math></sub>	Латанопрост
<b>Засоби, що пригнічують продукцію внутрішньоочної рідини</b>		
Адрено- та симпатоміметики	$\alpha_2$ -Адреноміметики	Клонідин, бримонідин
Антиадренергічні засоби	$\alpha$ -Адреноблокатори та $\beta$ -адреноблокатори	Проксодолол
	$\beta_1$ -Адреноблокатори та $\beta_2$ -адреноблокатори	Тимолол
	$\beta_1$ -Адреноблокатори	Бетаксолон
Антиферменти	Інгібітори карбоангідази	Бринзоламід Дорзоламід Ацетазоламід
Комбіновані препарати		Фотил Фотил форте (пілокарпін + тимолол) Ксалаком (латанопрост + тимолол) Проксофелін (проксодолол + клонідин)

(4 розділів). Анкета легко та швидко заповнюється. Питання спрямовані на оцінку зорових дисфункцій, пов'язаних із втратою біокулярного поля зору. Дослідження виявили кореляцію труднощів у повсякденному житті з низкою результатів психологічних тестів. Питання не враховують фізичного впливу патологічного процесу та не містять більш широких факторів якості життя. Але додавання цих питань зробить анкету менш придатною до застосування в клінічній практиці.

**SIG (The Symptom Impact Glaucoma Score<sup>10</sup>) та GHPI (Glaucoma Health Perceptions index<sup>11</sup>).** SIG містить 43 питання в 4 розділах. GHPI містить 4 групи питань, що характеризують фізичні, емоційні, соціальні та стрес-асоційовані показники якості життя при глаукомі. Результати опитувань за цими анкетами є відтворюваними, достовірними та надійними. Проте висока складність для розуміння і важкість заповнення вимагає тривалого попереднього навчання особи, що заповнюватиме їх у процесі співбесіди з пацієнтом.

**Незважаючи на наявність низки досить зручних і надійних інструментів, за допомогою яких можна дати кількісну оцінку змін у житті хворого, пов'язаних із порушенням зорових функцій, досі відсутній уніфікований**

**офтальмологічний глаукомоспецифічний опитувальник якості життя, який не лише би давав змогу виявляти зв'язки між об'єктивними клінічними показниками, вираженістю симптомів глаукоми та їхнім впливом на діяльність пацієнтів, але й характеризував би важливість цих аспектів для самих пацієнтів [11-13].**

Таким чином, аналіз показників якості життя у хворих на глаукому є важливим критерієм оцінки проведеної фармакотерапії.

Лікування первинної відкритокутової глаукоми поділяється на консервативне, лазерне та оперативне, проте починається завжди з місцевого застосування медикаментозних засобів гіпотензивної дії (**таблиця**) [14-16].

Хворим на відкритокутову форму первинної глаукоми передусім призначають інстиляції препаратів із групи  $\beta$ -адреноблокаторів, а при необхідності додають з часом  $\alpha$ -адреноміметики, холінергічні засоби, інгібітори карбоангідази. Усі ці препарати знижують продукцію водянистої вологи та сприяють підвищенню її відтоку через трабекулярну сітку. Проте останніми роками з'явилися пре-

<sup>10</sup> The Symptom Impact Glaucoma Score – шкала оцінки симптомів впливу глаукоми (прим. ред.).

<sup>11</sup> Glaucoma Health Perceptions index – індекс сприйняття впливу глаукоми на стан здоров'я (прим. ред.).

парати, що підвищують відтік водянистої вологи увеосклеральним шляхом – синтетичні аналоги простагландинів [17, 18]. Першочерговим завданням офтальмологів, що призначають вищевказані препарати, є досягнення цільового тиску у хворого з метою стабілізації зорових функцій [19, 20].

Принципи призначення схем гіпотензивної терапії при лікуванні глаукоми хоча й не були піддані суттєвим змінам протягом останнього десятиріччя, проте заслуговують на більш пильне вивчення у зв'язку з появою нових фармацевтичних продуктів, оскільки перед практичним лікарем гостро постає проблема вибору лікарського засобу.

**Таким чином, вибір гіпотензивного засобу, який не тільки знижує середньодобовий показник ВОТ, але й максимально вирівнює криву добових коливань офтальмотонусу, визначає оптимальну тактику місцевої гіпотензивної фармакотерапії глаукоми [21]. Крім цього, прийняття рішення має базуватися на врахуванні побічних ефектів діючих та допоміжних речовин препарату та, як наслідок, протипоказань до застосування препарату в певного пацієнта, особливо зважаючи на те, що глаукома потребує тривалого та безперервного лікування [22].**

Враховуючи те, що пацієнти переважно є людьми похилого віку, мають супутні патології та використовують інші лікарські засоби, необхідно також ретельно вивчати можливі взаємодії 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 [23].

Однією з першочергових та найперспективніших ланок лікування ПВКГ є застосування лікарських засобів, що поліпшують відтік внутрішньоочної рідини, – **синтетичних аналогів простагландинів** (латанопрост, травопрост, тафлупрост) [24, 25].

Використання препаратів цієї групи може призводити до кон'юнктивальної гіперемії з частотою від 5 до 68%. У дослідженнях показано, що пацієнти в 90% випадків продовжують терапію аналогами простагландинів, незважаючи на гіперемію. Застосування простагландинів може спричинити також подразнення, відчуття стороннього тіла, свербіж, потемніння та посилення росту вій (зворотний ефект), пігментацію нижньої повіки, епітеліальну кератопатію, зміну кольору райдужки.

Алергічні реакції трапляються в 1% випадків [26]; найчастіше їх викликає латанопрост (16%), найрідше – травопрост (3%) [27]. Проведені порівняльні дослідження ефективності аналогів простагландинів і  $\beta$ -блокаторів (спостереження за пацієнтами з ПВКГ протягом 36 міс.) показали меншу ефективність останніх щодо зниження ВОТ [28, 29].

Проте  **$\beta$ -адреноблокатори** (тимолол, бетаксол) застосовуються як препарати першого вибору в лікуванні глаукоми завдяки зменшенню ними продукції внутрішньоочної рідини. Цей клас представлений великою кількістю препаратів із різною формою випуску та концентрацією. Поява очних крапель  $\beta$ -адреноблокаторів наприкінці 1970-х років була проривом у лікуванні глаукоми. Механізм їхньої дії пов'язаний із блокадою  $\beta$ -адренорецепторів, внаслідок чого зменшується симпатична стимуляція циліарного тіла та знижується продукція водянистої вологи.

Протягом 6 років спостереження порівнювали ефективність  $\beta$ -блокаторів з відсутністю лікування. У результаті дослідження не було виявлено статистично значимих відмінностей у пацієнтів із прогресуванням змін полів зору. Що стосується зниження ВОТ від базового рівня, було встановлено вищу ефективність  $\beta$ -блокаторів, проте зі значними нез'ясовними статистичними неоднорідностями в результатах наведених досліджень. У групі пацієнтів із неконтрольованим ВОТ більше 30 мм рт. ст. не було виявлено статистично значимої різниці протягом 10 років спостереження. Також не було встановлено статистично значимої різниці за результатами в групі пацієнтів із респіраторними або серцево-судинними ускладненнями [30].

Таким чином, протягом останніх 20 років  $\beta$ -адреноблокатори у формі очних крапель є найпопулярнішими лікарськими засобами для лікування глаукоми і вважаються препаратами вибору. Проте виявлені місцеві та системні побічні ефекти внесли сумніви у це твердження.

Місцеві побічні реакції з боку органа зору при застосуванні  $\beta$ -адреноблокаторів трапляються відносно рідко. Вони проявляються відчуттям подразнення та печіння, затуманенням зору, транзиторною міопією, відчуттям стороннього тіла, фотофобією, свербінням, а також розвитком макулярного набряку; рідко може спостерігатися зниження чутливості рогівки, що пов'язано з мембраностабілізуючими властивостями  $\beta$ -адреноблокаторів. Однак системні побічні ефекти є досить поширеними та обмежують застосування препаратів цієї групи [31]. Більшість системних ефектів розвивається внаслідок кумуляції певної кількості препарату. Зокрема, загострення астми та хронічних обструктивних захворювань легень, пов'язаних із бронхоспазмом, виникають при використанні очних крапель неселективних  $\beta$ -адреноблокаторів; меншою мірою вони виражені у селективного  $\beta$ -адреноблокатора бетаксола. Брадикардія – інший можливий побічний ефект від застосування

$\beta$ -адреноблокаторів, пов'язаний з їхнім впливом на серцеву провідність; вони також можуть посилювати нічну артеріальну гіпотонію. Більшість неселективних  $\beta$ -адреноблокаторів здатні спричинити підвищення рівня холестерину в крові, що може призвести до розвитку захворювань коронарних судин. Щодо центральної нервової системи, то  $\beta$ -адреноблокатори при тривалому застосуванні можуть викликати у хворих на глаукому депресію внаслідок блокади передачі нервових імпульсів та зниження концентрації катехоламінів і серотоніну.  $\beta$ -Адреноблокатори можуть маскувати симптоми гострої гіпоглікемії, гіпертиреозидизму та тиреотоксикозу. Також ця група препаратів характеризується можливістю розвитку феномену тахіфілаксії, що значно знижує їхню ефективність із часом [32, 33].

Важливе місце в лікуванні глаукоми посідають препарати, що зменшують продукцію внутрішньоочної рідини, зокрема **інгібітори карбоангідрази** (ІКА) (ацетазоламід, дорзоламід, бринзоламід). Початок застосування системних ІКА датується серединою 50-х років ХХ сторіччя. Проведене авторами порівняльне дослідження ефективності терапії ІКА та відсутності лікування не показало статистично значимих відмінностей протягом 5 років спостереження в пацієнтів із ПВКГ, у тому числі з прогресуванням змін полів зору [34]. При вивченні гіпотензивного ефекту ІКА в порівнянні з  $\beta$ -блокаторами було встановлено, що ІКА менш ефективні, ніж  $\beta$ -блокатори, у зниженні ВОТ від вихідного рівня протягом періоду спостереження (12-18 міс.). Були відсутні статистично значимі відмінності між ефективністю ІКА і  $\beta$ -блокаторів у хворих із гіперемією протягом 18 міс. спостереження [35]. Місцеві побічні ефекти препаратів цієї групи проявляються у вигляді відчуття печіння, поколювання та проявів алергії. Проте велика кількість системних побічних ефектів обмежує їх застосування. Так, інгібуючи фермент карбоангідразу, вони змінюють рівень електролітів, що призводить до гіпокаліємії, а також порушують кислотно-лужний баланс, спричиняючи метаболічний ацидоз. Як наслідок, розвиваються системні ефекти з боку центральної нервової системи, шкіри, ендокринної системи, травного тракту, кровоносної та сечовивідної систем. Велика кількість системних побічних ефектів стала передумовою створення місцевих ІКА для лікування глаукоми, проте вони значно поступаються препаратам системної дії за рівнем гіпотензивного ефекту. Досі не встановлено прямого зв'язку між застосуванням місцевих ІКА та розвитком побічних реакцій (зокрема апластичної анемії та синдрому Стивенса – Джонсона).

Препаратами багатоспрямованої дії є  **$\alpha_2$ -адренергічні стимулятори**, 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% розчин), на відміну від клонідину, погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр та майже не впливає на загальний стан хворого. Бримонідин (0,2-0,5% розчин) також не впливає на центральну нервову систему, артеріальний тиск та серцевий ритм [36].

До групи препаратів, що стимулюють водночас  $\alpha$ - та  $\beta$ -адренорецептори, належить **адреналін**, який характеризується короточасним зменшенням продукування водянистої вологи та поліпшенням її відтоку з ока. Високоєфективною гіпотензивною дією при ПВКГ характеризується **дипівалат адреналіну**, який належить 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** у порівнянні з  $\beta$ -блокаторами у хворих на глаукому. Так, автори зазначають, що не існує статистично значимих відмінностей між досліджуваними групами препаратів у пацієнтів із прогресуванням змін полів зору та в зниженні ВОТ від вихідного рівня протягом 12 міс. спостереження. Проте дослідники звертають увагу на те, що значно більше алергічних реакцій було зареєстровано у пацієнтів, що використовували симпатоміметики, ніж у тих, хто лікувався  $\beta$ -блокаторами протягом 12 міс. спостереження [37]. Побічні ефекти цієї групи препаратів є локальними (органи зору) 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 належить міоз, часто супроводжуваний болем у надбрівній ділянці та розладами акомодатції. Використовуються міотики практично тільки для лікування закритокутової, змішаної та деяких вторинних глауком.

Для підвищення ефективності медикаментозного лікування та поліпшення якості життя пацієнтів було розроблено препарати, найбільшого поширення серед яких набули **комбінації, однією зі складових яких є  $\beta$ -адреноблокатори**, зокрема тимололу малеат [38]. Важливе місце серед зазначених комбінацій посідають поєднання  **$\beta$ -адреноблокатора та інгібітора карбоангідрази** завдяки вираженій гіпотензивній активності [39]. На сучасному фармацевтичному ринку представником цієї групи є Косопт (дорзоламід гідрохлорид + тимололу малеат; виробництво MSD, США), який знижує офтальмотонус приблизно на 30% від базового, а максимальне зниження ВОТ сягає 43%. Ефект розпочинається через 1 год після одноразової інстиляції, досягає максимуму через 4-6 год та триває до 24 год [40]. При вивченні гіпотензивної активності комбінації дорзоламід



і тимололу в порівнянні з окремим застосуванням цих компонентів в одному з досліджень було зареєстровано помірне зниження рівня ВОТ. В іншому випадку було встановлено, що комбінація дорзоламідіду і тимололу додатково знизилася рівень ВОТ на 1,5 мм рт. ст. [58]. За даними авторів, статистично значиме посилення гіпотензивного ефекту відзначалося у 83% випадків усіх призначень препарату з метою зниження офтальмотонусу в пацієнтів із високим вихідним рівнем ВОТ. Також встановлено, що призначення комбінації дорзоламідіду і тимололу (Косопт) 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 застосовував тимолол або латанопрост [41]. У роботах, присвячених вивченню ефективності Косопта в порівнянні 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 із 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* [42]. До того ж при застосуванні протягом 6 міс простагландини викликають гіперемію частіше, ніж фіксована комбінація інгібітора карбоангідрази з  $\beta$ -блокаторами.

Поєднання *інгібіторів карбоангідрази з  $\beta$ -блокаторами* є менш ефективним, ніж застосування аналогів простагландинів у хворих із прийнятним ВОТ (менше 21 мм рт. ст.) протягом 24 міс. подальших спостережень. Не було встановлено статистично значимих відмінностей між окремими поєднаннями інгібіторів карбоангідрази з  $\beta$ -блокаторами та монотерапією аналогами простагландинів у зниженні ВОТ від вихідного рівня протягом 6 міс. спостережень у пацієнтів із прогресуванням змін полів зору [43]. Вивчення впливу комбінації *дорзоламідіду (2%) з тимололом (0,5%)* на рівень ВОТ та ретробульбарну гемодинаміку протягом 4 років у пацієнтів із глаукомою, які раніше отримували монотерапію тимололом, показало позитивні зміни важливих показників (додаткове зниження ВОТ, зміну індексу резистентності в очній артерії, центральній артерії сітківки та короткій задній циліарній артерії) при додатковому призначенні дорзоламідіду [44]. Проте зазначається, що базові показники світлочутливості сітківки в групі дорзоламідіду з тимололом були гіршими в порівнянні з контрольною групою. На думку багатьох науковців, найнеобхіднішою є *фіксована комбінація  $\beta$ -адреноблокатора з препаратами простагландинового ряду*, що має високу гіпотензивну ефективність.

Сьогодні на світовому фармацевтичному ринку представлені такі препарати, як Ксалаком (латанопрост + тимололу малеат; Пфайзер, США); Дуотрав (тимололу малеат + травопрост; Алкон,

США); Ганфорт (біматопрост + тимолол; Аллерган, США) [38]. Встановлено, що Ксалаком був дещо ефективнішим у порівнянні з Косоптом для зниження ВОТ протягом 90 діб спостереження, хоча статистично значимої різниці зафіксовано не було [45]. При цьому Косопт достовірно збільшив об'єм кровонаповнення та систолічний об'єм у центральній та задній циліарній артерії, на відміну від Ксалакома. У дослідженнях, спрямованих на виявлення відмінностей між застосуванням фіксованих комбінацій аналогів простагландинів з  $\beta$ -блокаторами і монотерапією аналогами простагландинів у зниженні ВОТ від вихідного рівня, не було встановлено статистично значимої різниці протягом 6 міс. спостереження серед хворих із прийнятним ВОТ (менше 18 мм рт. ст.), а також у тих, у кого спостерігали респіраторні та серцево-судинні ускладнення або гіперемію.

**Таким чином, для фармакотерапії при глаукомі використовується широкий асортимент лікарських засобів (як однокомпонентних, так і комбінованих), що забезпечує можливість застосування декількох напрямів лікування. Основною метою призначення адекватної, у тому числі комбінованої, терапії із застосуванням сучасних лікарських засобів є зниження їхніх доз за умов збереження максимальної ефективності та позитивного впливу на якість життя пацієнта при мінімальній кількості побічних ефектів і частоті вживання.**

#### Список літератури

1. Клинико-экономический анализ. Издание 3-е, дополненное, с приложениям. П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, О.В. Борисенко, А.И. Воробьев и др. – М.: НЬЮДИМЕД, 2008. – 778 с.
2. Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally / S. Kingman // Bull World Health Organ. – 2004. – № 82 (11). – P. 887-888.
3. Глаукома первинна відкритокутова. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу: [www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/816/816dod4\\_2.doc](http://www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/816/816dod4_2.doc).
4. Егоров Е. А. Глаукома. Национальное руководство / Е.А. Егоров. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 824 с.
5. Васькова Л.Б., Мусин Н.З. Методы и методики фармакоэкономических исследований. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 112 с.
6. Еричев В.П. Качество жизни больного глаукомой – право выбора / В. П. Еричев, Дж. Н.Ловпаче // Сб. научн. стат. Всероссийск. научн.-практ. конф. – М., 2004. – С. 403-406.
7. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – СПб.: Издательский дом «Нева», М.: «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002. – 320 с.
8. Development of the 25-item national eye institute visual function questionnaire / C.M. Mangione, P.P. Lee, J. Pitts [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 119. – P. 1050-1058.
9. Подходы к оценке качества жизни офтальмологических больных / Е.С. Либман, М.Р. Гальперин, Е.Е. Гришина [и др.] // Клиническая офтальмология. – 2002. – Т.3, № 3. – С. 119-121.
10. Development of the Activities of Daily Vision Scale: a measure of visual functional status / C.M. Mangione, R.S. Phillips, J.M. Seddon [et al.] // Med. Care. – 1992. – Vol. 30. – P. 111-126.



11. Functional status and well-being in patients with glaucoma as measured by the Medical Outcomes Study Short Form-36 questionnaire / M.R. Wilson, A.L. Coleman, F. Yu [et al.] // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105. – P. 2112-2116.
12. Glaucoma and quality of life. The Salisbury Eye Evaluation / E.E. Freeman, B. Munoz, S.K. West [et al.] // *Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 115. – P. 233-238.
13. Health related quality of life instruments for glaucoma / S. Tripop, N. Pratheepawanit, S. Asawaphurekorn [et al.] // *J. Med. Assoc.* – 2005. – Vol. 2. – P. 88.
14. Нестеров А.П. Глаукома / Нестеров А.П. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 360 с.
15. Edgar D.F. Glaucoma identification and co-management / D.F. Edgar, A.R. Rudnicka. – Elsevier, 2007. – 197 p.
16. Terminology and guidelines for glaucoma. – European Glaucoma Society, 2008. – 184 p.
17. 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.
18. Егоров Е.А. Офтальмофармакология / Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. – М.: Изд. Дом «Геотар-Мед», 2004. – 469 с.
19. Нестеров А.П. Глаукома – дискуссионные проблемы. Доклад на конференции «Актуальные проблемы глаукомы» / Нестеров А.П. // *РМЖ*. – 2004. – Т. 5. – № 2. – С. 49-51.
20. Фламмер Дж. Глаукома / Фламмер Дж. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 448 с.
21. 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.
22. Егоров Е.А. Нежелательные явления гипотензивной терапии глаукомы / Егоров Е.А. // *Клиническая офтальмология*. – 2007. – Т. 8. – № 4. – С. 144-147.
23. Higginbotham E.J. Clinical guide to glaucoma management / E.J. Higginbotham, D.A. Lee. – Oxford: Butterwort-Heinemann, 2004. – 624 p.
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. European Glaucoma Society – Terminology & Guidelines for Glaucoma (European Guidelines) / Glaucoma Society. – [2nd ed.]. – Savona, Italy: Editrice DOGMA, 2003. – № 3. – P. 3-26.
27. 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 hypertatation: 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Ставицкая Т.В. Сравнение возможности применения бета-адреноблокаторов для нейропротекторной терапии глаукомы / Ставицкая Т. В., Егоров Е.А., Сугояева О.Ю. // *Клиническая офтальмология*. – 2004. – № 5 (2). – С. 59-60.
33. Results of the European Glaucoma Prevention Study / Miglior S., Zeyen T., Pfeiffer N. [et al.]. // *Ophthalmology*. – 2005. – № 112 (3). – P. 366-375.
34. 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.
35. 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.
36. 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. Achieves of Ophthalmology*. – 1997. – № 115 (7). – P. 847-852.
37. 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.
38. Компендиум on-line. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://compendium.com.ua>.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.