Терапия системных заболеваний как фактор риска развития и прогрессирования глаукомы

А.М. Гетманова¹, А.Ю. Брежнев², А.В. Куроедов^{3,4}, В.И. Баранов², А.С. Дворников⁴

¹ГАУЗ «Брянская областная больница № 1», Брянск, Россия

²ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, Россия

³ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва, Россия

⁴ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Распространенность мультиморбидности, определяемой как сочетание двух и более хронических заболеваний, увеличивается с возрастом. Мультиморбидность связана с ухудшением качества жизни, функциональных способностей, приводит к возрастанию числа разнообразных физиологических расстройств, количества госпитализаций и, как следствие, к использованию дополнительных ресурсов здравоохранения. Лечение глаукомы, особенно у лиц старших возрастных групп, нередко осложняется наличием сопутствующих системных заболеваний и приемом значительного количества лекарственных препаратов для их лечения. Известно, что некоторые классы препаратов для лечения системной патологии могут влиять на развитие глаукомы (кортикостероиды, некоторые группы кардиоваскулярных средств и др.). Однако сведения о влиянии системной терапии на уровень внутриглазного давления (ВГД) и прогрессирование глаукомы остаются противоречивыми. Понимание механизмов влияния системных препаратов на уровень ВГД крайне важно, что подчеркивает необходимость проведения хорошо спланированных проспективных рандомизированных контролируемых исследований для их изучения. В данном обзоре обобщены литературные данные, касающиеся влияния широко распространенных классов препаратов для системной терапии на уровень ВГД, а также на риск развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы.

Ключевые слова: глаукома, препараты для системной терапии, факторы риска, коморбидность, полипрагмазия.

Для цитирования: Гетманова А.М., Брежнев А.Ю., Куроедов А.В. и др. Терапия системных заболеваний как фактор риска развития и прогрессирования глаукомы. Клиническая офтальмология. 2020;20(4):191–196. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-191-196.

Systemic therapy a risk factor for glaucoma development and progression

А.М. Getmanova¹, A.Yu. Brezhnev², A.V. Kuroyedov^{3,4}, V.I. Baranov², A.S. Dvornikov⁴

¹Bryansk Regional Hospital, Bryansk, Russian Federation

²Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

³Mandryka Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The prevalence of multimorbidity defined as the presence of two or more chronic diseases increases with ageing. Multimorbidity which is associated with a decline in the quality of life and functional abilities results in the increase in the rate of various physiological disorders and hospital treatment and, therefore, growing healthcare costs. Glaucoma treatment, in particular, in elderly patients, is often accompanied by systemic comorbidities and the intake of multiple systemic drugs. Some systemic agents are known to affect the development of glaucoma (i.e., corticosteroids, some of cardiovascular drugs etc.). However, the data on the effect of systemic medications on the levels of intraocular pressure (IOP) and glaucoma progression remain controversial. Understanding the mechanisms of the effects of systemic medications on IOP levels is of crucial importance. Hence, well-designed prospective randomized controlled studies are required to evaluate these effects. This review paper summarizes published data on the effects of common systemic drugs on IOP levels as well as the risks of the development and progression of primary open-angle glaucoma.

Keywords: glaucoma, systemic medications, risk factors, comorbidity, polypharmacy.

For citation: Getmanova A.M., Brezhnev A.Yu., Kuroyedov A.V. et al. Systemic therapy a risk factor for glaucoma development and progression. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(4):191–196. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-191-196.

ВВЕДЕНИЕ

Значительное количество хронических заболеваний носит возраст-ассоциированный характер, поэтому для пациентов пожилого и, особенно, старческого возраста характерна высокая коморбидность, распространенность ко-

торой превышает 60% среди людей 65–74 лет, увеличиваясь до 82% после 85 лет [1]. Медицинская помощь данной категории пациентов направлена преимущественно на лечение конкретного заболевания. Однако такой болезнь-ориентированный подход не оптимален, поскольку клинические

рекомендации по терапии того или иного заболевания базируются на данных исследований, полученных у пациентов с низким уровнем коморбидности, принимавших значительно меньшее число лекарственных препаратов. Более оптимальным является пациент-ориентированный подход, который учитывает сумму хронических заболеваний у пациента пожилого или старческого возраста [2].

Общепризнанной международной классификации сочетанных заболеваний не существует. В последние годы наибольшую популярность в отечественной и зарубежной литературе приобрел термин «мультиморбидность» [3]. Мультиморбидность связана с ухудшением качества жизни, мобильности и функциональных способностей, приводит к увеличению числа разнообразных физиологических расстройств, возрастанию количества госпитализаций и, как следствие, использованию дополнительных ресурсов здравоохранения, увеличению показателя смертности [4, 5]. Наличие у пациентов нескольких заболеваний приводит к полипрагмазии — назначению пациенту более 5 лекарственных препаратов. Так, по данным статистических исследований, в США две трети пациентов в возрастной группе 40–64 года и 90% лиц старше 65 лет принимают 5 и более препаратов [6]. Полипрагмазия связана с неблагоприятными исходами, побочными реакциями, увеличением продолжительности госпитализации, развитием осложнений [7].

Спектр и доля сопутствующей патологии у пациентов с глаукомой и подозрением на глаукому достаточно велики. По данным J. Stein et al. (2010), у каждого второго глаукомного больного отмечается артериальная гипертензия (АГ), у 41,3% — сахарный диабет (СД), 36% страдают гиперлипидемией, еще 30,7% — ишемической болезнью сердца, у 17,5%, 14,3% и 12,9% выявлены цереброваскулярные расстройства, хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма соответственно [8].

Все эти факты подчеркивают необходимость более глубокого понимания влияния системной патологии и, особенно, сопутствующей ей терапии на течение глаукомы. Это весьма актуально в свете высказываемых предположений о глаукомном процессе как одном из проявлений системной дисфункции [9–11].

В настоящем обзоре представлены литературные данные, касающиеся отдельных групп препаратов для системной терапии, с использованием которых у своих пациентов наиболее часто встречается практикующий глаукоматолог.

СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ТРЕБУЮЩИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Кортикостероиды (КС) применяют для терапии нарушений функции надпочечников, но гораздо чаще и в более высоких дозах — при различных воспалительных процессах и заболеваниях иммунной системы. При этом используются их противовоспалительные, противоаллергические, противошоковые, антитоксические и иммунодепрессивные свойства. Спектр показаний варьирует от коллагенозов и бронхиальной астмы до различных воспалений внутренних органов. КС входят в состав многочисленных комбинированных препаратов для местного применения, в частности для лечения кожных болезней и патологии глаз. Разнообразие фармакологических эффектов КС обуславливает не только их терапевтическую ценность, но и возможность появления нежелательных реакций [12].

Офтальмогипертензия на фоне длительного приема КС хорошо изучена и у части пациентов может трансформироваться в глаукому [13]. Повышение уровня внутриглазного давления (ВГД) связано со снижением оттока водянистой влаги через трабекулярную сеть вследствие накопления в трабекулярных тканях гликозаминогликанов на фоне подавления активности ингибиторов матричных металлопротеиназ или активации продукции трансформирующего фактора роста β [14].

Развитие стероидной глаукомы возможно при различных способах введения лекарственных средств, в т. ч. перорально, внутривенно, ингаляционно, топически (при использовании глазных капель, пери- и интраокулярных инъекций, кожных мазей) [13, 15]. Нередко повышение ВГД ассоциируется именно с использованием местных офтальмологических средств и кортикостероидных мазей, наносимых периорбитально [16]. В то же время в работе Н. Khurram et al. не получено данных, свидетельствующих об увеличении риска развития глаукомы у пациентов с витилиго, в течение длительного времени использующих местные КС (клобетазола пропионат) периорбитально [17]. Однако отмечено, что для формулировки окончательных выводов необходимы исследования на большой группе пациентов с подробным протоколом использования КС.

Около 25–30% пациентов реагируют на длительную терапию КС повышением уровня ВГД, причем у 5% это повышение носит выраженный характер (более чем на 15 мм рт. ст. от исходного и с уровнем ВГД (P_o) более 31 мм рт. ст.). Время развития подобного эффекта варьирует в зависимости от дозы КС и других факторов и может составлять до 3–6 нед. от начала терапии [18]. Лица с анамнезом глаукомы и отягощенным семейным анамнезом имеют более высокий риск возрастания уровня ВГД на фоне приема КС [19]. Повышенная чувствительность к препаратам данной фармакологической группы генетически детерминирована и сопряжена, в частности, с мутациями в гене *TIGR* [20].

Доля пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), получающих системную терапию КС, может достигать 19%. У данной категории лиц прием 2 или более КС коррелирует с более высокой частотой выраженных периметрических изменений ($MD > -12$ дБ) в сравнении с пациентами, которым такое лечение не требуется ($p=0,04$) [21].

Ключом к успешному ведению пациентов с длительной терапией КС является преемственность назначений, рекомендованных терапевтом и офтальмологом, с обязательным контролем уровня ВГД.

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ПОУГ

Важность взвешенного подхода к системной терапии патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с ПОУГ наглядно демонстрирует пример лечения АГ. АГ встречается у 48–65% пациентов с ПОУГ [22], являясь, по мнению ряда исследователей, независимым фактором риска ее развития и прогрессирования [23]. Особая роль при этом отводится микроваскулярным нарушениям в сетчатке и области диска зрительного нерва (ДЗН), нарушению ауторегуляции в бассейне задних цилиарных артерий [24]. С другой стороны, установлено, что низкое систолическое и диастолическое артериальное давление коррелирует

с прогрессированием ПОУГ [25]. Нетрудно предположить, что «избыточная» системная гипотензивная терапия может вызывать эпизоды выраженной ночной гипотонии со снижением перфузии ДЗН [26]. Показано, что интенсивное гипотензивное лечение, приводящее к снижению уровня диастолического давления ниже 90 мм рт. ст., может коррелировать с увеличением размера экскавации и уменьшением площади нейроретинального пояса [27]. Таким образом, агрессивное лечение АГ может непреднамеренно увеличить риск развития или прогрессирования глаукомы.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Высокая гипотензивная и антиаритмическая активность позволяет бета-адреноблокаторам (ББ) и по сей день занимать значимое место среди препаратов, используемых для лечения кардиоваскулярной патологии. Первые упоминания о снижении уровня ВГД при использовании системных ББ относятся к концу 1960-х гг. В настоящее время накоплен значительный фактический материал, касающийся характера изменений ВГД при системном использовании ББ. Неселективные ББ обладают более выраженным местным гипотензивным эффектом, чем кардиоселективные средства [28]. В крупномасштабном исследовании The EPIC-Norfolk Eye Study (n=7093), проведенном в Великобритании, в популяции пациентов, получавших пероральные ББ, средний уровень ВГД был примерно на 1 мм рт. ст. ниже, чем в сопоставимой по возрастно-половым и фенотипическим характеристикам группе соматически здоровых лиц (-0,92 мм рт. ст., 95% доверительный интервал (ДИ) от -1,19 до -0,65, $p<0,001$). Следует отметить, что аналогичным, но менее выраженным эффектом обладали нитраты (-0,63 мм рт. ст., 95% ДИ от -1,12 до -0,14, $p=0,011$), а для остальных многочисленных классов изучаемых препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, альфа-адреноблокаторы, диуретики, инсулин, бигуаниды, нестероидные противовоспалительные средства и др.) не установлено влияния на уровень ВГД у офтальмологически здоровых лиц [29]. Схожие результаты представлены в исследовании Singapore Epidemiology of Eye Diseases study, где при обследовании мультиэтнической азиатской популяции (n=8063) более низкий уровень ВГД имел место лишь у принимавших системные ББ индивидов (95% ДИ от -0,65 до -0,25 мм рт. ст., $p<0,001$) в сравнении с лицами, принимавшими ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, препараты сульфонилмочевины, статины [30].

В то же время в не менее представительном и масштабном исследовании Gutenberg Health Study (n=13 527) не установлено статистически значимого влияния на уровень ВГД как селективных, так и неселективных системных ББ у не страдающих глаукомой лиц (-0,12 мм рт. ст., $p=0,054$ и -0,70 мм рт. ст., $p=0,037$ соответственно) [28].

В рамках известного исследования Rotterdam Study показано, что прием пероральных ББ формирует тенденцию к снижению риска развития глаукомы, не достигая, впрочем, статистической значимости (отношение шансов (ОШ) 0,6, 95% ДИ 0,3–1,02, $p=0,060$) [31].

Серьезный интерес исследователей вызывает проблема совместного использования системных и местных ББ у пациентов с глаукомой и кардиоваскулярной патологией. Согласно литературным данным каждый пятый пациент с глаукомой получает одновременно системный и местный ББ,

при сочетании хронической сердечной недостаточности и глаукомы — уже каждый третий, а среди пациентов с глаукомой и ишемической болезнью сердца — практически каждый второй [4].

Показано, что терапия системными ББ снижает гипотензивное действие топического тимолола у пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией. Более того, возрастает риск побочных эффектов, характерных для этой группы препаратов [32]. Возможные механизмы снижения эффективности местных ББ при сочетанном использовании с системными препаратами включают: 1) возникающую при длительном использовании системных ББ блокаду бета-адренергических рецепторов в цилиарном теле; 2) десенсибилизацию бета-адренергических рецепторов [33].

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Блокаторы кальциевых каналов представляют собой группу препаратов для коррекции тонуса сосудов, гладкой мускулатуры, лечения АГ и некоторых других форм кардиальной патологии. Данные о влиянии блокаторов кальциевых каналов на возникновение и течение глаукомного процесса носят противоречивый характер. Рядом исследований показано, что препараты этой группы могут увеличивать хориоидальный кровоток и кровоток в области ДЗН, что может оказать положительное влияние на функциональные показатели у пациентов с ПОУГ, в частности при глаукоме нормального давления [34]. В противоположность этому ряд авторов констатировали взаимосвязь приема блокаторов кальциевых каналов с повышенным (на 26%) риском развития ПОУГ (ОШ 1,26, 95% ДИ 1,18–1,35, $p=1,8\times10^{-11}$), предполагая при этом механизм снижения глазного перфузионного давления [31, 35]. Существенным недостатком является то, что все упомянутые исследования носят ретроспективный характер и не позволяют сделать однозначного вывода о роли этих препаратов в глаукомном процессе.

ПРОЧИЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

В немногочисленных исследованиях упоминаются и другие группы препаратов, используемые в кардиологической практике, в контексте их влияния на глаукомный процесс: сильнодействующие («потолочные») диуретики, диуретики средней силы действия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Убедительных доказательств их влияния на ПОУГ не получено [31]. В исследовании Groningen Longitudinal Glaucoma Study (n=362) показано, что блокаторы рецепторов ангиотензина II могут несколько замедлять прогрессирование глаукомы у пожилых пациентов ($p=0,0001$), а также, наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, снижать вероятность перехода из состояния «подозрение на глаукому» в ПОУГ (ОШ 0,12, 95% ДИ 0,01–0,98, $p=0,014$ и ОШ 0,23, 95% ДИ 0,07–0,79, $p=0,012$ соответственно) [36].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Результаты современных систематических обзоров и метаанализов не ставят под сомнение роль СД как фактора риска развития глаукомы. Повышенные значения глюкозы натощак и гликированного гемоглобина, а также длительность существования заболевания серьезно увеличивают вероятность развития ПОУГ (усредненный относительный риск составляет 1,48, 95% ДИ 1,29–1,71,

варьируя в зависимости от исследования) [37]. Одним из наиболее часто назначаемых в мире препаратов для лечения СД 2 типа является метформин, относящийся к гипогликемическим средствам группы бигуанидов. Существующие данные о влиянии метформина на ВГД носят противоречивый характер. В крупномасштабном ($n=150\,016$) ретроспективном когортном исследовании H.C. Lin et al. (2015) была изучена роль метформина в возникновении ПОУГ у пациентов старше 40 лет с СД. У пациентов, принимавших препарат в стандартной дозировке 2 г в день в течение 2 лет, риск развития ПОУГ снизился на 25%. Учитывая, что метформин оказался единственным из большого спектра анализируемых в исследовании гипогликемических препаратов, для которого характерен антиглаукомный эффект, можно предположить, что механизм подобного действия объясняется не только нормализацией гликемического профиля [38]. Противоположные результаты были опубликованы в 2019 г. — группа американских ученых не выявила аналогичных протекторных эффектов метформина. Возможно, это связано с различиями в дизайне исследований, в частности вызывает определенные вопросы использование в качестве основного критерия прогрессирования ПОУГ во втором исследовании необходимость выполнения антиглаукомной операции [39].

Нарушения липидного обмена

Широко распространенный класс лекарственных препаратов для лечения гиперлипидемии — статины — не без оснований оказался в фокусе внимания офтальмологов. Во многом это связано с потенциальными нейропротекторными свойствами статинов, в то время как их влияние на уровень ВГД изучено мало. Возможные механизмы антиглаукомной активности статинов связывают с улучшением ретинального и хориоидального кровотока за счет увеличения оксида азота, с подавлением активности Rho-киназы и связанным с этим возрастанием оттока внутриглазной жидкости и, наконец, со снижением цитотоксических эффектов глутамата на уровне центральной нервной системы [40, 41].

Ряд исследований убедительно демонстрирует, что статины уменьшают риск развития ПОУГ, а также степень функциональных и структурных поражений при уже имеющейся глаукоме. Одно из наиболее крупных ретроспективных когортных исследований, включивших более полумиллиона пациентов с гиперлипидемией, выявило, что риск развития ПОУГ снижается на 0,3% с каждым месяцем употребления статинов. У пациентов, принимающих статины на протяжении 2 лет, этот риск ниже на 8%, чем у пациентов, которые их не используют. Риск конвертации диагноза «подозрение на глаукому» в ПОУГ снижается на 0,4% с каждым последующим месяцем применения препаратов этой группы [42]. Непрерывное лечение статинами на протяжении 2 лет снизило риск возникновения глаукомы на 21%, при этом результат не зависел от дозы (40 или 80 мг) и типа используемых статинов (аторвастатин, ловастатин, розувастатин, симвастатин и др.) [43]. В исследовании J. Kang et al. (2019) повышение уровня общего холестерина в сыворотке крови пациентов старше 40 лет на 20 мг/дл сопровождалось повышением риска развития ПОУГ на 7%. Лечение статинами менее 5 лет снижало риск развития ПОУГ на 15%, в течение 5 лет и более — на 21%, а более 10 лет — на 40% в сравнении с теми, кто

никогда не употреблял препараты данной группы [44]. В проспективном исследовании D. Leung et al. (2010) отмечена корреляция между приемом статинов и стабилизацией периметрических изменений в течение более чем 3 лет у пациентов с глаукомой нормального давления [45].

Впрочем, существуют и противоположные мнения. Так, в популяционном ($n=12\,760$) исследовании H. Chen et al. (2015) было показано, что высокие дозы статинов увеличивают риск возникновения глаукомы в 1,24 раза (95% ДИ 1,03–1,49) [46]. H. Ho et al. (2017) отметили корреляцию между приемом статинов и повышением уровня ВГД [30]. Не отмечено статистически значимого влияния статинов на уровень ВГД или сокращение количества используемых антиглаукомных препаратов у пациентов с ПОУГ в исследованиях офтальмологов в Канаде и Европе [29, 47].

Антидепрессанты

Из других фармакологических групп, заслуживающих пристального внимания, стоит упомянуть селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антидепрессанты третьего поколения, которые широко используют в лечении депрессивных состояний и тревожных расстройств. Показано, что эти препараты могут играть протективную роль при возникновении и прогрессировании ПОУГ. У лиц, использующих эти средства, вероятность развития глаукомы была на 30% ниже, чем в общей популяции обследованных пациентов с глаукомой (ОШ 0,70, 95% ДИ 0,64–0,76, $p=1,0 \times 10^{-15}$). Наиболее значимые результаты были характерны для препарата циталопрам [35].

Проблемы взаимодействия «лекарство — лекарство»

Вопросы нежелательного взаимодействия препаратов для системной терапии с местными антиглаукомными препаратами находятся под пристальным вниманием офтальмофармакологов. Ярким примером является уже упоминавшееся совместное применение пероральных и капельных ББ. Однако и препараты других фармакологических групп могут снижать эффективность медикаментозного лечения глаукомы. Так, ацетилсалициловая кислота (как и другие представители группы нестероидных противовоспалительных средств) обладает свойством нивелировать гипотензивный эффект местных ББ и адреномиметиков [48].

Препарат гормонов щитовидной железы левотироксин может снижать гипотензивный эффект местных ББ при переходе пациента из гипо- в эутиреоидное состояние и в то же время потенцировать эффекты альфа-адреномиметиков [49].

Не установлено влияния системной антигипертензивной терапии на эффективность топических аналогов простагландинов [50].

Заключение

Научные исследования последних лет показывают, что широкое использование системных препаратов и значительное количество системных заболеваний, возможно, являются независимыми факторами риска и прогрессирования глаукомы. Возможно, и сама глаукома — результат различных проявлений системной дисфункции.

В ряде наблюдений убедительно показано, что различные группы препаратов для системной терапии могут нарушать перфузию зрительного нерва, вызывать гибель ганглионарных клеток, нарушать отток водянистой влаги из глаза. В течение последних десятилетий накоплены знания о модулирующей роли в глаукомном процессе некоторых из этих препаратов, включая широко используемые в общеклинической практике ББ, блокаторы кальциевых каналов, статины, препараты для лечения диабета и многие другие.

Впрочем, для целого ряда фармакологических групп эти данные носят спорадический, а порой и противоречивый характер. Это подчеркивает необходимость проведения хорошо спланированных контролируемых исследований. Высокая частота сопутствующей кардиоваскулярной патологии при глаукоме требует учитывать вопросы мультиморбидности при выборе стратегии лечения, а именно: избегать назначения местных и системных препаратов, относящихся к одной группе, и препаратов, способных вызвать аддитивные нежелательные эффекты при одновременном местном и системном применении; осуществлять местную терапию в тесном взаимодействии с профильными специалистами.

Литература/References

1. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M. et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
2. Salive M.E. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev*. 2013;35:75–83. DOI: 10.1093/epirev/mxs009.
3. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66.
4. [Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019;18(1):5–66 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
5. Roughton E.E., Vitry A.I., Coughlin G.E., Gilbert A.L. Multimorbidity, care complexity and prescribing for the elderly. *Aging Health*. 2011;7(5):695–705. DOI: 10.2217/ahe.11.64.
6. Marengoni A., Angleman S., Melis R. et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10(4):430–439. DOI: 10.1016/j.arr.2011.03.003.
7. Charlesworth C.J., Smit E., Lee D.S. et al. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988–2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(8):989–995. DOI: 10.1093/gerona/glv013.
8. Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Coughlin G.E. What Is Polypharmacy? A Systematic Review of Definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230. DOI: 10.1186/s12877-017-0621-2.
9. Stein J.D., Newman-Casey P.A., Niziol L.M. et al. Association Between the Use of Glaucoma Medications and Mortality. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(2):235–240. DOI: 10.1001/archophth.2009.378.
10. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
11. [National guidelines in glaucoma for practitioners. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.)]. DOI: 10.33029/9704-5442-8-GLA-2020-1-384.
12. Егоров Е.А., Еричев В.П., Онищенко А.Л. и др. Системные факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018;18(3):140–145.
13. [Egorov E.A., Eriчев V.P., Onishchenko A.L. et al. Systemic risk factors for developing of primary open-angle glaucoma. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2018;18(3):140–145 (in Russ.)]. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-140-145.
14. Куроедов А.В., Абышева Л.Д., Александров А.С. и др. Тактика ведения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой на практике: варианты медикаментозного, лазерного и хирургического лечения. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2016;15(1):170–185.
15. [Kuroedov A.V., Abyecheva L.D., Alexandrov A.S. et al. Practical management of the patients with primary open-angle glaucoma: variants of medical, laser and surgical treatment. *Mediko-biologicheskiye problemy zhiznedeiatel'nosti*. 2016;15(1):170–185 (in Russ.)].
16. Кукес В.Г., Сычев Д.А. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
17. [Kukes V.G., Sychev D.A. *Clinical pharmacology*. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.)].
18. Fini M.E., Schwartz S.G., Gao X. et al. Steroid-induced ocular hypertension/glaucoma: Focus on pharmacogenomics and implications for precision medicine. *Prog Retin Eye Res*. 2017;56:58–83. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.09.003.
19. Kasetti R.B., Maddineni P., Patel P.D. et al. Transforming growth factor-beta2 (TGF-beta2) signaling plays a key role in glucocorticoid-induced ocular hypertension. *J Biol Chem*. 2018;293(25):9854–9868. DOI: 10.1074/jbc.RA118.002540.
20. Moss E.B., Buys Y.M., Low S.A. et al. A randomized controlled trial to determine the effect of inhaled corticosteroid on intraocular pressure in open-angle glaucoma and ocular hypertension: the ICOUGH study. *J Glaucoma*. 2017;26(2):182–186. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000429.
21. Prakash B., Kumar H.M., Palaniswami S., Lakshman B.H. Ocular Side Effects of Systemic Drugs Used in Dermatology. *Indian J Dermatol*. 2019;64(6):423–430. DOI: 10.4103/ijdd.353_18.
22. Khurram H., Al Ghamdi K.M., Osman E. Screening of Glaucoma or Cataract Prevalence in Vitiligo Patients and Its Relationship With Periorbital Steroid Use. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(2):146–149. DOI: 10.1177/1203475415615325.
23. Tripathi R.C., Tripathi B.J., Haggerty C. Drug-induced glaucomas: mechanism and management. *Drug Saf*. 2003;26(11):749–767. DOI: 10.2165/00002018-200326110-00002.
24. Carnahan M.C., Goldstein D.A. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000;11(6):478–483. DOI: 10.1097/00055735-200012000-00016.
25. Nguyen T.D., Chen P., Huang W.D. et al. Gene structure and properties of TIGR, an olfactomedin-related glycoprotein cloned from glucocorticoid-induced trabecular meshwork cells. *J Biol Chem*. 1998;273(11):6341–6350. DOI: 10.1074/jbc.273.11.6341.
26. Bower T., Samek D.A., Mohammed A. et al. Systemic Medication Usage in Glaucoma Patients. *Can J Ophthalmol*. 2018;53(3):242–245. DOI: 10.1016/j.cjco.2017.10.029.
27. Erb C., Gast U., Schremmer D. German Register for Glaucoma Patients With Dry Eye. I. Basic Outcome With Respect to Dry Eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(11):1593–1601. DOI: 10.1007/s00417-008-0881-9.
28. Newman-Casey P.A., Talwar N., Nan D. et al. The Relationship Between Components of Metabolic Syndrome and Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1318–1326. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.11.022.
29. Flammer J., Orgul S., Costa V.P. et al. The Impact of Ocular Blood Flow in Glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2002;21(4):359–393. DOI: 10.1016/S1350-9462(02)00008-3.
30. Leske M.C., Heijl A., Hyman L. et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007;114(11):1965–1972. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.03.016.
31. Topouzis F., Wilson M.R., Harris A. et al. Association of Open-Angle Glaucoma With Perfusion Pressure Status in the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(5):843–851. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.12.007.
32. Harris A., Topouzis F., Wilson M.R. et al. Association of the optic disc structure with the use of antihypertensive medications: the Thessaloniki eye study. *J Glaucoma*. 2013;22(7):526–531. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31824d1e12.
33. Hohn R., Mirshahi A., Nickels S. et al. Cardiovascular medication and intraocular pressure: results from the Gutenberg Health Study. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(12):1633–1637. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309993.
34. Khawaja A.P., Chan M.P., Broadway D.C. et al. Systemic medication and intraocular pressure in a British population: the EPIC-Norfolk Eye Study. *Ophthalmology*. 2014;121(8):1501–1507. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.02.009.
35. Ho H., Shi Y., Chua J. et al. Association of systemic medication use with intraocular pressure in a multiethnic Asian population: the Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(3):196–202. DOI: 10.1001/jamaophth.2016.5318.
36. Muskens R.P., de Voogd S., Wolfs R.C. et al. Systemic antihypertensive medication and incident open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2221–2226. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.03.047.
37. Schuman J.S. Effects of systemic beta-blocker therapy on the efficacy and safety of topical brimonidine and timolol. *Brimonidine Study Groups 1 and 2. Ophthalmology*. 2000;107(6):1171–1177. DOI: 10.1016/S0161-6420(00)00081-6.
38. Gross F.J., Schuman J.S. Reduced ocular hypotensive effect of topical beta-blockers in glaucoma patients receiving oral beta-blockers. *J Glaucoma*. 1992;1:174–177.
39. Netland P.A., Chaturvedi N., Dreyer E.B. Calcium channel blockers in the management of low-tension and open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1993;115(5):608–613. DOI: 10.1016/S0002-9394(14)71458-8.
40. Zheng W., Dryja T.P., Wei Z. et al. Systemic medication associations with presumed advanced or uncontrolled primary open angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2018;125(7):984–993. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.01.007.
41. Pappels K., Loisele A.R., Visser S., Jansons N.M. Association of systemic medication exposure with glaucoma progression and glaucoma suspect conversion in the Groningen Longitudinal Glaucoma Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(14):4548–4555. DOI: 10.1167/iov.19-27984.
42. Zhao D., Cho J., Kim M.H. et al. Diabetes, Fasting Glucose, and the Risk of Glaucoma: A Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2015;122(1):72–78. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.07.051.
43. Lin H.C., Stein J.D., Nan B. et al. Association of geroprotective effects of metformin and risk of open-angle glaucoma in persons with diabetes mellitus. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(8):915–923. DOI: 10.1001/jamaophth.2015.1440.
44. Wang S.V., Li N., Rice D.S. et al. Using healthcare databases to refine understanding of exploratory associations between drug and progression of open angle glaucoma. *Clin Pharm Ther*. 2019;106(4):874–883. DOI: 10.1002/cpt.1490.
45. Nagaoka T., Takahashi A., Sato E. et al. Effect of systemic administration of simvastatin on retinal circulation. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(5):665–670. DOI: 10.1001/archophth.124.5.665.
46. Bosel J., Gander F., Harms C. et al. Neuroprotective effects of atorvastatin against glutamate-induced excitotoxicity in primary cortical neurons. *J Neurochem*. 2005;92(6):1386–1398. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02980.x.
47. Stein J.D., Newman-Casey P.A., Talwar N. et al. The relationship between statin use and open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2074–2081. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.04.029.

43. Talwar N., Musch D.C., Stein J.D. Association of daily dosage and type of statin agent with risk of open-angle glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(3):263–267. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2016.5406.
44. Kang J.H., Boumenna T., Stein J.D. et al. Association of Statin use and high serum cholesterol levels with risk of primary openangle glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(7):756–765. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2019.0900.
45. Leung D.Y., Li F.C., Kwong Y.Y. et al. Simvastatin and disease stabilization in normal tension glaucoma: a cohort study. *Ophthalmology.* 2010;117(3):471–476. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.08.016.
46. Chen H.Y., Hsu S.Y., Chang Y.C. et al. Association between statin use and open-angle glaucoma in hyperlipidemia patients: a Taiwanese population-based case-control study. *Medicine.* 2015;94(45): e2018. DOI: 10.1097/MD.0000000000002018.
47. Marcus M.W., Muskens R.P., Ramdas W.D. et al. Cholesterol lowering drugs and incident open-angle glaucoma: a population based cohort study. *PLoS ONE.* 2012;7(1): e29724. DOI: 10.1371/journal.pone.0029724.
48. Camras C.B., Feldman S.G., Podos S.M. et al. Inhibition of the epinephrine induced reduction of intraocular pressure by systemic indomethacin in humans. *Am J Ophthalmol.* 1985;100(1):169–173. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)75001-9.
49. Salim S., Shields M.B. Glaucoma and Systemic Diseases. *Surv Ophthalmol.* 2010;55(1):64–77. DOI: 10.1016/j.survophthal.2009.03.006.
50. Siddiqui M., Iltis J., Yanev P. et al. Effect of Systemic Antihypertensives on Change in Intraocular Pressure After Initiating Topical Prostaglandins for Primary Open-Angle Glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:207–213. DOI: 10.2147/OPHT. S192010.

Сведения об авторах:

¹Гетманова Анастасия Михайловна — врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0002-4900-6193;

²Брежнев Андрей Юрьевич — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-5597-983X;

^{3,4}Куроедов Александр Владимирович — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии, начальник офтальмологического отделения, ORCID iD 0000-0001-9606-0566;

²Баранов Валерий Иванович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-2977-7628;

⁴Дворников Антон Сергеевич — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, декан лечебного факультета, ORCID iD 0000-0002-0429-3117.

¹ГАУЗ «Брянская областная больница № 1». 241033, Россия, г. Брянск, пр-т Станке Димитрова, д. 86.

²ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3.

³ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России. 107014, Россия, г. Москва, ул. Б. Оленья, д. 8А.

⁴ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Контактная информация: Гетманова Анастасия Михайловна, e-mail: anastasiagetmanova@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 04.07.2020.

About the authors:

¹Anastasiya M. Getmanova — ophthalmologist, ORCID iD 0000-0002-4900-6193;

²Andrey Yu. Brezhnev — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-5597-983X;

^{3,4}Aleksandr V. Kuroyedov — Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Ophthalmology, Head of the Division of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-9606-0566;

²Valery I. Baranov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief of the of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-2977-7628;

⁴Anton S. Dvornikov — Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology, Dean of the Medical Faculty, ORCID iD 0000-0002-0429-3117.

¹Bryansk Regional Hospital. 86, Stanke Dimitrov av., Bryansk, 241033, Russian Federation.

²Kursk State Medical University. 3, Karl Marks str., Kursk, 305041, Russian Federation.

³Mandryka Military Clinical Hospital. 8A, Bolshaya Olenya str., Moscow, 107014, Russian Federation.

⁴Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

Contact information: Anastasiya M. Getmanova, e-mail: anastasiagetmanova@gmail.com **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 04.07.2020.