AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

ПЕРЕВОД

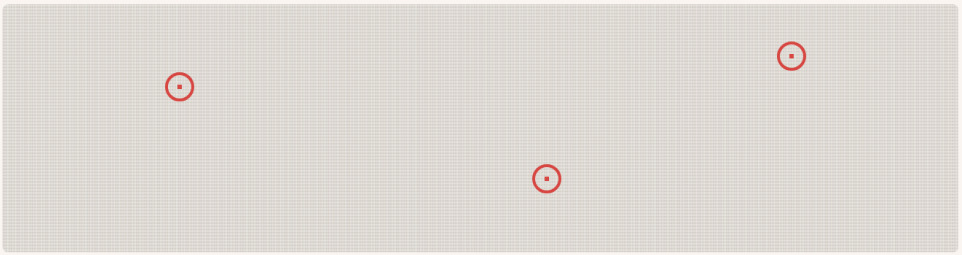
Эпидемиология, безопасность медикаментозного расширения зрачка и связанный с лекарственными препаратами риск острого приступа закрытия угла передней камеры в США

10 июля 2026 • Shah J., Pathuri S., Adamovich-Zeitlin R., et al.

КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ · AMERICAN JOURNAL OF OPHTHAL… · 89 058 192 ВЗРОСЛЫХ

Расширение зрачка: приступ закрытия угла у 3,1 на 100 000

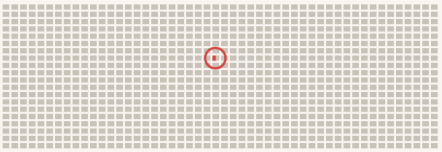
100 000 ОБСЛЕДОВАНИЙ С РАСШИРЕНИЕМ ЗРАЧКА



3,1 **приступа на 100 000 обследований** (95% ДИ 2,3–3,7). Кольцами отмечены приступы; точка серого поля — одно обследование

0,5 на 1000

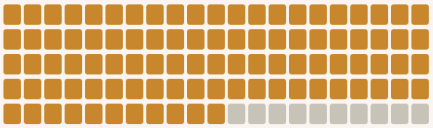
при первичном закрытии угла или анатомически узком угле (95% ДИ 0,4–0,6)



1000 обследований

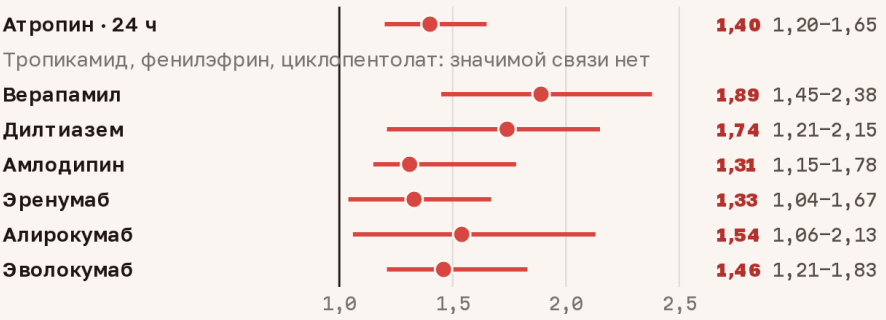
90,5%

из 105 приступов за 14 дней диагностировали в первые 24 часа



105 приступов: 95 в первые сутки

ОТНОШЕНИЕ РИСКОВ К АКТИВНОЙ АЛЬТЕРНАТИВЕ



Наблюдательные ассоциации. Причинность не установлена, это не показание к отмене терапии.

ОРИГИНАЛ

Epidemiology, Safety of Dilation, and Medication-Associated Risk of Acute Angle-Closure Crisis in the United States

Цель. Оценить эпидемиологию острого приступа закрытия угла передней камеры (ААСС), безопасность медикаментозного расширения зрачка и риск ААСС, связанный с лекарственными препаратами, в США.

Дизайн. Ретроспективное клиническое когортное исследование.

Участники. Взрослые пациенты (≥18 лет), данные которых представлены в многоцентровой федеративной сети электронных медицинских карт.

Методы. На основании обезличенных данных электронных медицинских карт за 2010–2025 гг. выявляли случаи ААСС по кодам ICD-10-CM с последующим радикальным лечебным вмешательством в течение 14 дней. Динамику заболеваемости, распространённости и диагностических подходов оценивали с помощью критериев Манна — Кендалла. Риск ААСС, связанный с расширением зрачка, оценивали у пациентов, проходивших офтальмологические обследования с расширением зрачка; впервые возникший ААСС выявляли в течение 14 дней, а в анализе чувствительности — в течение 24 часов. Связанный с лекарственными препаратами риск ААСС оценивали в когортах с активным препаратом сравнения, используя сопоставление по оценке склонности в соотношении 1:1 и модели пропорциональных рисков Кокса в пределах 30-дневного периода.

Основные оцениваемые показатели. Заболеваемость ААСС на 100 000 обследований с расширением зрачка и отношения рисков (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ) для риска ААСС, связанного с лекарственными препаратами.

Результаты. С 2010 по 2025 г. кумулятивная заболеваемость ААСС составила 0,014%, а распространённость первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ) среди пациентов с ААСС — 16,7%. Заболеваемость ААСС и распространённость ПЗУГ среди пациентов с ААСС со временем увеличивались (для всех показателей $P < 0,001$). Частота применения гониоскопии снижалась, тогда как частота использования методов визуализации переднего отрезка глаза возрастала (для всех показателей $P < 0,001$). При проведении 3 400 372 обследований с расширением зрачка у 2 444 570 пациентов ААСС после расширения зрачка возникал редко: 3,1 случая на 100 000 обследований (95% ДИ 2,3–3,7). Аналогичные результаты получены в анализе чувствительности с 24-часовым периодом; случаи преимущественно отмечались у пациентов с анатомическими факторами риска. Повышенный риск ААСС наблюдался при применении препаратов с установленной связью с ААСС и некоторых препаратов с менее изученной связью, включая лактулозу (ОР 1,67), метоклопрамид (1,38), суматриптан (1,64), празозин (1,32) и теразозин (1,77) (для всех $P < 0,05$). Ранее не описанные связи выявлены для моноклональных антител к пептиду, связанному с геном кальцитонина (CGRP), — эренумаба (1,33), блокаторов кальциевых каналов (БКК) — верапамила (1,89) и дилтиазема (1,74), а также ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) — алирокумаба (1,54) и эволокумаба (1,46) (для всех $P < 0,05$).

Выводы. ААСС после медикаментозного расширения зрачка возникал редко и преимущественно у анатомически предрасположенных пациентов, что подтверждает безопасность расширения зрачка в повседневной практике. Сигналы риска, связанного с лекарственными препаратами, подчёркивают важность

заблаговременной оценки офтальмологического риска и сверки лекарственной терапии. Впервые выявленные связи с БКК, моноклональными антителами к CGRP и ингибиторами PCSK9 требуют дальнейшего изучения.

Американский журнал офтальмологии (Am J Ophthalmol). 2026;291:262–276.

Сведения об авторских правах и лицензии: См. оригинал.

Ноябрь 2026 г.

DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajo.2026.07.007
0002-9394/$36.00

Дополнительные материалы доступны на сайте AJO.com.

Представление на конференции. Часть результатов этой работы была представлена на ежегодном конгрессе Американского глаукомного общества в 2026 г.

Сокращения и аббревиатуры. AACC — острый приступ закрытия угла передней камеры; ANA — анатомически узкий угол передней камеры; AS-OCT — оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза; BMI (ИМТ) — индекс массы тела; CCB (БКК) — блокатор кальциевых каналов; CGRP — пептид, связанный с геном кальцитонина; CI (ДИ) — доверительный интервал; CPT — действующая номенклатура медицинских процедур; EMR (ЭМК) — электронная медицинская карта; HR (ОР) — отношение рисков; ICD-10-CM — клиническая модификация Международной классификации болезней 10-го пересмотра; LPI (ЛПИ) — лазерная периферическая иридотомия; PAC — первичное закрытие угла передней камеры; PACG (ПЗУГ) — первичная закрытоугольная глаукома; PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин-кексинового типа 9; PSM — сопоставление по оценке склонности; SD (СО) — стандартное отклонение; SMD — стандартизованная разность средних; UBM (УБМ) — ультразвуковая биомикроскопия.

Принято к публикации 4 июля 2026 г.

Введение

Острый приступ закрытия угла передней камеры (AACC) — угрожающее зрению неотложное офтальмологическое состояние, характеризующееся внезапным симптомным повышением внутриглазного давления вследствие закрытия угла передней камеры.[1, 2] При отсутствии лечения AACC может привести к повреждению зрительного нерва и необратимой потере зрения.[1-5] На долю AACC приходится непропорционально большая часть острых офтальмологических заболеваний в США, причём за последние два десятилетия число обращений в отделения неотложной помощи значительно возросло.[6] Кроме того, у пациентов, перенёсших AACC, сохраняется риск прогрессирования до первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ) и долговременных нарушений зрения.[7]

Медикаментозное расширение зрачка — хорошо известный провоцирующий фактор AACC в предрасположенных глазах, особенно при анатомически узком угле передней камеры (ANA). Предыдущие исследования, в том числе Rotterdam Study, Baltimore Eye Study и Zhongshan Angle-Closure Prevention Trial, неизменно показывали, что AACC, связанный с расширением зрачка, встречается редко даже у лиц высокого риска с установленной патологией закрытия угла.[4, 8, 9] Однако эти исследования проводились преимущественно за пределами США. Поэтому популяционные данные о риске AACC, связанном с расширением зрачка, и клинических характеристиках пациентов с этим осложнением в США остаются ограниченными. Ранее проведённое исследование среди участников программы Medicare в США показало, что многие пациенты, у которых развился AACC, до этого обращались за офтальмологической помощью, однако узкий угол мог остаться нераспознанным, а гониоскопию применяли недостаточно.[7, 10] Эти результаты указывают на возможные пробелы в оценке риска и раннем выявлении заболевания.

Помимо расширения зрачка, с AACC связывают широкий спектр системных и офтальмологических препаратов, действующих через такие механизмы, как зрачковый блок, хориоидальный выпот и смещение иридохрусталиковой диафрагмы кпереди.[11] Хотя риск для некоторых классов препаратов признан, имеющиеся доказательства

основаны главным образом на описаниях отдельных случаев и небольших сериях наблюдений.[11,] [12] Комплексный анализ безопасности широкого спектра часто назначаемых системных и офтальмологических препаратов в когорте пациентов США не проводился. Кроме того, ряд широко назначаемых классов лекарственных средств и новых препаратов, которые могут иметь общие фармакологические механизмы или эффекты с препаратами, для которых известен риск ААСС, систематически не оценивали. В результате врачи различных специальностей не располагают количественными данными, позволяющими оценить риск ААСС при начале или продолжении часто применяемой терапии.

Чтобы восполнить эти пробелы, мы провели ретроспективное клиническое когортное исследование с использованием крупной общенациональной сети электронных медицинских карт. Его задачами были: (1) оценить динамику заболеваемости ААСС и распространённости ПЗУГ среди пациентов с ААСС; (2) охарактеризовать практику диагностического обследования; (3) оценить безопасность рутинного медикаментозного расширения зрачка в условиях реальной практики в широкой и разнообразной популяции США; (4) выполнить комплексный популяционный анализ риска ААСС при применении широкого спектра часто назначаемых системных и офтальмологических препаратов. Эти анализы позволяют охарактеризовать ААСС в повседневной клинической практике США и имеют непосредственное значение для стратификации риска, консультирования пациентов и фармаконадзора в офтальмологии и других медицинских специальностях.

Методы

Источник данных

Данные получены из Объединённой сети TriNetX в США — федеративной сети медицинских исследований, объединяющей обезличенные электронные медицинские карты (ЭМК), включая сведения о диагнозах, процедурах, лекарственных препаратах и лабораторных показателях. На момент анализа сеть содержала данные более чем 126 млн пациентов из 72 медицинских организаций США.[13] Все анализы выполнены на основании единой выгрузки данных от 15 ноября 2025 г., чтобы обеспечить внутреннюю согласованность результатов на непрерывно обновляемой платформе.

В число участвующих учреждений входят академические медицинские центры и связанные с ними амбулаторные практики, клиники, основные и филиальные больницы, специализированные лечебные центры и местные больницы. Это обеспечивает широкое географическое и демографическое представительство пациентов, получающих медицинскую помощь на территории США.[13] Сбор, обработка и передача данных соответствовали применимым требованиям по защите данных, включая Закон США о переносимости и подотчётности медицинского страхования. TriNetX сертифицирована по стандарту ISO 27001:2013 и работает в рамках комплексной системы информационной безопасности, обеспечивающей защиту персональных и медицинских данных. Поскольку в исследовании использовались только обезличенные данные, непосредственного контакта с пациентами не было и доступ к конфиденциальным сведениям, позволяющим идентифицировать пациентов, не осуществлялся, экспертный совет по этике Медицинского колледжа Альберта Эйнштейна определил, что исследование освобождается от этической экспертизы, и отменил требование получения информированного согласия. Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации в той мере, в какой они применимы к исследованиям с использованием вторичных анонимизированных данных.

Дизайн исследования и отбор когорт

В этом ретроспективном клиническом когортном исследовании оценивали эпидемиологию ААСС, безопасность медикаментозного расширения зрачка и риск ААСС, связанный с лекарственными препаратами, у взрослых в США. В исследование включали лиц в возрасте ≥18 лет с доступными продольными данными ЭМК за период с 1 января 2010 г. по 31 октября 2025 г.

Случаи ААСС выявляли по диагностическому коду H40.21x клинической модификации

Международной классификации болезней 10-го пересмотра (ICD-10-CM), охватывающему как острый приступ, так и криз закрытия угла, в соответствии с определением AACC и рекомендациями по документированию с использованием ICD-10-CM, изложенными в руководстве Американской академии офтальмологии «Предпочтительная практика ведения первичной патологии закрытия угла» 2025 г.[2] Для повышения специфичности диагностики обязательным условием было выполнение радикального лечебного вмешательства в течение 14 дней после индексной постановки диагноза AACC. К таким вмешательствам относили лазерную периферическую иридотомию (ЛПИ), хирургическую иридэктомию или удаление хрусталика, в том числе экстракцию катаракты; их выявляли по кодам действующей номенклатуры медицинских процедур (CPT). Все коды ICD-10-CM, CPT и Системы единого кодирования медицинских процедур, использованные для определения AACC, лечебных вмешательств и соответствия критериям включения в когорты, приведены в дополнительной таблице 1.

Исследование включало три заранее предусмотренных анализа: (1) эпидемиологическая оценка AACC и анализ диагностических обследований; (2) оценка риска AACC, связанного с расширением зрачка; (3) оценка риска AACC, связанного с лекарственными препаратами.

Эпидемиологическая оценка и анализ диагностических обследований

Впервые возникшим считали AACC при отсутствии в анамнезе AACC, ПЗУГ, ЛПИ или хирургической иридэктомии до индексного события, что обеспечивало отсутствие изучаемого исхода на момент включения в когорту. В этот анализ включали только первый случай AACC у каждого пациента, соответствовавший критериям. На протяжении периода исследования характеризовали ежегодную заболеваемость AACC и ежегодную распространённость ПЗУГ среди пациентов с впервые возникшим AACC. Практику диагностического обследования оценивали среди пациентов с впервые возникшим AACC, в том числе частоту применения гониоскопии, оптической когерентной томографии переднего отрезка глаза (AS-OCT) и ультразвуковой биомикроскопии (УБМ), выявляемых по кодам CPT, перечисленным в дополнительной таблице 1. Диагностические исследования оценивали в день постановки диагноза AACC и в течение последующих 14 дней. Этот период был выбран, чтобы охватить обследования, выполненные вскоре после острого события, с учётом задержек документирования, оказания помощи по направлению и клинических ситуаций, в которых визуализация при первичном обращении может быть затруднена и обследование проводят после начального лечения. Также рассчитывали долю пациентов, которым гониоскопию выполняли в течение 6 и 12 месяцев до AACC, чтобы оценить, были ли лица группы риска выявлены до развития острого состояния.

Риск AACC, связанный с расширением зрачка

Для оценки риска AACC после медикаментозного расширения зрачка выявляли пациентов, прошедших комплексное обследование глаз у офтальмолога или оптометриста. Использовали коды CPT и Системы единого кодирования медицинских процедур для офтальмологического обследования с расширением зрачка, включая комплексные обследования глаз (92004, 92014, 92018), расширенную офтальмоскопию (92225, 92226, 92201) и осмотр глазного дна с расширением зрачка (92250, S3000, G8397, G2102), как подробно описано в дополнительной таблице 1. Индексной датой считали дату первого за период исследования офтальмологического обследования с расширением зрачка, соответствовавшего критериям. Пациентов с документированным первичным закрытием угла передней камеры (PAC), подозрением на первичное закрытие угла передней камеры (PACS) или ANA из анализа безопасности расширения зрачка не исключали. Пациентов с любым документированным анамнезом AACC, ПЗУГ, ЛПИ или хирургической иридэктомии до индексного обследования исключали, чтобы избежать ошибочной классификации ранее существовавшей или ранее леченной патологии закрытия угла (рис. 1). Поскольку исследование было посвящено впервые возникшему AACC, учитывали только первое соответствовавшее критериям событие у каждого пациента. Таким образом, пациенты, которым после развития AACC повторно проводили обследования с расширением зрачка,

не могли вносить дополнительные события ААСС в анализ. Событие ААСС относили к индексному обследованию, если соответствовавший критериям впервые возникший ААСС был диагностирован в течение 14 дней. Этот период был выбран для учёта задержек клинического документирования, оказания помощи по направлению и лечения после расширения зрачка. Для оценки временной близости событий и устойчивости основных результатов выполнили заранее предусмотренный анализ чувствительности, ограничив интервал между воздействием и исходом 24 часами.

Офтальмологические обследования, закодированные по CPT и проведённые одному пациенту в один календарный день, считали одним расширением зрачка: каждый уникальный пациенто-день соответствовал одному эпизоду медикаментозного расширения зрачка. Такой подход отражает одно клиническое обращение и соответствует эпидемиологическим методам на основе ЭМК, а также ранее проведённым исследованиям ААСС на основе данных счетов на оплату медицинской помощи, направленных страховщикам, в которых воздействия определяли на уровне обращения, чтобы избежать повторного учёта в рамках одного эпизода оказания помощи.[14, 15] Поскольку сторона глаза кодировалась непоследовательно в разных участвующих медицинских организациях, воздействие в виде расширения зрачка операционально определяли на уровне пациенто-дня, то есть обследования, а не отдельного глаза. Соответственно, исходы отражают события ААСС на уровне пациента, возникшие как минимум в одном глазу после обследования с расширением зрачка. Среди пациентов, у которых после расширения зрачка развился ААСС, оценивали выполнение гониоскопии за 6 и 12 месяцев до индексного события, чтобы охарактеризовать диагностические обследования, предшествовавшие острому состоянию.

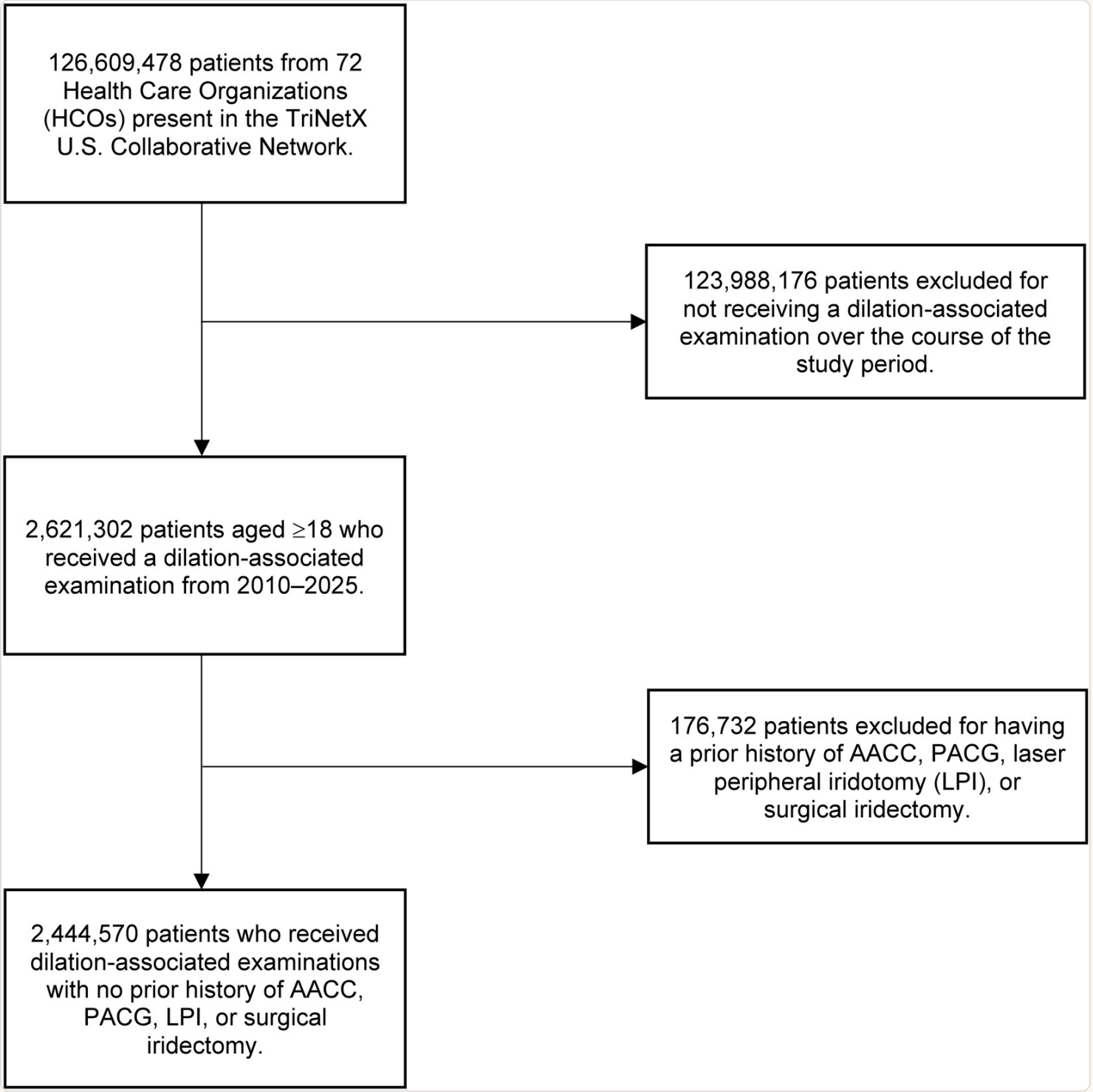
Риск ААСС, связанный с лекарственными препаратами

Формирование когорт

Анализ безопасности лекарственных препаратов включал классы средств с установленной или предполагаемой связью с ААСС, а также широкий спектр часто назначаемых препаратов по различным клиническим показаниям. Такой подход позволил провести комплексный популяционный анализ безопасности средств как с ранее установленными доказательствами связи, так и без них. Всего оценивали 38 заранее определённых классов, включавших 209 различных препаратов. Для уменьшения смешения, обусловленного показаниями к назначению, каждый препарат сравнивали с клинически подходящей когортой активного сравнения, состоявшей из пациентов, получавших альтернативную терапию по сходным клиническим показаниям. Каждый препарат анализировали независимо, в отдельном сравнении двух когорт: исследуемого препарата и заранее определённой группы активного сравнения. Все оценённые препараты, соответствующие группы активного сравнения и коды препаратов RxNorm приведены в дополнительных таблицах 2 и 3.

Сведения о препаратах выявляли по данным ЭМК о назначениях и введении лекарственных средств. Формирование когорт начинали с выявления пациентов, которым исследуемый препарат или активный препарат сравнения был назначен в тот же день, когда было документировано обращение за медицинской помощью. Во всех лекарственных анализах применяли двухлетний период без исследуемого препарата: требовалось отсутствие записей о его получении или введении в течение предшествующих 2 лет, чтобы свести к минимуму ошибочную классификацию воздействия из-за предшествующего применения. Проспективное наблюдение начинали только после документального подтверждения в ЭМК отпуска препарата при амбулаторном лечении или его введения в стационаре. Кроме того, из соответствующего анализа конкретного препарата исключали пациентов, которым в течение 30-дневного периода наблюдения назначали любой другой препарат, оцениваемый в настоящем исследовании, чтобы свести к минимуму возможное перекрытие воздействий. Для обеспечения минимального взаимодействия пациента с офтальмологической службой в системе здравоохранения дополнительным требованием было наличие за период исследования хотя бы одной записи об офтальмологической услуге или обращении. Такие записи выявляли по внутреннему коду CPT

исследовательской платформы для офтальмологических услуг и процедур (1012793). Пациентов с ранее диагностированными ААСС или ПЗУГ, ранее выполненными ЛПИ или хирургической иридэктомией исключали до индексной даты применения препарата, чтобы все исходы отражали впервые возникшие события ААСС.



- **Рис. 1. Отбор когорты для анализа острого приступа закрытия угла передней камеры, связанного с расширением зрачка.** Блок-схема отбора исследуемой когорты для оценки риска острого приступа закрытия угла передней камеры (AACC) после медикаментозного расширения зрачка. Выявляли взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше, прошедших офтальмологическое обследование с расширением зрачка с 1 января 2010 г. по 31 октября 2025 г. Пациентов с AACC, первичной закрытоугольной глаукомой (PACG; ПЗУГ), лазерной периферической иридотомией (LPI; ЛПИ) или хирургической иридэктомией в анамнезе исключали, после чего формировали окончательную аналитическую когорту.

Содержание схемы. В Объединённой сети TriNetX в США представлены 126 609 478 пациентов из 72 медицинских организаций (HCOs). Исключены 123 988 176 пациентов, которым за период исследования не проводили обследование с расширением зрачка. Выявлены 2 621 302 пациента в возрасте ≥18 лет, прошедшие обследование с расширением зрачка в 2010–2025 гг. Исключены 176 732 пациента с AACC, ПЗУГ, ЛПИ или хирургической иридэктомией в анамнезе. Окончательная когорта: 2 444

570 пациентов, прошедших обследования с расширением зрачка и не имевших в анамнезе ААСС, ПЗУГ, ЛПИ или хирургической иридэктомии.

В качестве заранее предусмотренного расширения анализа безопасности расширения зрачка в рамках того же аналитического подхода оценивали связь между риском ААСС и офтальмологическими мидриатиками и циклоплегиками, обычно используемыми для медикаментозного расширения зрачка. Эти анализы ограничивали пациентами из когорты оценки безопасности расширения зрачка; каждый индексный препарат сравнивали с когортами активного сравнения, получавшими альтернативные средства того же класса офтальмологических препаратов, как подробно описано в дополнительной таблице 3.

Исходные характеристики и сопоставление по оценке склонности

Во всех анализах риска ААСС, связанного с лекарственными препаратами, исходные характеристики оценивали за 2 года, предшествовавшие индексной дате применения препарата. Ковариаты включали возраст, пол, расовую и этническую принадлежность, а также значимые сопутствующие системные заболевания: артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, обструктивное апноэ сна, мигрень, цереброваскулярные заболевания и эпилепсию или повторные судорожные приступы.

Дополнительные офтальмологические ковариаты включали состояние хрусталика — возрастную катаракту, другую катаракту, афакию и артифакию, — ANA и диагнозы, связанные с глаукомой. Также учитывали лабораторные показатели, в том числе гемоглобин A1c и индекс массы тела, и показатели использования медицинской помощи, включая офтальмологические услуги и процедуры. Эти переменные выбрали заранее, чтобы учесть социально-демографические факторы, бремя системных заболеваний, использование медицинской помощи и структурные факторы офтальмологического риска, потенциально связанные как с лекарственными препаратами, так и с риском ААСС.

Для каждого лекарственного анализа проводили сопоставление по оценке склонности (PSM) в соотношении 1:1 между пациентами, начинавшими приём исследуемого препарата, и пациентами, начинавшими приём активного препарата сравнения. Использовали «жадный» алгоритм ближайшего соседа без возвращения. Сбалансированность ковариат оценивали по стандартизованным разностям средних; заранее установленным критерием достаточной сбалансированности после сопоставления была абсолютная величина стандартизованной разности средних <0,1.

Наглядный пример сбалансированности ковариат до и после сопоставления для одной из репрезентативных лекарственных когорт приведён в таблице 1. Во всех лекарственных анализах применяли один и тот же алгоритм сопоставления.

Определение исхода

Первичным исходом в анализах безопасности лекарственных препаратов был впервые возникший ААСС в течение 30 дней после отпуска препарата при амбулаторном лечении или его введения в стационаре. Этот период риска выбрали для учёта всего спектра возможных фармакологических воздействий на анатомию переднего отрезка глаза, включая отсроченное развитие лекарственно-индуцированного ААСС, которое, по опубликованным данным, может происходить через несколько недель после воздействия препарата.[16]

В анализах офтальмологических мидриатиков и циклоплегиков использовали 24-часовой интервал между воздействием и исходом, соответствующий кратковременному фармакологическому действию этих средств.

Статистический анализ

Ежегодную заболеваемость ААСС и ежегодную распространённость ПЗУГ среди пациентов с ААСС рассчитывали описательно на протяжении периода исследования. Динамику заболеваемости, распространённости ПЗУГ и частоты применения диагностических исследований оценивали с помощью критериев тренда Манна — Кендалла; в качестве меры

монотонной связи приводили коэффициент τ Кендалла. Для сравнения исходов между двумя календарными периодами — 2010–2017 и 2018–2025 гг. — применяли отрицательную биномиальную регрессию, оценивая отношения показателей заболеваемости и распространённости с 95% доверительными интервалами (ДИ).

В анализах безопасности расширения зрачка заболеваемость ААСС рассчитывали делением числа впервые возникших событий ААСС на общее число уникальных пациенто-дней с расширением зрачка; каждый день обследования, соответствовавший критериям, считали одним воздействием в виде расширения зрачка. Заболеваемость представляли на 100 000 пациентов и на 100 000 обследований с расширением зрачка. Для расчёта 95% ДИ использовали распределение Пуассона и число событий, полученное на исследовательской платформе. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов, у которых развился ААСС, сравнивали с характеристиками пациентов без ААСС с помощью двухвыборочных t-критериев для непрерывных переменных и критериев хи-квадрат для категориальных переменных.

В анализах безопасности лекарственных препаратов проводили PSM в соотношении 1:1, как описано выше. Анализ времени до события выполняли с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса, оценивая отношения рисков (ОР) и 95% ДИ для впервые возникшего ААСС в пределах заранее определённых периодов риска. Для каждой построенной модели Кокса предположение о пропорциональности рисков проверяли с помощью остатков Шёнфельда. Признаки нарушения оценивали с использованием общепринятого порога $P < 0,05$; значимые результаты интерпретировали как указание на возможное изменение эффектов во времени, а не как результаты формальной проверки гипотез.

Анализы с отрицательным контролем

Для оценки специфичности наблюдаемых сигналов ААСС, связанных с лекарственными препаратами, и выявления возможного систематического смещения анализировали заранее определённые препараты отрицательного контроля. Использовали те же принципы формирования когорт, выбора активного сравнения и PSM, тот же период наблюдения и те же статистические методы, что и в основных лекарственных анализах. В качестве воздействий отрицательного контроля выбрали ацетилсалициловую кислоту и инсулин, поскольку ни для одного из них не известна связь с ААСС.

Аналитическая платформа и статистическое программное обеспечение

Формирование всех когорт, процедуры сопоставления и основные анализы проводили во встроенной аналитической среде платформы. Она использует R версии 4.0.2 (пакеты survival и Hmisc), Python версии 3.7 (lifelines, pandas, numpy, scipy и statsmodels) и Java версии 11.0.16 (Apache Commons Math версии 3.6.1). Дополнительные статистические анализы, включая оценку трендов по Манну — Кендаллу и отрицательную биномиальную регрессию, выполняли в R версии 4.5.1 (Фонд статистических вычислений R). Лесовидную диаграмму построили с помощью пакета forester в R, а графики динамики заболеваемости и распространённости, а также частоты использования диагностических методов — в GraphPad Prism версии 10.4.1.

Таблица 1. Сбалансированность исходных ковариат до и после сопоставления 1:1 по оценке склонности: наглядный пример когорты пациентов, получавших топирамат.

Характеристика	Подкатегория	До сопоставления			После сопоставления		
		Топирамат (N = 14 984)	Активный препарат сравнения (N = 151 156)	SMD	Топирамат (N = 14 970)	Активный препарат сравнения (N = 14 970)	SMD

Характеристика	Подкатегория	До сопоставления			После сопоставления		
		Топирамат (N = 14 984)	Активный препарат сравнения (N = 151 156)	SMD	Топирамат (N = 14 970)	Активный препарат сравнения (N = 14 970)	SMD
Возраст на индексную дату, среднее (СО)		43,6 ± 14,8	55,6 ± 16,1	0,773	43,7 ± 14,8	43,5 ± 15,0	0,010
Пол	Мужской	2732 (18,2)	58 860 (38,9)	0,471	2732 (18,2)	2521 (16,8)	0,036
	Женский	12 246 (81,7)	92 232 (61,0)	0,471	12 232 (81,7)	12 440 (83,1)	0,036
	Неизвестно	10 (0,1)	10 (0,0)	0,044	10 (0,1)	10 (0,1)	0,000
Расовая принадлежность	Белые	9570 (63,9)	100 901 (66,8)	0,061	9564 (63,9)	9743 (65,1)	0,025
	Азиаты	358 (2,4)	6145 (4,1)	0,095	358 (2,4)	328 (2,2)	0,013
	Чернокожие или афроамериканцы	2639 (17,6)	23 542 (15,6)	0,055	2635 (17,6)	2526 (16,9)	0,019
	Американские индейцы или коренные жители Аляски	92 (0,6)	858 (0,6)	0,006	92 (0,6)	81 (0,5)	0,010
	Коренные жители Гавайев или других островов Тихого океана	75 (0,5)	765 (0,5)	0,001	75 (0,5)	65 (0,4)	0,010
	Другая расовая принадлежность	929 (6,2)	4198 (2,8)	0,166	927 (6,2)	913 (6,1)	0,004
	Неизвестно	1321 (8,8)	14 747 (9,8)	0,032	1319 (8,8)	1314 (8,8)	0,001
Этническая принадлежность	Испаноязычные или латиноамериканцы	1962 (13,1)	17 872 (11,8)	0,038	1962 (13,1)	1896 (12,7)	0,013
	Не относятся к испаноязычным или латиноамериканцам	10 238 (68,3)	103 659 (68,6)	0,005	10 227 (68,3)	10 284 (68,7)	0,008
	Неизвестно	2784 (18,6)	29 625 (19,6)	0,026	2781 (18,6)	2790 (18,6)	0,002
Сахарный диабет 2-го типа		2069 (13,8)	36 048 (23,8)	0,259	2068 (13,8)	1913 (12,8)	0,030
Артериальная гипертензия		4116 (27,5)	63 111 (41,8)	0,304	4115 (27,5)	3918 (26,2)	0,030
Гиперлипидемия		2832 (18,9)	47 703 (31,6)	0,295	2831 (18,9)	2657 (17,7)	0,030
Избыточная масса тела и ожирение		5527 (36,9)	35 881 (23,7)	0,289	5513 (36,8)	5328 (35,6)	0,026
Обструктивное апноэ сна		2349 (15,7)	20 143 (13,3)	0,067	2341 (15,6)	2166 (14,5)	0,033
Мигрень		4459 (29,8)	14 589 (9,7)	0,522	4445 (29,7)	4162 (27,8)	0,042
Цереброваскулярные заболевания		849 (5,7)	13 476 (8,9)	0,125	849 (5,7)	732 (4,9)	0,035
Возрастная катаракта		1446 (9,7)	31 913 (21,1)	0,322	1446 (9,7)	1309 (8,7)	0,032
Другая катаракта		449 (3,0)	12 212 (8,1)	0,224	449 (3,0)	378 (2,5)	0,029
Афакия		23 (0,2)	449 (0,3)	0,030	23 (0,2)	18 (0,1)	0,009
Артифакия		227 (1,5)	7113 (4,7)	0,185	227 (1,5)	213 (1,4)	0,008
Подозрение на глаукому		904 (6,0)	14 918 (9,9)	0,142	904 (6,0)	824 (5,5)	0,023
Открытоугольная глаукома		169 (1,1)	4990 (3,3)	0,148	169 (1,1)	138 (0,9)	0,021
Анатомически узкий угол передней камеры		72 (0,5)	1347 (0,9)	0,050	72 (0,5)	54 (0,4)	0,019
Эпилепсия и повторные судорожные приступы		261 (1,7)	2755 (1,8)	0,006	261 (1,7)	250 (1,7)	0,006

Характеристика	Подкатегория	До сопоставления			После сопоставления		
		Топирамат (N = 14 984)	Активный препарат сравнения (N = 151 156)	SMD	Топирамат (N = 14 970)	Активный препарат сравнения (N = 14 970)	SMD
Офтальмологическая помощь		8391 (56,0)	87 555 (57,9)	0,039	8383 (56,0)	8283 (55,3)	0,013
Гемоглобин A1c (%), среднее (CO)		5,9 ± 1,2	6,3 ± 1,6	0,319	5,9 ± 1,2	5,9 ± 1,4	0,058
ИМТ, среднее (CO), кг/м²		33,8 ± 9,03	29,7 ± 7,32	0,500	33,8 ± 9,03	33,6 ± 8,57	0,065

Исходные демографические характеристики, сопутствующие системные заболевания, офтальмологические диагнозы, лабораторные показатели и показатели использования медицинской помощи у пациентов, получавших топирамат и активные препараты сравнения, до и после сопоставления 1:1 по оценке склонности с использованием «жадного» алгоритма ближайшего соседа. Непрерывные переменные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение (CO), категориальные переменные — в виде числа и доли в процентах. Стандартизованные разности средних (SMD) приведены до и после сопоставления; абсолютная величина SMD менее 0,1 указывает на достаточную сбалансированность ковариат. Перед проведением анализа во всех лекарственных когортах применяли один и тот же алгоритм сопоставления и набор ковариат.

ИМТ = индекс массы тела; CO = стандартное отклонение; SMD = стандартизованная разность средних.

Сопоставление по оценке склонности проводили с использованием полного набора заранее заданных исходных ковариат.

Для защиты конфиденциальности в TriNetX численность пациентов маскируется путем округления малых значений в ячейках и числа событий до минимального значения 10; поэтому суммы численности и процентных долей подгрупп могут не в точности соответствовать итоговым значениям для когорт.

Результаты

Заболеваемость и распространённость

За 2010–2025 гг. выявлено 12 294 случая ААСС среди 89 058 192 взрослых в возрасте ≥18 лет, что соответствовало кумулятивной заболеваемости ААСС 0,014%. Среди пациентов с ААСС ПЗУГ имелась у 2053 из 12 294 (16,7%). Заболеваемость ААСС со временем увеличивалась (τ = 0,93; P < 0,001) (рис. 2). Кроме того, в 2018–2025 гг. заболеваемость ААСС была выше, чем в 2010–2017 гг.: отношение показателей заболеваемости 1,92; 95% ДИ 1,52–2,41; P = 0,019. Распространённость ПЗУГ среди пациентов с ААСС также значительно увеличивалась со временем (τ = 1,00; P < 0,001) и была выше в 2018–2025 гг., чем в 2010–2017 гг.: отношение показателей распространённости 2,13; 95% ДИ 1,75–2,62; P = 0,006 (рис. 2).

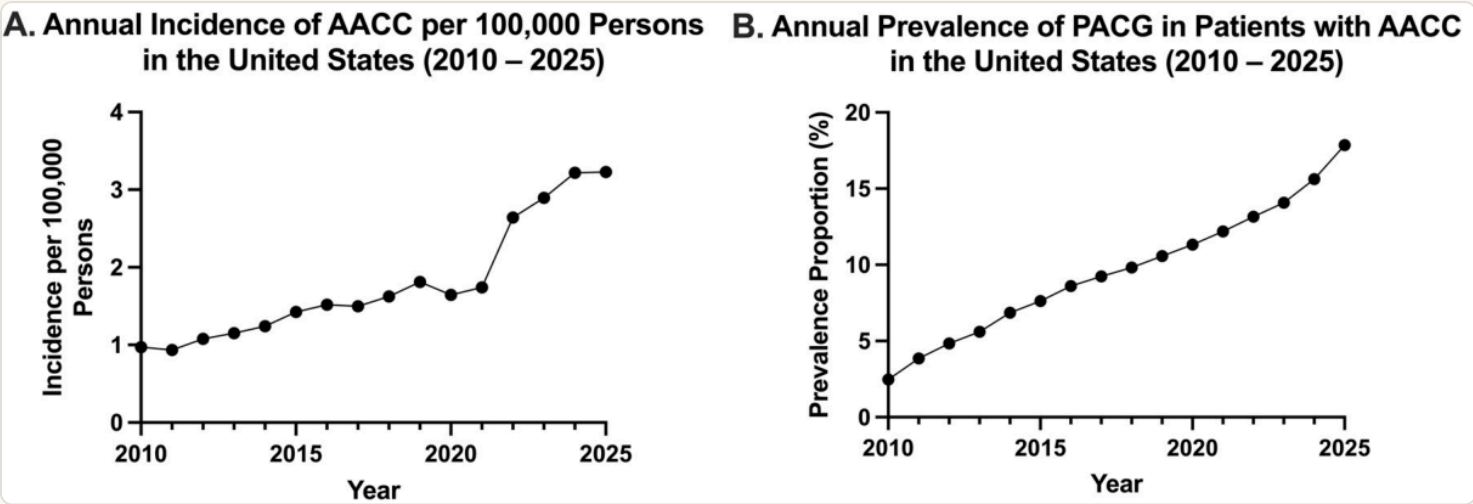
Использование диагностических методов

Частота применения гониоскопии со временем снижалась как в день постановки диагноза (τ = −0,63; P < 0,001), так и в течение 14 дней после его постановки (τ = −0,63; P < 0,001) (рис. 3). Напротив, частота выполнения УБМ в день постановки диагноза (τ = 0,72; P < 0,001) и в течение 14 дней после него (τ = 0,53; P = 0,005) увеличивалась. Частота выполнения AS-OCT в день постановки диагноза (τ = 0,80) и в течение 14 дней после него (τ = 0,77) также возрастала (в обоих случаях P < 0,001). Из 12 294 пациентов с ААСС гониоскопия была выполнена 2997 (24,38%) в течение 6 месяцев до первого ААСС и 3424 (27,85%) в течение предшествующих 12 месяцев.

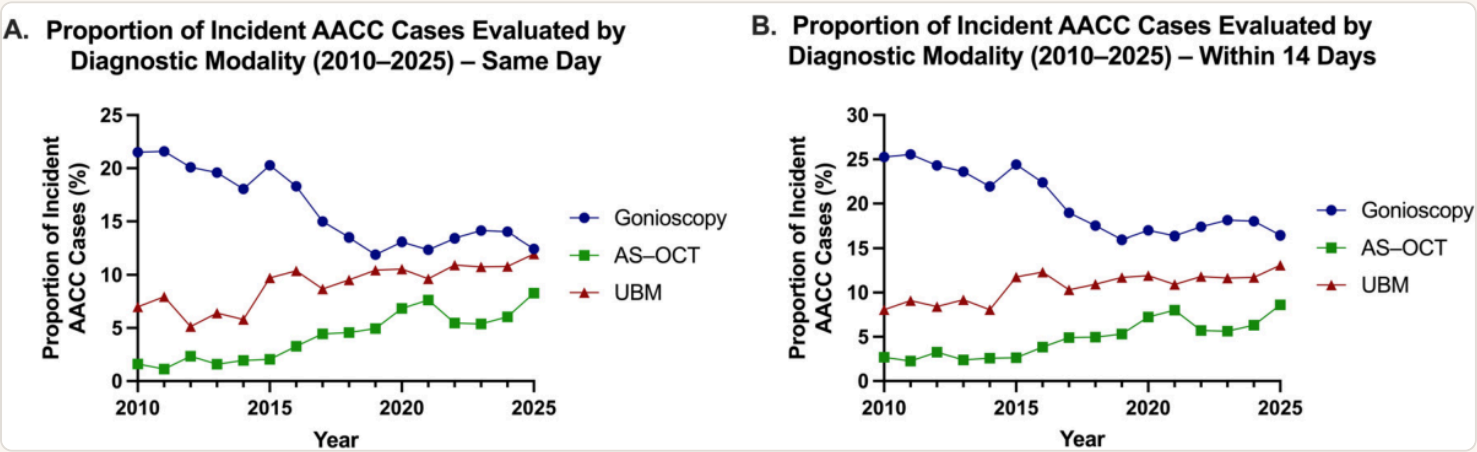
Анализ безопасности расширения зрачка

После исключения лиц с ранее диагностированными ААСС или ПЗУГ, ранее выполненными хирургической иридэктомией или ЛПИ критериям включения соответствовали 2 444 570 пациентов, прошедших обследования глаз с расширением зрачка (рис. 1). Всего этим пациентам провели 3 400 372 обследования с расширением зрачка — в среднем 1,4 обследования на пациента. ААСС развился у 105 пациентов, что соответствовало заболеваемости 4,3 на 100 000 пациентов (95% ДИ 3,5–5,2 на 100 000) и 3,1 на 100 000 обследований с расширением зрачка (95% ДИ 2,3–3,7 на 100 000). Из этих пациентов гониоскопия была выполнена 28 (26,67%) в течение 6 месяцев и 35 (33,33%) в течение 12 месяцев до ААСС. В анализе чувствительности, в котором интервал между воздействием и исходом ограничивали постановкой диагноза ААСС в течение 24 часов после обследования, выявили 95 случаев — 90,5%

всех случаев ААСС, зарегистрированных в 14-дневном анализе. Это соответствовало заболеваемости 3,9 на 100 000 пациентов (95% ДИ 3,1–4,8 на 100 000) и 2,8 на 100 000 обследований с расширением зрачка (95% ДИ 2,3–3,4 на 100 000). В этой когорте гониоскопию выполнили 25 пациентам (26,31%) в течение 6 месяцев и 31 (32,63%) в течение 12 месяцев до ААСС.



• **Рис. 2. Динамика заболеваемости острым приступом закрытия угла передней камеры и распространённости первичной закрытоугольной глаукомы в США. А.** Ежегодная заболеваемость острым приступом закрытия угла передней камеры (ААСС) на 100 000 человек с 2010 по 2025 г. **В.** Ежегодная распространённость первичной закрытоугольной глаукомы (PACG; ПЗУГ) среди пациентов с впервые возникшим ААСС с 2010 по 2025 г. По горизонтальной оси — год; по вертикальной оси на панели А — заболеваемость на 100 000 человек, на панели В — распространённость, %.



• **Рис. 3. Динамика диагностического обследования при впервые возникшем остром приступе закрытия угла передней камеры. А.** Доля случаев впервые возникшего острого приступа закрытия угла передней камеры (ААСС), при которых в день постановки диагноза проводили гониоскопию, оптическую когерентную томографию переднего отрезка глаза (AS-OCT) или ультразвуковую биомикроскопию (UBM; УБМ), по календарным годам. **В.** Доля случаев впервые возникшего ААСС, при которых гониоскопию, AS-OCT или УБМ проводили в течение 14 дней после постановки диагноза, по календарным годам. По горизонтальным осям — год; по вертикальным осям — доля случаев впервые возникшего ААСС, %. Синие линии — гониоскопия; зелёные — AS-OCT; красные — УБМ. На графиках представлены данные за 2010–2025 гг.

Среди пациентов с PAC или документированным ANA ААСС после расширения зрачка развился у 58 пациентов. Риск составил 1,5 на 1000 пациентов (95% ДИ 1,2–2,0 на 1000) и 0,5 на 1000 обследований с расширением зрачка (95% ДИ 0,4–0,6 на 1000). В анализе чувствительности с 24-часовым периодом риск составил 1,3 на 1000 пациентов (95% ДИ 1,0–1,8 на 1000) и 0,4 на 1000 обследований с расширением зрачка (95% ДИ 0,3–0,6 на 1000). Среди этих пациентов гониоскопия была выполнена 21 (36,21%) в течение 6 месяцев и

23 (39,66%) в течение 12 месяцев до первичной постановки диагноза ААСС.

Средний возраст пациентов без ААСС составлял 59 лет, а пациентов, у которых развился ААСС, — 67 лет (P < 0,001). Женщины составляли 57,5% когорты без ААСС и 60,0% когорты с ААСС (P = 0,602). Значимых различий по расовой (P = 0,505) или этнической принадлежности (P = 0,266) не выявлено. Офтальмологические характеристики когорт различались. Возрастная катаракта имелась у 30,8% пациентов без ААСС и у 41,9% пациентов с ААСС (P < 0,001). ANA имелся у 0,15% пациентов без ААСС и у 40,0% пациентов с ААСС (P < 0,001). Подозрение на глаукому было документировано у 1,84% пациентов без ААСС и у 57,1% пациентов с ААСС (P < 0,001), а открытоугольная глаукома — у 0,66 и 9,5% соответственно (P < 0,001). Сторона ААСС кодировалась как неуточнённый глаз в 15,2% случаев, правый глаз — в 14,3%, левый глаз — в 9,5%, двустороннее поражение — в 10,5%; в остальных случаях сторона не была документирована. Среди пациентов с документированным ANA распределение по стороне было сходным (таблица 2).

Таблица 2. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов, у которых после медикаментозного расширения зрачка развился или не развился острый приступ закрытия угла передней камеры (ААСС).

Характеристика	Подкатегория	Когорта без ААСС N = 2 444 465	Когорта с ААСС N = 105	Значение P
Возраст, среднее (СО)		59 ± 0,01	67 ± 1,50	<0,001
Пол	Мужской	1 036 453 (42,4)	42 (40,0)	0,602
	Женский	1 405 567 (57,5)	63 (60,0)	
	Неизвестно	2445 (0,1)	0 (0)	
Расовая принадлежность	Белые	1 584 815 (64,8)	66 (62,9)	0,505
	Чернокожие или афроамериканцы	386 226 (15,8)	18 (17,1)	
	Азиаты	117 334 (4,8)	11 (10,5)	
	Американские индейцы или коренные жители Аляски	12 222 (0,5)	10 (9,5)	
	Коренные жители Гавайев или других островов Тихого океана	9778 (0,4)	10 (9,5)	
	Неизвестно/другая	215 315 (8,8)	16 (15,2)	
Этническая принадлежность	Не относятся к испаноязычным или латиноамериканцам	1 723 349 (70,5)	79 (75,2)	0,266
	Испаноязычные или латиноамериканцы	232 224 (9,5)	11 (10,5)	

Характеристика	Подкатегория	Когорта без ААСС N = 2 444 465	Когорта с ААСС N = 105	Значение P
	Неизвестно	488 893 (20,0)	15 (14,3)	
Состояние хрусталика	Возрастная катаракта	752 895 (30,8)	44 (41,9)	<0,001
	Другая катаракта	268 891 (11,0)	13 (12,4)	
	Афакия	4889 (0,2)	10 (9,5)	
	Артифакия	177 957 (7,3)	10 (9,5)	
	Нет диагноза патологии хрусталика	1 239 833 (50,7)	37 (35,2)	
Анатомия угла передней камеры	Анатомически узкий угол передней камеры	3667 (0,15)	42 (40,0)	<0,001
	Анатомически узкий угол передней камеры, оба глаза	2444 (0,10)	11 (10,5)	
	Анатомически узкий угол передней камеры, глаз не уточнен	1956 (0,08)	22 (21,0)	
	Анатомически узкий угол передней камеры, правый глаз	244 (0,01)	15 (14,3)	
	Анатомически узкий угол передней камеры, левый глаз	240 (0,01)	10 (9,5)	
Статус в отношении глаукомы	Подозрение на глаукому	44 979 (1,84)	60 (57,1)	<0,001
	Открытоугольная глаукома	16 133 (0,66)	10 (9,5)	

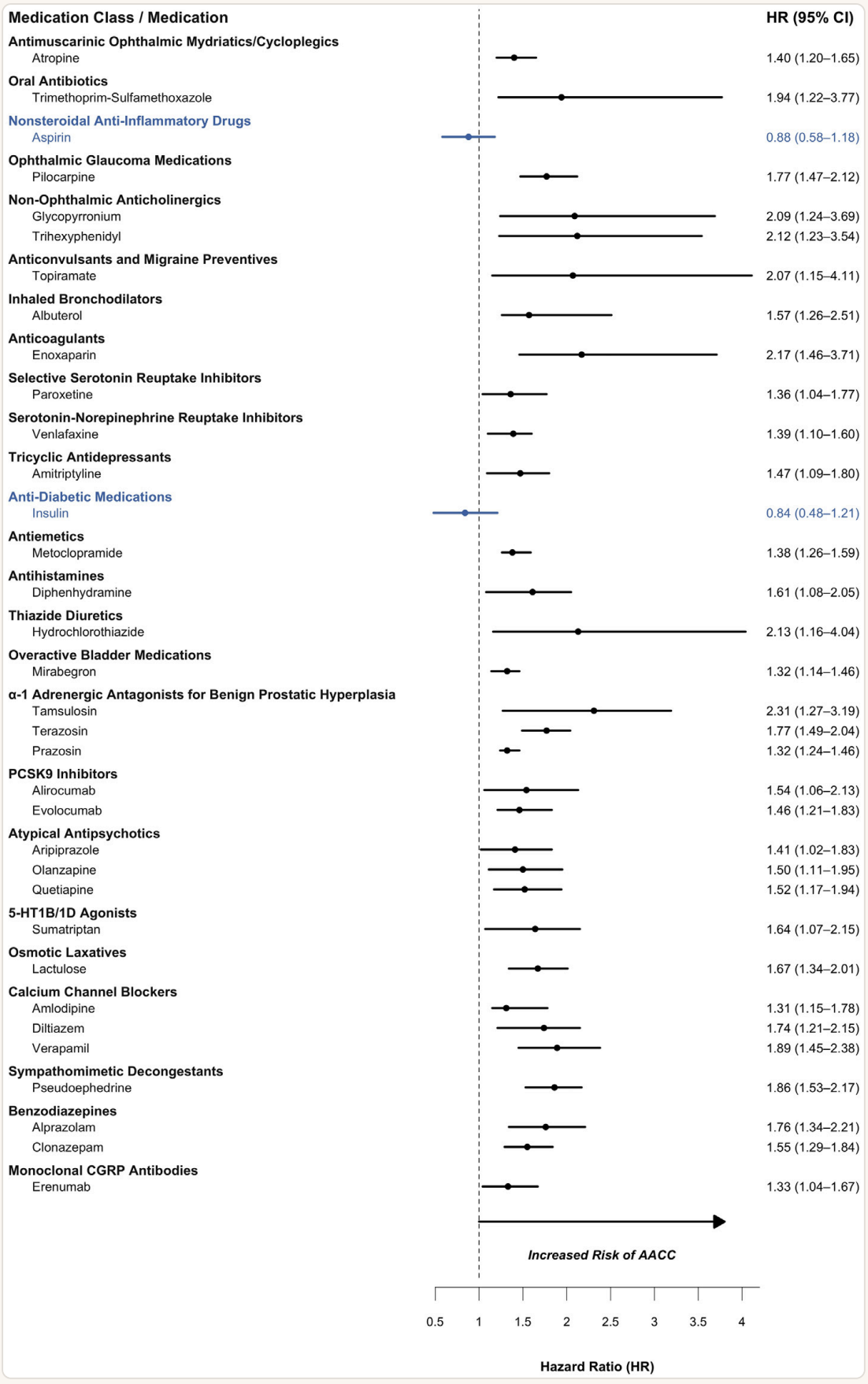
Характеристика	Подкатегория	Когорта без ААСС N = 2 444 465	Когорта с ААСС N = 105	Значение P
Сравниваются исходные демографические характеристики и офтальмологические факторы риска у пациентов, у которых ААСС не развился (когорта без ААСС), и у пациентов, у которых ААСС развился в течение заранее заданного периода после обследования с медикаментозным расширением зрачка. Диагноз анатомически узкого угла передней камеры (ANA) и диагнозы, связанные с глаукомой, отражают документально подтвержденные ранее существовавшие офтальмологические характеристики. Сторона поражения соответствует документально указанной стороне анатомически узкого угла передней камеры, если эти сведения доступны. Непрерывные переменные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение (СО), категориальные переменные — в виде числа и доли в процентах. Значения P рассчитывали с помощью двухвыборочных t-критериев для непрерывных переменных и критериев хи-квадрат для категориальных переменных. Категории расовой принадлежности, анатомии угла передней камеры и диагнозов, связанных с глаукомой, не были взаимоисключающими. Для защиты конфиденциальности в TriNetX численность пациентов маскируется путем округления малых значений в ячейках и числа событий до минимального значения 10; поэтому суммы численности и процентных долей подгрупп могут не в точности соответствовать итоговым значениям для когорт.				

Среди мидриатических глазных капель, оцениваемых в когорте безопасности расширения зрачка, значимой связи не выявлено для тропикамида (ОР 1,07; 95% ДИ 0,92–1,14; P = 0,216), фенилэфрина (ОР 0,91; 95% ДИ 0,68–1,43; P = 0,619) или циклопентолата (ОР 1,09; 95% ДИ 0,83–1,23; P = 0,390).

Риск ААСС, связанный с лекарственными препаратами

Повышенный риск ААСС наблюдался при применении препаратов с установленной связью с ААСС, включая пилокарпин (ОР 1,77; 1,47–2,12; P = 0,001), гликопирроний (ОР 2,09; 1,24–3,69; P < 0,001), топирамат (ОР 2,07; 1,15–4,11; P < 0,001), сальбутамол (ОР 1,57; 1,26–2,51; P < 0,001), эноксапарин (ОР 2,17; 1,46–3,71; P < 0,001), сульфаметоксазол + триметоприм (ОР 1,94; 1,22–3,77; P = 0,003), дифенгидрамин (ОР 1,61; 1,08–2,05; P = 0,017), гидрохлоротиазид (ОР 2,13; 1,16–4,04; P < 0,001) и тригексифенидил (ОР 2,12; 1,23–3,54; P < 0,001). Применение атропина было связано с повышенным краткосрочным риском ААСС (ОР 1,40; 1,20–1,65; P < 0,001).

Дополнительные связи наблюдались для мирабегрона (ОР 1,32; 1,14–1,46; P = 0,013), лактулозы (ОР 1,67; 1,34–2,01; P < 0,001), метоклопрамида (ОР 1,38; 1,26–1,59; P < 0,001), суматриптана (ОР 1,64; 1,07–2,15; P = 0,005), псевдоэфедрина (ОР 1,86; 1,53–2,17; P = 0,001) и кветиапина (ОР 1,52; 1,17–1,94; P = 0,001). Антипсихотические препараты, включая арипипразол (ОР 1,41; 1,02–1,83; P = 0,044) и оланзапин (ОР 1,50; 1,11–1,95; P = 0,018), также были связаны с повышенным риском ААСС. Повышенный риск наблюдался и для венлафаксина (ОР 1,39; 1,10–1,60; P = 0,042), амитриптилина (ОР 1,47; 1,09–1,80; P = 0,003) и пароксетина (ОР 1,36; 1,04–1,77; P = 0,023). С ААСС также были связаны блокаторы кальциевых каналов (БКК), включая амлодипин (ОР 1,31; 1,15–1,78; P = 0,015), дилтиазем (ОР 1,74; 1,21–2,15; P < 0,001) и верапамил (ОР 1,89; 1,45–2,38; P < 0,001), а также антагонисты α1-адренорецепторов, включая празозин (ОР 1,32; 1,24–1,46; P < 0,001), теразозин (ОР 1,77; 1,49–2,04; P < 0,001) и тамсулозин (ОР 2,31; 1,27–3,19; P < 0,001). Повышенный риск впервые возникшего ААСС выявлен как для алпразолама (ОР 1,76; 1,34–2,21; P < 0,001), так и для клоназепама (ОР 1,55; 1,29–1,84; P < 0,001).



• **Рис. 4. Риск острого приступа закрытия угла передней камеры, связанный с лекарственными препаратами.** Лесовидная диаграмма отношений рисков (HR; ОР) и 95% доверительных интервалов (CI; ДИ) для впервые возникшего AACC после отпуска препаратов при амбулаторном лечении или их введения в стационаре. Оценки получены в сопоставленных по оценке

склонности когортах с активным препаратом сравнения с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса. Системные препараты оценивали в пределах 30-дневного периода, офтальмологические мидриатики и циклоплегики — в пределах 24 часов. Вертикальная пунктирная линия соответствует ОР 1,0. Препараты отрицательного контроля показаны синим цветом.

Классы препаратов и препараты, представленные на диаграмме, сверху вниз.
Офтальмологические мидриатики/циклоплегики с антимускариновым действием: атропин.
Антибиотики для приёма внутрь: сульфаметоксазол + триметоприм.
Нестероидные противовоспалительные препараты: ацетилсалициловая кислота.
Офтальмологические препараты для лечения глаукомы: пилокарпин.
Антихолинергические препараты, не предназначенные для офтальмологического применения: гликопирроний, тригексифенидил.
Противосудорожные препараты и средства для профилактики мигрени: топирамат.
Ингаляционные бронходилататоры: сальбутамол.
Антикоагулянты: эноксапарин.
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: пароксетин.
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: венлафаксин.
Трициклические антидепрессанты: амитриптилин.
Противодиабетические препараты: инсулин.
Противорвотные препараты: метоклопрамид.
Антигистаминные препараты: дифенгидрамин.
Тиазидные диуретики: гидрохлоротиазид.
Препараты для лечения гиперактивного мочевого пузыря: мирабегрон.
Антагонисты α1-адренорецепторов для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы: тамсулозин, теразозин, празозин.
Ингибиторы PCSK9: алирокумаб, эволокумаб.
Атипичные антипсихотические препараты: арипипразол, оланзапин, кветиапин.
Агонисты 5-HT1B/1D-рецепторов: суматриптан.
Осмотические слабительные: лактулоза.
Блокаторы кальциевых каналов: амлодипин, дилтиазем, верапамил.
Симпатомиметические деконгестанты: псевдоэфедрин.
Бензодиазепины: алпразолам, клоназепам.
Моноклональные антитела к CGRP: эренумаб.

Горизонтальная ось — отношение рисков (HR; ОР). Стрелка направо обозначает увеличение риска ААСС. ААСС — острый приступ закрытия угла передней камеры; CGRP — пептид, связанный с геном кальцитонина; PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Моноклональные антитела к пептиду, связанному с геном кальцитонина (CGRP), в частности эренумаб (ОР 1,33; 1,04–1,67; P = 0,019), и ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), включая алирокумаб (ОР 1,54; 1,06–2,13; P = 0,034) и эволокумаб (ОР 1,46; 1,21–1,83; P < 0,001), также были связаны с более высоким риском ААСС.

Препараты отрицательного контроля, включая ацетилсалициловую кислоту (ОР 0,88; 0,58–1,18; P = 0,481) и инсулин (ОР 0,84; 0,48–1,21; P = 0,460), не были связаны с ААСС (рис. 4). Оценка остатков Шёнфельда не выявила нарушений предположения о пропорциональности рисков ни в одном анализе риска ААСС, связанного с лекарственными препаратами (для всех P ≥ 0,05).

Обсуждение

В этом исследовании проведена популяционная оценка эпидемиологии ААСС, диагностических обследований, риска, связанного с расширением зрачка, и лекарственно-ассоциированных сигналов в общенациональной когорте США. Заболеваемость ААСС значительно увеличилась с 2010 по 2025 г., а распространённость ПЗУГ среди пациентов с ААСС более чем удвоилась при сравнении периодов 2010–2017 и 2018–2025 гг. Это может отражать сочетание роста бремени заболевания, старения населения с повышением анатомической предрасположенности и улучшения распознавания патологии закрытия угла со временем.

Параллельно менялись диагностические подходы: частота применения гониоскопии снижалась, а УБМ и AS-OCT — возрастала. Вероятно, это отражает более широкую доступность методов визуализации, позволяющих быстро осмотреть

передний отрезок глаза без технических навыков, необходимых для гониоскопии.[17] Хотя AS-OCT обладает хорошей чувствительностью в выявлении закрытия угла, ранее проведённые систематические обзоры показали, что её диагностические характеристики пока недостаточны для замены гониоскопии в повседневной клинической практике.[18] Благодаря быстрому бесконтактному получению изображений и количественной оценке анатомии угла AS-OCT может хорошо подходить для массового скрининга, а разрабатываемые инструменты анализа изображений на основе искусственного интеллекта способны ещё больше расширить её роль в выявлении закрытия угла.[19] Однако до широкого внедрения необходима дополнительная проспективная валидация в различных популяциях и на разных платформах визуализации. О снижении частоты применения гониоскопии сообщалось и в предыдущих исследованиях в США; ранее также было показано, что многие пациенты, у которых развивался ААСС, до этого обращались за офтальмологической помощью, но узкий угол оставался нераспознанным.[7, 10] В настоящем исследовании гониоскопию в течение 6–12 месяцев до ААСС выполняли лишь у 24–28% пациентов в целом и менее чем у 40% пациентов с документированными PAC или ANA, у которых впоследствии развился ААСС после расширения зрачка. Это позволяет предположить, что пациентов с высоким анатомическим риском часто не выявляли до возникновения острого события. Эти результаты следует интерпретировать осторожно, поскольку документация процедур в крупных массивах ЭМК может не полностью отражать выполнение гониоскопии, если она не закодирована отдельно. Тем не менее стабильно низкие показатели её применения в нескольких независимых исследованиях подчёркивают сохраняющийся пробел в стратификации риска до острого события, требующий дальнейшего изучения.

Несмотря на известный риск мидриаза в анатомически предрасположенных глазах, популяционные данные о безопасности медикаментозного расширения зрачка в реальной практике США остаются ограниченными. Наш анализ показал, что в крупной и разнообразной когорте США ААСС, связанный с расширением зрачка, встречается редко: заболеваемость составила 3,1 на 100 000 обследований с расширением зрачка (0,0031%). Это сопоставимо с частотой ААСС 1 на 31 755 (0,003%), зарегистрированной в программе диабетического скрининга Северной Ирландии, и риском 0,03%, описанным в Rotterdam Study в популяции с распространённостью ANA 2,2%.[9, 20] События ААСС преимущественно отмечались у пациентов с установленными анатомическими факторами риска, включая наличие собственного хрусталика, ANA, катаракту и ранее установленные диагнозы, связанные с глаукомой. Это согласуется с предыдущими исследованиями, показавшими, что анатомия глаза является основным фактором, определяющим риск, связанный с расширением зрачка.[21-23] Более высокая распространённость катаракты среди пациентов, у которых развился ААСС, соответствует известной роли увеличения толщины собственного хрусталика в уменьшении глубины передней камеры и формировании зрачкового блока в анатомически предрасположенных глазах.[21, 24] Хотя малое абсолютное число пациентов с афакией и артифакией в когорте ААСС этого исследования не позволяет сделать окончательные выводы, выявленная более высокая распространённость афакии может отчасти отражать механизмы вторичного закрытия угла, в том числе выпадение стекловидного тела, вызывающее зрачковый блок в афакичных глазах.[25] Кроме того, поскольку анализы проводили на уровне пациента, а не отдельного глаза, у пациентов с артифакией в парном глазу может сохраняться собственный хрусталик и предрасположенность к ААСС, что невозможно разграничить в этом наборе данных.

У пациентов с документированными PAC или ANA риск ААСС после расширения зрачка был выше, чем в общей обследованной популяции, но оставался невысоким: 1,5 на 1000 пациентов и 0,5 на 1000 обследований с расширением зрачка. Этот результат согласуется с предыдущими проспективными исследованиями глаз с высоким анатомическим риском, включая Zhongshan Angle-Closure Prevention Trial, в котором заболеваемость после расширения зрачка в нелеченных глазах составила 0,06%, и Singapore Asymptomatic Narrow Angles Laser Iridotomy Study, в котором частота составила 0,04% на одно расширение зрачка в нелеченных глазах с PACS. Эти популяции

аналогичны когортам PAC и ANA в настоящем исследовании.[4, 26] Однако указанные исследования проводились преимущественно за пределами США или в отобранных клинических условиях. Возможность обобщения их результатов на популяцию США может быть ограничена с учётом известных различий в анатомии переднего отрезка глаза и более высокой распространённости патологии закрытия угла в азиатских популяциях.[27] Наши результаты расширяют эти данные на широкую, современную и разнообразную популяцию США в повседневной клинической практике. Кроме того, среди мидриатиков и циклоплегиков, оценённых в когорте безопасности расширения зрачка, тропикамид, фенилэфрин и циклопентолат не имели значимой связи с AACC. В сочетании с низкой абсолютной частотой AACC после расширения зрачка эти результаты подтверждают безопасность рутинного медикаментозного расширения зрачка при наличии клинических показаний.

AACC — многофакторное состояние, при котором острые события часто возникают в результате взаимодействия исходной анатомической предрасположенности с преходящими физиологическими или фармакологическими провоцирующими факторами. Лекарственные препараты могут вызывать AACC через первичные механизмы, такие как зрачковый блок, или через вторичные механизмы, включая цилиохориоидальный выпот, смещение иридохрусталиковой диафрагмы кпереди и супрахориоидальное кровоизлияние.[2, 12] Ключевой методологический вопрос в наших лекарственных анализах заключается в том, отражают ли наблюдаемые связи истинные фармакологические эффекты или лишь исходный профиль офтальмологического риска пациентов, получающих определённые препараты. Для решения этого вопроса во всех лекарственных анализах применяли PSM по заранее определённым офтальмологическим ковариатам, включая состояние хрусталика, анатомически узкий угол передней камеры и диагнозы, связанные с глаукомой. Это уменьшает вероятность того, что наблюдаемые связи обусловлены исключительно ранее существовавшими структурными факторами офтальмологического риска, а не самими препаратами. Хотя остаточное смешение исключить нельзя, такой дизайн поддерживает интерпретацию выявленных связей как фармакологического вклада в риск AACC, выходящего за рамки одной лишь исходной анатомии.

В нашем анализе препараты, содержащие сульфонамидную группу, включая топирамат, сульфаметоксазол + триметоприм и гидрохлоротиазид, были связаны с повышенным риском AACC. Это согласуется с предыдущими сообщениями о цилиохориоидальном выпоте и смещении иридохрусталиковой диафрагмы кпереди.[28-30] Антихолинергические препараты и препараты центрального действия, включая тригексифенидил, гликопирроний и дифенгидрамин, также были связаны с AACC, вероятно, вследствие мидриаза и зрачкового блока, обусловленных вегетативными эффектами на сфинктер и дилататор зрачка.[31] В лекарственном анализе атропин был связан с повышенным риском AACC по сравнению с когортой активного сравнения, получавшей другие офтальмологические антимускариновые средства, включая циклопентолат и гоматропин. Атропин обладает значительно большей продолжительностью действия и более выраженным циклоплегическим эффектом. Это позволяет предположить, что значимым фармакологическим фактором риска AACC могут быть выраженность и длительность мидриатического и циклоплегического эффектов, а не только антихолинергический механизм как таковой.[12, 32] Антипсихотические препараты, включая кветиапин, арипипразол и оланзапин, были связаны с повышенным риском AACC, что соответствует их известной антихолинергической активности и действию на адренорецепторы. Бензодиазепины и трициклические антидепрессанты в этом исследовании также были связаны с повышенным риском AACC, возможно, за счёт сочетания серотонинергических, адренергических и слабых антихолинергических эффектов на динамику водянистой влаги и тонус зрачковых мышц.[33] Супрахориоидальное кровоизлияние после применения антикоагулянтов может смещать внутриглазные структуры, что даёт возможное объяснение наблюдаемой связи с эноксапарином.[34-36] Пилокарпин также был связан с AACC; это может

отражать редкие случаи сокращения цилиарной мышцы, вызывающего смещение иридохрусталиковой диафрагмы кпереди.[12, 37]

Также выявлены связи для дополнительных классов препаратов, изученные менее подробно. Антагонисты α1-адренорецепторов были связаны с повышенным риском ААСС; они могут снижать тонус дилататора зрачка, приводя к дряблости радужки и потенциально провоцируя ААСС в предрасположенных глазах.[38] Псевдоэфедрин, симпатомиметик с мидриатическими свойствами, также был связан с повышенным риском ААСС, что соответствует его известным адренергическим эффектам на дилататор зрачка.[39] Суматриптан и метоклопрамид были связаны с впервые возникшим ААСС; в предыдущих сообщениях описаны увеальный выпот и смещение иридохрусталиковой диафрагмы кпереди после применения суматриптана.[40, 41] Также наблюдались сигналы для лактулозы и мирабегрона. Хотя механизмы, связывающие эти препараты с ААСС, остаются недостаточно изученными, в предыдущих сообщениях предполагалось, что связанный с лактулозой запор может способствовать закрытию угла за счёт сужения угла передней камеры при натуживании по типу пробы Вальсальвы, что даёт возможное объяснение наблюдаемой связи. Результаты настоящего исследования согласуются с корейским исследованием, в котором также выявлены связи острого закрытия угла с топираматом, суматриптаном, лактулозой и метоклопрамидом.[42]

К наиболее новым результатам настоящего исследования относятся связи, выявленные для БКК, моноклональных антител к CGRP и ингибиторов PCSK9. Хотя ранее сообщалось о связях БКК со структурными изменениями, связанными с глаукомой, независимо от внутриглазного давления, прямая связь с ААСС ранее не была установлена. Это позволяет предположить возможный сосудистый механизм, влияющий на динамику переднего отрезка глаза.[43] CGRP — вазоактивный нейропептид, экспрессируемый в цилиарном теле и сосудистой сети увеального тракта. Его ингибирование может влиять на сосудистый тонус глаза и динамику водянистой влаги, что представляет собой биологически правдоподобный, но неподтверждённый механизм.[44] Ингибиторы PCSK9 ранее связывали с заболеваниями глазной поверхности; новые данные указывают на более широкий спектр офтальмологических эффектов, хотя их связь с механизмами закрытия угла остаётся неясной.[45] Эти связи ранее не описывались в литературе и представляют собой сигналы фармаконадзора, требующие проспективного изучения, особенно с учётом растущего клинического применения этих классов препаратов в неврологии и кардиологии. Важно отметить, что речь идёт о связях, выявленных в наблюдательном исследовании: их не следует интерпретировать как доказательство причинности или как указание на небезопасность этих препаратов при надлежащем применении. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, отражают ли эти связи прямое фармакологическое воздействие на анатомию переднего отрезка глаза или косвенное влияние на зрачковую либо сосудистую динамику.

В совокупности эти результаты подчёркивают, что риск ААСС не следует рассматривать как неизменное, хорошо изученное явление, ограниченное известным набором препаратов высокого риска и анатомических профилей. Настоящее исследование не только подтвердило установленные лекарственные связи на популяционном уровне в крупной, современной и разнообразной когорте США, но и выявило менее изученные связи и новые сигналы для новых классов препаратов. Это указывает на то, что спектр фармакологических факторов риска ААСС продолжает меняться. Многие из выявленных препаратов часто назначают для лечения не связанных между собой заболеваний и могут принимать одновременно, что создаёт возможность аддитивного влияния на функцию зрачка или конфигурацию переднего отрезка глаза. Это актуально для США, где значительны антихолинергическая лекарственная нагрузка и полипрагмазия, поскольку многие пациенты получают лечение по поводу психических, неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний.[46-48] Поскольку многие из этих видов терапии назначают вне офтальмологии, сверка лекарственной терапии и осведомлённость о возможных офтальмологических эффектах — важные компоненты помощи пациентам с анатомическими факторами риска. По мере разработки и внедрения новых препаратов в

разных медицинских специальностях их возможные эффекты на глаз требуют проспективной оценки, особенно у пациентов с известной патологией закрытия угла или анатомической предрасположенностью. Наши результаты поддерживают необходимость продолжения фармаконадзора за риском AACC по мере изменения терапевтических возможностей и подчёркивают потребность в заблаговременной оценке переднего отрезка глаза с помощью гониоскопии для выявления анатомически предрасположенных пациентов до возникновения острого события.

Сильные стороны, ограничения и направления дальнейших исследований

Настоящее исследование имеет несколько значимых сильных сторон, в том числе крупную и разнообразную общенациональную выборку. Кроме того, TriNetX географически и демографически репрезентативна для населения США и включает данные как застрахованных, так и незастрахованных пациентов.[13] Согласованность результатов в анализах чувствительности, использование когорт активного сравнения для уменьшения смешения, обусловленного показаниями к назначению, целенаправленное PSM по структурным офтальмологическим ковариатам, включая состояние хрусталика и анатомию угла, проверка специфичности анализа с помощью отрицательных контролей и использование платформы ЭМК, прошедшей внешнюю валидацию, подтверждают устойчивость наблюдаемых связей.[13, 49, 50] Насколько нам известно, на сегодняшний день это одно из крупнейших популяционных исследований эпидемиологии AACC, безопасности расширения зрачка и риска, связанного с лекарственными препаратами, в США.

Однако исследование имеет ряд ограничений, присущих анализам агрегированных обезличенных данных ЭМК, которые необходимо учитывать. Во-первых, использование кодов ICD-10-CM, CPT и RxNorm отражает реальную практику документирования и выставления счетов и может не охватывать все диагностические процедуры или лекарственные воздействия в ходе оказания помощи. Поскольку гониоскопию часто выполняют как часть комплексного обследования глаз и не всегда документируют отдельно, её применение может неполно отражаться в административных наборах данных. Поэтому истинная частота её использования может быть выше приведённой. Соответственно, наблюдаемую динамику диагностической практики, включая снижение частоты гониоскопии и рост применения УБМ и AS-OCT, следует интерпретировать осторожно, поскольку особенности документирования могут не полностью отражать лежащие в их основе клинические решения. Тем не менее коды ICD-10-CM и CPT для AACC и лечебных вмешательств были валидированы в ранее проведённой окружной программе телескрининга сетчатки и использовались в предыдущих ретроспективных когортных исследованиях.[6, 7, 51, 52] Кроме того, наш анализ чувствительности с ограничением интервала между воздействием и исходом 24 часами дал оценки, согласующиеся с основным 14-дневным анализом, что подтверждает устойчивость подхода к кодированию и выбора временного периода. Во-вторых, сторона глаза часто не была указана, а анализы проводили на уровне пациента, а не отдельного глаза. Это ограничивало возможность непосредственно связать анатомию глаза, состояние хрусталика или диагностическое исследование с поражённым глазом и создавало возможность остаточного влияния парного глаза. В-третьих, не удалось оценить дозы препаратов, длительность применения, показания к лечению, приверженность пациентов и одновременное применение препаратов. Эти факторы могут существенно изменять наблюдаемые оценки риска AACC. В-четвёртых, не удалось оценить ряд подробностей на уровне обращения и воздействия, включая специальность медицинского работника, условия оказания помощи и решения врача о том, откладывать ли расширение зрачка у пациентов с известными PAC, PACS или ANA. Наконец, ретроспективный дизайн не позволяет делать причинно-следственные выводы, и все результаты, связанные с лекарственными препаратами, следует интерпретировать как фармакоэпидемиологические связи, а не как доказательства вреда или показания к отмене терапии.

Для более точного определения анатомического и фармакологического риска необходимы дальнейшие исследования с данными на уровне отдельного глаза, биометрией переднего отрезка и более подробной информацией о лекарственных воздействиях. Проспективные регистры, прагматические клинические исследования и опросы врачей о диагностических подходах могут дополнительно прояснить меняющуюся клиническую практику и выявить возможности оптимизации стратификации риска, консультирования и профилактики ААСС у анатомически предрасположенных пациентов. До появления рекомендаций, основанных на более убедительных доказательствах, врачам следует подчёркивать, при каких симптомах необходимо повторное обращение за помощью, и информировать пациентов группы риска о симптомах ААСС после медикаментозного расширения зрачка или при назначении препаратов, которые могут быть связаны с этим состоянием.

Заключение

В общенациональной когорте США заболеваемость ААСС значительно увеличилась с 2010 по 2025 г., а распространённость ПЗУГ среди пациентов с ААСС более чем удвоилась при сравнении периодов 2010–2017 и 2018–2025 гг. Диагностические подходы, возможно, сместились в сторону более частого использования методов визуализации переднего отрезка глаза и снижения частоты гониоскопии, несмотря на её роль золотого стандарта выявления пациентов с анатомическими факторами риска. Медикаментозное расширение зрачка было связано с очень низким риском ААСС; события преимущественно отмечались у пациентов с установленными анатомическими факторами риска. Сигналы риска ААСС, связанного с лекарственными препаратами, выявлены для ряда известных классов и ранее не охарактеризованных в этом отношении средств, включая моноклональные антитела к CGRP, БКК и ингибиторы PCSK9. Это подчёркивает важность заблаговременной оценки офтальмологического риска и сверки лекарственной терапии у анатомически предрасположенных пациентов.

Заявление о вкладе авторов по системе CRediT

См. оригинал.

Финансирование и поддержка. Настоящее исследование не получало целевого грантового финансирования от государственных, коммерческих или некоммерческих финансирующих организаций.

Раскрытие финансовой информации. Авторы сообщают об отсутствии финансовых отношений, подлежащих раскрытию, и конфликтов интересов.

Литература

1. Pazos M, Traverso CE, Viswanathan A, et al. European Glaucoma Society – Terminology and Guidelines for Glaucoma, 6th edition. Br J Ophthalmol. 2025;109(suppl 1):1–212. doi:10.1136/bjophthalmol-2025-egsguidelines.
2. Gedde SJ, Chopra V, Vinod K, et al. Primary angle-closure disease preferred practice pattern®. Ophthalmology. 2026;133(4):P153–P201. doi:10.1016/j.ophtha.2025.12.030.
3. Anderson DR, Davis EB. Sensitivities of ocular tissues to acute pressure-induced ischemia. Arch Ophthalmol. 1975;93(4):267–274. doi:10.1001/archopht.1975.01010020277006.
4. Friedman DS, Chang DS, Jiang Y, et al. Acute angle-closure attacks are uncommon in primary angle-closure suspects after pharmacologic mydriasis: the Zhongshan angle-closure prevention trial. Ophthalmol Glaucoma. 2022;5(6):581–586. doi:10.1016/j.ogla.2022.04.003.
5. Chan PP, Zhang X, Aung T, et al. Controversies, consensuses, and guidelines for acute primary angle closure attack (APACA) by the Asia-Pacific Glaucoma Society (APGS) and the Academy of Asia-Pacific Professors of Ophthalmology (AAPPO). Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2025;14(6):100223. doi:10.1016/j.apjo.2025.100223.
6. Mehta SK, Mir T, Freedman IG, et al. Emergency department presentations of acute primary angle closure in the United States from 2008 to 2017. Clin Ophthalmol. 2022;16:2341–2351. doi:10.2147/OPTH.S368453.
7. Wu AM, Stein JD, Shah M. Potentially missed opportunities in prevention of acute angle-closure crisis. JAMA Ophthalmol. 2022;140(6):598–603. doi:10.1001/jamaophthalmol.2022.1231.

8. Patel KH, Javitt JC, Tielsch JM, et al. Incidence of acute angle-closure glaucoma after pharmacologic mydriasis. Am J Ophthalmol. 1995;120(6):709–717. doi:10.1016/s0002-9394(14)72724-2.
9. Wolfs RC, Grobbee DE, Hofman A, de Jong PT. Risk of acute angle-closure glaucoma after diagnostic mydriasis in nonselected subjects: the Rotterdam study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997;38(12):2683–2687.
10. Lee JH, Yoo K, Lung K, et al. Patterns and disparities in recorded gonioscopy during initial glaucoma evaluations in the United States. Am J Ophthalmol. 2024;264:90–98. doi:10.1016/j.ajo.2024.02.032.
11. Yang MC, Lin KY. Drug-induced acute angle-closure glaucoma: a review. J Curr Glaucoma Pract. 2019;13(3):104–109. doi:10.5005/jp-journals-10078-1261.
12. Thieu T, Salim S. Medication-Induced Acute Angle-Closure Glaucoma. American Academy of Ophthalmology. EyeNet Magazine. 2020. Accessed January 14, 2026. https://www.aao.org/eyenet/article/medication-induced-acute-angle-closure-glaucoma.
13. Stein E, Hüser M, Amirian ES, Palchuk MB, Brown JS. TriNetX Dataworks-USA: overview of a multi-purpose, de-identified, federated electronic health record real-world data and analytics network and comparison to the US Census. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2025;34(9):e70198. doi:10.1002/pds.70198.
14. Casey JA, Schwartz BS, Stewart WF, Adler NE. Using electronic health records for population health research: a review of methods and applications. Annu Rev Public Health. 2016;37:61–81. doi:10.1146/annurev-publhealth-032315-021353.
15. Lang TZ, Lung KI, Bolo KA, Toy BC, Xu BY. Safety of pharmacologic dilation: incidence and risk factors of acute angle closure in a nationwide cohort. Am J Ophthalmol. 2026;283:138–148. doi:10.1016/j.ajo.2025.12.006.
16. Al Owaifeer AM, AlSultan ZM, Badawi AH. Topiramate-induced acute angle closure: a systematic review of case reports and case series. Indian J Ophthalmol. 2022;70(5):1491–1501. doi:10.4103/ijo.IJO*213421*.
17. Porporato N, Baskaran M, Aung T. Role of anterior segment optical coherence tomography in angle-closure disease: a review. Clin Exp Ophthalmol. 2018;46(2):147–157. doi:10.1111/ceo.13120.
18. Desmond T, Tran V, Maharaj M, Carnt N, White A. Diagnostic accuracy of AS-OCT vs gonioscopy for detecting angle closure: a systematic review and meta-analysis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2022;260(1):1–23. doi:10.1007/s00417-021-05271-4.
19. Wu X, Liu L, Zhao L, et al. Application of artificial intelligence in anterior segment ophthalmic diseases: diversity and standardization. Ann Transl Med. 2020;8(11):714. doi:10.21037/atm-20-976.
20. Lagan MA, O'Gallagher MK, Johnston SE, Hart PM. Angle closure glaucoma in the Northern Ireland diabetic retinopathy screening programme. Eye (Lond). 2016;30(8):1091–1093. doi:10.1038/eye.2016.98.
21. Friedman DS, Gazzard G, Foster P, et al. Ultrasonographic biomicroscopy, Scheimpflug photography, and novel provocative tests in contralateral eyes of Chinese patients initially seen with acute angle closure. Arch Ophthalmol. 2003;121(5):633–642. doi:10.1001/archopht.121.5.633.
22. Marchini G, Pagliarusco A, Toscano A, Tosi R, Brunelli C, Bonomi L. Ultrasound biomicroscopic and conventional ultrasonographic study of ocular dimensions in primary angle-closure glaucoma. Ophthalmology. 1998;105(11):2091–2098. doi:10.1016/S0161-6420(98)91132-0.
23. Lowe RF. Primary angle-closure glaucoma. Inheritance and environment. Br J Ophthalmol. 1972;56(1):13–20. doi:10.1136/bjo.56.1.13.
24. Kwak J, Shon K, Lee Y, Sung KR. Progressive changes in the anterior segment and their impact on the anterior chamber angle in primary angle closure disease. Am J Ophthalmol. 2024;257:57–65. doi:10.1016/j.ajo.2023.08.016.
25. Levin AV. Aphakic glaucoma: a never-ending story? Br J Ophthalmol. 2007;91(12):1574–1575. doi:10.1136/bjo.2007.121020.
26. Baskaran M, Kumar RS, Friedman DS, et al. The Singapore asymptomatic narrow angles laser iridotomy study: five-year results of a randomized controlled trial. Ophthalmology. 2022;129(2):147–158. doi:10.1016/j.ophtha.2021.08.017.
27. Jeong Y, Park KH, Jeoung JW. Long-term prognosis of acute primary angle closure in an East Asian cohort. Jpn J Ophthalmol. 2024;68(4):302–310. doi:10.1007/s10384-024-01065-3.
28. Aminlari A, East M, Wei W, Quillen D. Topiramate induced acute angle closure glaucoma. Open Ophthalmol J. 2008;2:46–47. doi:10.2174/1874364100802010046.
29. Czyz CN, Clark CM, Justice JD, Pokabla MJ, Weber PA. Delayed topiramate-induced bilateral angle-closure glaucoma. J Glaucoma. 2014;23(8):577–578. doi:10.1097/IJG.0b013e3182948491.
30. Kamal S, Yadava U, Kumar S, Goel R. Topiramate-induced angle-closure glaucoma: cross-sensitivity with other sulphonamide derivatives causing anterior uveitis. Int Ophthalmol. 2014;34(2):345–349. doi:10.1007/s10792-013-

9793-8.

31. Ah-Kee EY, Egong E, Shafi A, Lim LT, Yim JL. A review of drug-induced acute angle closure glaucoma for non-ophthalmologists. Qatar Med J. 2015;2015(1):6. doi:10.5339/qmj.2015.6.
32. Brooks AM, West RH, Gillies WE. The risks of precipitating acute angle-closure glaucoma with the clinical use of mydriatic agents. Med J Aust. 1986;145(1):34–36. doi:10.5694/j.1326-5377.1986.tb113739.x.
33. Matos AG, Castillo PDB, Bisneto JAL, Paula JS. Acute angle closure triggered by oral benzodiazepines. Arq Bras Oftalmol. 2021;84(2):170–173. doi:10.5935/0004-2749.20210017.
34. Neudorfer M, Leibovitch I, Goldstein M, Loewenstein A. Massive choroidal hemorrhage associated with low molecular weight heparin therapy. Blood Coagul Fibrinolysis. 2002;13(3):257–259. doi:10.1097/00001721-200204000-00012.
35. Caronia RM, Sturm RT, Fastenberg DM, Berke SJ, Weintraub J. Bilateral secondary angle-closure glaucoma as a complication of anticoagulation in a nanophthalmic patient. Am J Ophthalmol. 1998;126(2):307–309. doi:10.1016/s0002-9394(98)00101-9.
36. Schlote T, Freudenthaler N, Gelisken F. [Anticoagulative therapy in patients with exudative age-related macular degeneration: acute angle closure glaucoma after massive intraocular hemorrhage]. Ophthalmologe. 2005;102(11):1090–1096. doi:10.1007/s00347-004-1096-z.
37. Day AC, Nolan W, Malik A, Viswanathan AC, Foster PJ. Pilocarpine induced acute angle closure. BMJ Case Rep. 2012;2012:bcr0120125694. doi:10.1136/bcr.01.2012.5694.
38. Baek SU, Kim SH, Ha A, Xi C, Kim YK. Association between alpha-blockers for benign prostatic hyperplasia and acute angle-closure glaucoma. Am J Ophthalmol. 2026;282:197–205. doi:10.1016/j.ajo.2025.11.007.
39. Spencer BG, Baskin J, Giarola BF, Craig JE. Single dose of pseudoephedrine induces simultaneous bilateral acute angle closure crisis. Case Rep Ophthalmol. 2019;10(3):365–368. doi:10.1159/000503854.
40. Hsu CR, Chen YH, Tai MC, Lu DW. Sumatriptan-induced angle-closure glaucoma: a case report. Medicine (Baltimore). 2017;96(22):e6953. doi:10.1097/MD.0000000000006953.
41. Zormpas S, Matsou A, Antunes DM, Panos C. Sumatriptan dose increase-induced acute angle closure glaucoma in chronic migraine sufferer. BMJ Case Rep. 2021;14(2):e235880. doi:10.1136/bcr-2020-235880.
42. Na KI, Park SP. Association of drugs with acute angle closure. JAMA Ophthalmol. 2022;140(11):1055–1063. doi:10.1001/jamaophthalmol.2022.3723.
43. Kastner A, Stuart KV, Montesano G, et al. Calcium channel blocker use and associated glaucoma and related traits among UK Biobank participants. JAMA Ophthalmol. 2023;141(10):956–964. doi:10.1001/jamaophthalmol.2023.3877.
44. Uusitalo H, Krootila K, Palkama A. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactive sensory nerves in the human and guinea pig uvea and cornea. Exp Eye Res. 1989;48(4):467–475. doi:10.1016/0014-4835(89)90030-4.
45. Zhao X, Wu J, Zhu S. Ocular disorders associated with PCSK9 inhibitors: a pharmacovigilance disproportionality analysis. Br J Clin Pharmacol. 2023;89(2):458–469. doi:10.1111/bcp.15494.
46. Shah J, Parsons A, Pathuri S, Lieberman J, Hatten-Powell C. Polypharmacy-induced serotonin syndrome revealing underlying neurocognitive impairment and cervical myelopathy. BMJ Case Rep. 2025;18(9):e267753. doi:10.1136/bcr-2025-267753.
47. Richter HE, Chastek B, Carrera A, et al. Health outcomes and costs in patients prescribed anticholinergic medications for overactive bladder. J Comp Eff Res. 2026;15(1):e250054. doi:10.57264/cer-2025-0054.
48. Chatterjee S, Walker D, Kimura T, Aparasu RR. The costs and healthcare resource utilization associated with anticholinergic burden in long-stay nursing home residents with overactive bladder in the US. Pharmacoecon Open. 2021;5(4):727–736. doi:10.1007/s41669-021-00281-8.
49. Kahn MG, Callahan TJ, Barnard J, et al. A harmonized data quality assessment terminology and framework for the secondary use of electronic health record data. EGEMS (Wash DC). 2016;4(1):1244. doi:10.13063/2327-9214.1244.
50. Evans L, London JW, Palchuk MB. Assessing real-world medication data completeness. J Biomed Inform. 2021;119:103847. doi:10.1016/j.jbi.2021.103847.
51. Lang TZ, Xu BY, Li Z, et al. Acute angle closure incidence in a large countywide safety net teleretinal screening program. JAMA Ophthalmol. 2025;143(11):883–890. doi:10.1001/jamaophthalmol.2025.3162.
52. Muir KW, Gupta C, Gill P, Stein JD. Accuracy of international classification of diseases, ninth revision, clinical modification billing codes for common ophthalmic conditions. JAMA Ophthalmol. 2013;131(1):119–120. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.577.