

# Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 1

Н.И. Курышева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

<sup>2</sup> Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии Федерального медико-биологического агентства, клиническая больница № 86  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3S):542–549

Глаукома — главная причина необратимой слепоты в мире. Ингибиторы карбоангидразы (ИКА), применяемые как системно, так и местно, эффективно снижают внутриглазное давление. В отличие от системных ИКА, 2%-ный дорозоламид и 1%-ный бринзоламид, проникая глубоко в ткани глаза, не приводят к системным эффектам, а поэтому эти препараты нашли широкое применение в лечении глаукомы. В обзоре приводится характеристика различных изоформ карбоангидразы, рассмотрены механизмы действия препаратов, направленные на ее блокирование, анализируются результаты различных исследований по эффектам 2%-го дорозоламида и 1%-го бринзоламида, а также их фиксированных комбинаций. Рассмотрены эффекты ИКА как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими антиглаукомными препаратами. Представлен анализ данных о влиянии ИКА на глазной кровоток.

**Ключевые слова:** ингибиторы карбоангидразы, глаукома, фиксированные комбинации, глазной кровоток

**Для цитирования:** Курышева Н.И. Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 1. *Офтальмология*. 2020;17(3S):542–549. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-542-549>

**Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Конфликт интересов отсутствует**

# Carbonic Anhydrase Inhibitors in the Treatment of Glaucoma. Review. Part I

N.I. Kuryshcheva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> The Department of Eye Diseases at the Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>2</sup> Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency of Russia, Clinical Hospital No. 86  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation



**ABSTRACT****Ophthalmology in Russia. 2020;17(3S):542-549**

Glaucoma is the main cause of irreversible blindness in the world. Carbonic anhydrase inhibitors (CAIs) used both systemically and topically, reduce intraocular pressure effectively. But unlike systemic CAIs, 2 % dorzolamide and 1 % brinzolamide penetrate deeply into the ocular tissues and do not cause systemic effects, so they are widely used in the treatment of glaucoma. The review characterizes various isoforms of carbonic anhydrase, considers the mechanisms of action of the drugs aimed at carbonic anhydrase blocking, and analyzes the results of various studies of 2 % dorzolamide and 1 % brinzolamide, as well as their fixed combinations. The effects of CAIs both as monotherapy and in combination with other antiglaucoma drugs are considered. The analysis of data on the effect of CAIs on ocular blood flow is presented.

**Keywords:** carbonic anhydrase inhibitors, glaucoma, fixed combinations, ocular blood flow

**For citation:** Kuryshva N.I. Carbonic Anhydrase Inhibitors in the Treatment of Glaucoma. Review. Part I. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17(3S):542-549. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-542-549>

**Financial Disclosure:** The author has no financial or property interest in any material or method mentioned

**There is no conflict of interests**

**ВВЕДЕНИЕ**

Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты, причем ожидается повышение количества больных с 76,0 млн человек в 2020 году до 111,8 млн в 2040 году [1]. Ранняя диагностика и эффективное лечение способны замедлить прогрессирование заболевания и предотвратить необратимый распад зрительных функций [2]. В настоящее время фармакотерапия остается наиболее распространенным и эффективным способом лечения глаукомы и глазной гипертензии.

Среди многообразия имеющихся препаратов для местного гипотензивного лечения бета-блокаторы,  $\alpha 2$ -адреномиметики, аналоги простагландинов (PGA), ингибиторы карбоангидразы (ИКА) заслуживают особого внимания, так как могут использоваться как для монотерапии, так и для дополнительного гипотензивного лечения. При этом они обладают некоторыми характеристиками, отличающими их от других антиглаукомных препаратов.

В настоящем обзоре рассмотрены ИКА, применяемые как системно, так и для местной гипотензивной терапии глаукомы в аспекте эффективности и безопасности.

**КАРБОАНГИДРАЗЫ И ИХ ИНГИБИТОРЫ**

Карбоновые ангидразы (CA<sup>1</sup>, EC 4.2.1.1) — это повсеместно распространенные металлоферменты, встречающиеся как у прокариотов, так и эукариотов, кодируются семью эволюционно не связанными семействами генов. У млекопитающих было описано 16 изоферментов а-СА или белков, связанных с СА с различной каталитической активностью, субклеточной локализацией и распределением в тканях [3]. Существует пять цитозольных форм (СА I, СА II, СА III, СА VII и СА XIII), пять мембрано-связанных изоформ (СА IV, СА IX, СА XII, СА XIV и СА XV), две митохондриальные формы (СА VA и СА VB) и секретлируемый фермент СА (СА VI).

КА катализируют физиологическую реакцию, которая превращает CO<sub>2</sub> в бикарбонат-ион и протоны. Ее активный сайт содержит Zn<sup>2+</sup>, который необходим

для катализа. Реакция КА участвует во многих физиологических и патологических процессах, включая дыхание и транспорт CO<sub>2</sub> и бикарбоната в тканях глаза, мозга, легких и почек, секрецию электролитов, глюко-, липо- и уреогенез, резорбцию костной ткани и, наконец, онкогенность [4]. Многие из этих изоферментов являются важными терапевтическими мишенями для лечения ряда заболеваний, включая отек различных тканей, глаукому, ожирение, рак, эпилепсию и остеопороз.

Пионерские исследования по химии и динамике внутриглазной жидкости показали, что основным ее компонентом является бикарбонат [5]. Карбоангидраза (КА), ответственная за секрецию бикарбоната, была обнаружена в цилиарных отростках, и позже было показано, что ацетазоламид — ингибитор КА — способен снижать ВГД у животных и людей. Это было началом лечения глаукомы с помощью ингибиторов карбоангидразы (ИКА).

Обнаруженные в 1950-х годах гетероциклические сульфаниламиды ацетазоламид 1, метазоламид 2 и этосоламид 3, а также ароматическое соединение дихлорфенамид 4 представляют собой первое поколение клинически используемых ИКА. Применение системных ингибиторов, таких как ацетазоламид 1 (Диакарб), а также метазоламид 2 и дихлорфенамид 4, эффективно для снижения повышенного ВГД, характерного для многих форм глаукомы. Фактически ингибирование СА II, СА IV и СА XII в отростках цилиарного тела вызывает уменьшение секреции внутриглазной жидкости за счет угнетения синтеза бикарбоната и, следовательно, приводит к снижению ВГД. Эти соединения являются сильными ингибиторами большинства изоформ КА, известных в настоящее время у людей. Поскольку КА встречаются и в других органах, тканях и жидкостях, таких как кровь, почки, легкие, желудочно-кишечный тракт, ЦНС, использование их ингибиторов приводит к нескольким побочным эффектам, включая онемение и покалывание конечностей, металлический привкус, депрессию, усталость, потерю веса, снижение либидо, раздражение желудочно-кишечного тракта и метаболический ацидоз (более подробно описано ниже) [6]. Тем не менее ацетазоламид и дихлорфенамид все еще используют для лечения рефрактерной глаукомы, при которой ВГД

<sup>1</sup> Далее в тексте карбоновые ангидразы (СА) будут обозначаться как КА, за исключением обозначения названий их изоферментов (прим. автора).

не удается снизить местными гипотензивными препаратами, включая аналоги простагландинов (АП).

## **РАЗРАБОТКА ИКА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ВИДЕ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ**

Идея местного применения сульфаниламидных ИКА в лечении глаукомы была впервые высказана в 1950-х годах [7], но физико-химические свойства этих соединений не подходили для данного пути введения, поскольку они не проникали через роговицу. В 1983 году в нескольких лабораториях начали разрабатывать водорастворимые сульфаниламидные ИКА, а в 1995 году фармацевтическая компания MSD запустила первый препарат дорзоламид 5 (L671152) в виде 2%-ных глазных капель, получивший название Trusopt [8], а в 1999 году было одобрено использование бринзоламида (Alcon Laboratories), который получил название Azopt [9]. Дорзоламид и бринзоламид являются наномолярными ингибиторами СА II / СА XII [4], обладают хорошей растворимостью в воде и достаточно растворимы в жировой ткани, чтобы проникать через роговицу, и, следовательно, могут применяться местно в виде 2%-го водного раствора для соли гидрохлорида дорзоламида или в виде 1%-ной суспензии для гидрохлорида бринзоламида 2–3 раза в день [10]. Эти два препарата оказались эффективными, снижая ВГД на 20–25 % от базовых значений, и, как выяснилось, проявляют меньше побочных эффектов по сравнению с их системными аналогами. ИКА применимы не только при хронической открытоугольной глаукоме, но и при остром приступе закрытоугольной глаукомы, в том числе перед проведением операции [7]. В настоящее время дорзоламид часто используется в качестве эталонного препарата для разработки новых ИКА [11–13].

## **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ**

В лечении глаукомы ИКА используют из-за их способности угнетать секрецию водянистой влаги, что тем самым снижает внутриглазное давление.

Секреция водянистой влаги зависит от выработки бикарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ) из карбоангидразы II [14] и изофермента, обнаруженного в не пигментированном мерцательном эпителии отростков цилиарного тела. КА катализирует процесс гидратации диоксида углерода ( $\text{CO}_2$ ) и взаимопревращение в угольную кислоту ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), которая свободно диссоциирует на  $\text{HCO}_3^-$  и протоны. КА в просвете проксимальных канальцев почек катализирует реакцию перехода угольной кислоты в воду и углекислый газ, которые попадают во внутриклеточное пространство путем диффузии. Внутриклеточный фермент карбоангидраза превращает воду и диоксид углерода обратно в угольную кислоту, которая диссоциирует на  $\text{H}^+$  и бикарбонат. За счет ингибирования данного фермента препараты ИКА приводят к подавлению резорбции бикарбоната тубулярными клетками, вызывая удержание бикарбоната в просвете канальцев. Мочегонный эффект,

связанный с усилением выведения воды, приводит в том числе к снижению артериального давления. Кроме того, при этом изменяется кислотно-щелочной баланс крови. Указанным эффектом, в частности, объясняется польза ИКА при лечении горной болезни, поскольку наступает противодействие респираторному алкалозу, вызванному гипервентиляцией легких.

## **МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИКА**

Ингибиторы карбоангидразы можно вводить местно, перорально или внутривенно. Примерами доступных в настоящее время препаратов с ИКА являются ацетазоламид, метазоламид, дорзоламид, бринзоламид, диклофенамид, этоксоламид и зонисамид.

Ингибиторы карбоангидразы для местного применения, включая дорзоламид и бринзоламид, легко достигают цилиарного тела, проникая через роговицу. Эти лекарственные препараты могут использоваться в качестве монотерапии, но часто применяются в сочетании с другими противоглаукомными лекарствами. Бринзоламид доступен в виде 1%-ной суспензии, а дорзоламида гидрохлорид — в виде 2%-го раствора. Рекомендуемая дозировка — 1 капля в каждый глаз три раза в день при использовании отдельно или дважды в день при использовании в сочетании с другими противоглаукомными препаратами.

Эффективность бринзоламида 0,3–3 % была изучена в нескольких рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследованиях [15–17]. Изучение дозозависимых эффектов препарата (0,3, 1, 2 и 3 %) показало снижение ВГД на 3 мм рт. ст. (11,3 %), 4,3 мм рт. ст. (16 %), 4,4 мм рт. ст. (15,4 %) соответственно. Препарат в концентрациях 1 и 3 % снижает ВГД значительно эффективнее, чем в концентрации 0,3 % [9], поэтому оптимальной была названа доза бринзоламида 1 %. Первоначально было рекомендовано закапывать его 3 раза в день, но затем в ряде исследований было показано, что эффективность при 2-кратном применении не уступает таковой при закапывании 3 раза в день [16, 18].

Было замечено, что концентрация ИКА, в частности бринзоламида, в эритроцитах является очень несущественной [16, 18]. В связи с этим они не вызывают системный метаболический ацидоз, а системные побочные реакции на фоне местного применения вообще маловероятны. Эффективность бринзоламида была изучена в нескольких клинических исследованиях [16–19], показавших, что наиболее высокий гипотензивный эффект составляет 17 % [17], что позволяет рассматривать данный ИКА как препарат для длительного использования как при глаукоме, так и при офтальмогипертензии [18, 19].

Вопрос сочетания ИКА с другими препаратами для снижения ВГД долгое время оставался неясным, т.к. результаты небольших исследований представляли собой противоречивую информацию. Liu провел метаанализ 26 таких исследований, выполненных на 5583 пациентах, для оценки эффективности

и безопасности бринзоламида в качестве дополнения к аналогам простагландинов (АП) или  $\beta$ -блокаторам при лечении пациентов с глаукомой или офтальмогипертензией [20].

Было замечено, что ингибиторы карбоангидразы в большей степени снижают уровень ночного ВГД, чем тимолол [20], что объясняется отсутствием гипотензивной эффективности тимолола в ночные часы за счет снижения циркулирующих в крови катехоламинов в ночное время [21].

Оба ИКА, как дорзоламид, так и бринзоламид, в качестве дополнительной к АП терапии сопоставимы по эффекту с тимололом [22]. При сравнении их с бримонидином в качестве дополнительной к АП терапии было замечено, что в утренние часы они эффективнее снижают ВГД, в то время как в полдень дополнительный гипотензивный эффект был более выражен у бримонидина, что связано с различным периодом наступления пика действия указанных препаратов [23], а при добавлении к АП ингибиторы карбоангидразы вызывают дополнительное снижение ВГД от 20 до 23 мм рт. ст. [24]. Это может быть обусловлено тем, что ИКА сами по себе усиливают действие АП, поскольку последние воздействуют на цилиарный эпителий, повышая синтез карбоангидразы и, таким образом, продукцию внутриглазной жидкости. Блокируя карбоангидразу, ее ингибиторы усиливают гипотензивный эффект АП [25].

По сравнению с бринзоламидом 2%-ный дорзоламид обладает более высокой гипотензивной активностью. Так, испытания препарата в клинике показали, что он снижает ВГД на 19–23 % [26, 27], давая дополнительный гипотензивный эффект при сочетании с другими антиглаукомными препаратами, в частности с латанопростом [28]. Важно подчеркнуть, что препарат обладает высокой активностью и безопасным профилем у детей. Так, исследование пациентов моложе 6 лет показало, что дорзоламид снижал ВГД на 7 мм рт. ст. через 3 месяца, что составляло 23,3 % от исходного ВГД [29].

Наиболее крупное исследование по применению 2%-го дорзоламида было выполнено в 18 центрах Европы и получило название Европейского исследования по предотвращению глаукомы (The European Glaucoma Prevention Study, EGPS), которое охватило 1081 пациента с офтальмогипертензией и показало, что препарат снижает ВГД на 16 % к концу первого полугодия и на 22 % — через пять лет [30].

### **ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ ИКА С ТИМОЛОЛОМ**

ИКА доступны в комбинации с 0,5%-ным тимололом. Так, фиксированная комбинация (ФК) дорзоламида с тимололом (ФК Д/Т) в виде раствора 2 и 0,5 % является одной из самых клинически используемых в лечении глаукомы. Известно, что  $\beta$ -блокаторы снижают ВГД посредством блокады симпатических нервных окончаний в ресничном эпителии, также уменьшая продукцию

водянистой влаги. В качестве стартовой терапии ФК Д/Т способна снизить ВГД на 40 % в течение первых 2 месяцев: с 37,5 до 18,4 мм рт. ст. [31].

При этом гипотензивная эффективность ФК Д/Т превосходит таковую при раздельном использовании 0,5%-го тимолола и 2%-го дорзоламида [32], давая дополнительное снижение ВГД на 8,8 % [33, 34].

В рандомизированном сравнительном исследовании ФК Д/Т с бримонидином в сочетании с тимололом, выполненном на большой когорте больных с ПОУГ, псевдоэкзофиативной и пигментной глаукомой, Solish и соавт. показали, что как гипотензивная эффективность, так и переносимость указанного лечения сопоставимы [35].

В рандомизированном Европейском исследовании по латанопросту также было показано, что ФК Д/Т обладает сопоставимой с латанопростом гипотензивной эффективностью: было показано снижение ВГД на 17 и 19 % соответственно [36].

К аналогичному выводу пришли и другие исследователи, показав при этом еще более выраженную гипотензивную активность проводимого лечения, достигающую снижения ВГД на 25–30 % в обеих сравниваемых группах [37]. Более того, ФК Д/Т была эффективна у тех пациентов, у которых снижения ВГД не удавалось добиться путем применения латанопроста [38].

Некоторые авторы наблюдали более высокую гипотензивную эффективность ФК Д/Т по сравнению с латанопростом [39]. По данным Konstas, ФК Д/Т снижала ВГД на 41 %, а латанопрост — на 38 % [40].

Сопоставимая эффективность в снижении ВГД была продемонстрирована в рандомизированном многоцентровом исследовании при сравнении ФК Д/Т с биматопростом [41]. Однако биматопрост вызывал более выраженную гиперемию слизистой по сравнению с ФК Д/Т.

Следует отметить, что некоторые авторы находили АП более эффективными, чем ФК Д/Т. Такое отличие было продемонстрировано при сравнении ФК Д/Т с латанопростом [42] и биматопростом [43]. Однако этими же авторами отмечена более выраженная конъюнктивальная инъекция в ответ на использование АП.

Более высокая эффективность ФК Д/Т была показана в двойном слепом многоцентровом исследовании, в котором данную ФК сравнивали с латанопростом в сочетании с бримонидином [44].

При сравнении ФК Д/Т с другими ФК, например с ФК латанопрост/тимолол (ФК Л/Т), некоторые авторы не находили различий ни в гипотензивной эффективности, ни в переносимости [45], другие, напротив, указывали на преимущества ФК Л/Т перед ФК Д/Т в отношении снижения офтальмотонуса [46]. Следует отметить, что не все пациенты хорошо переносят ФК Д/Т. Исследование, выполненное на 1035 пациентах, показало, что 5 % больных вынуждены были отказаться от использования данной ФК, причем 30 % из них по причине искажения вкуса и появления жжения при использовании глазных

капель, а 5–15 % — из-за конъюнктивита и кератита [47], возможных побочных реакций дорзоламида [48] (продолжение обзора в части 2).

### **БЕЗКОНСЕРВАНТНЫЕ ФОРМЫ ИКА**

Другой широко обсуждаемой проблемой является наличие консервантов в антиглаукомных препаратах [49], что повышает риск побочных эффектов по сравнению с бесконсервантными формами в 2,5 раза [50]. Необходимость в отказе от консервантов особенно остро возникает в отношении определенных категорий больных, список которых весьма широк: пожилые или, наоборот, молодые пациенты, больные с многочисленными факторами риска, такими как женский пол, повреждения глазной поверхности, уже имеющиеся на момент выявления глаукомы, предстоящие операции на органе зрения, включая рефракционные, а также использование контактных линз. Следует учитывать и системные заболевания (сахарный диабет, системные васкулиты, заболевания щитовидной железы и проч.), наличие которых указывает на необходимость использования капель без консервантов [51]. Это имеет самое непосредственное отношение к ИКА, бесконсервантные формы которых в настоящее время все более входят в употребление. Примерами таких препаратов, доступных в настоящее время на отечественном рынке, являются ДОР АНТИГЛАУ ЭКО (2%-ный дорзоламид) и ДОРТИМОЛ АНТИГЛАУ ЭКО (фиксированная комбинация 2%-го дорзоламида с 0,5%-ным тимололом). Особое устройство флакона позволяет использовать его после вскрытия в течение 90 дней. Исследование, выполненное на 261 пациенте в течение 3 месяцев, показало, что ФК Д/Т без консервантов не уступает по своей гипотензивной активности таковой у аналогичной ФК с консервантом бензалкония хлоридом, притом что побочные эффекты встречались гораздо реже: в 16 и 21 % случаев соответственно [52].

### **ВЛИЯНИЕ ИКА НА ГЛАЗНОЙ КРОВОТОК**

#### **Механизм улучшения глазной гемоперфузии при использовании ИКА**

Блокада карбоангидразы в тканях может увеличивать концентрацию  $\text{CO}_2$  в тканях и/или снижать рН ткани, вызывая расширение сосудов и усиление кровотока [51, 52]. ИКА также улучшают глазной кровоток, задерживая высвобождение внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  [53, 54].

Ацетазоламид, системный ИКА, обычно используется в провокационных пробах для исследования цереброваскулярной вазомоторной реактивности. Действие системных ИКА по расширению сосудов головного мозга хорошо известно и часто используется для проверки сосудорасширяющего резервного потенциала [52, 55]. Ацетазоламид, как известно, увеличивает ретинальный кровоток, повышая оксигенацию тканей глаза [56, 57].

В частности, Reber и соавт. обнаружили: ацетазоламид способен воздействовать на перициты, что способствует улучшению кровотока в сетчатке [57]. В проспективных

исследованиях было выявлено, что ацетазоламид увеличивает амплитуду пульсации ретинальных сосудов дозозависимым образом, уменьшая при этом индекс резистентности глазной артерии [58], внутренней сонной артерии и центральной артерии сетчатки [59] и повышает показатели ретинального кровотока, измеряемые с помощью лазерной доплеровской велосиметрии [51]. Важно, что препарат улучшает также хориоидальную гемодинамику [60].

Однако некоторые противоречивые данные указывают на то, что ацетазоламид может не оказывать никакого влияния [61, 62] или даже отрицательно воздействовать на гемодинамику глаза [63]. Неоднородность методов оценки влияния ацетазоламида на глазную гемодинамику исключает возможность проведения статистического метаанализа, но подавляющее большинство изученных статей говорит об увеличении показателей глазной гемодинамики на фоне использования системных ИКА.

Ни в одном исследовании не было проведено прямого сравнения влияния системных и местных ИКА на глазной кровотоки, тем не менее результаты многих небольших проспективных клинических испытаний позволяют предполагать, что местное применение ИКА также увеличивает параметры глазной перфузии. Возможность этого воздействия обусловлена достаточной абсорбцией ИКА тканями глаза. Действительно, имеются доказательства того, что указанная абсорбция происходит во всех тканях глаза. Так, концентрация дорзоламида при его закапывании в глаз кролика составляет 24,0 мкг/г в роговице, 27,0 мкг/г в цилиарном теле и радужной оболочке, 7,8 мкг/г в водянистой влаге, 4,26 мкг/г в сетчатке через один час и 4,16 мкг/г в сетчатке через 2 часа [64]. Подобные концентрации обеспечивают высокую насыщенность препаратом всех тканей глаза при местном применении [65]. Однако неизвестно, какая концентрация ИКА необходима для оптимального улучшения глазной гемоперфузии.

#### **Влияние ИКА на ретробульбарный кровоток**

Большинство авторов исследовали действие ИКА и их ФК на ретробульбарный кровоток методом цветового доплеровского картирования [66–69]. Результаты показали, что данные препараты повышают кровоток в центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артериях, но не влияют на кровоток в глазной артерии.

По данным разных авторов, бринзоламид имеет преимущества перед другими препаратами, в том числе и дорзоламидом, в улучшении перфузии глаза в диастолу, притом что различий между препаратами относительно снижения ВГД, изменения сердечного ритма, среднего или систолического АД не отмечалось. Так, применив метод флоуметрии, Iester показал, что на фоне 19%-го снижения ВГД бринзоламидом отмечалось улучшение ретинального кровотока (от 13,15 до 16,6 %) в верхнем и нижнем перипапиллярном отделе сетчатки [70].

Кроме того, методом спектральной лазерной офтальмоскопии было показано, что ИКА снижают артериовенозный пассаж, тем самым повышая ретинальную микроциркуляцию [71–73].

Таким образом, в настоящее время накоплено очень много данных о том, что ИКА могут улучшать ретробульбарный кровоток и, как следствие, ретинальную микроциркуляцию и кровотоков в зрительном нерве.

#### **Результаты метаанализа о влиянии ИКА на глазной кровотоков**

Наиболее подробный отчет о влиянии ИКА на глазной кровотоков содержится в метаанализе, выполненном Siesky и Harris. Авторы рассмотрели различные методы и аналитические подходы для оценки влияния ИКА на глазное кровообращение [74]. Обобщая все изученные статьи о гемодинамике местных препаратов ИКА (как включенные в статистический метаанализ, так и исключенные из него), авторы отметили 32 из 42 статей (76 %), в которых сообщается о возможном увеличении параметров глазной гемодинамики при местном применении ИКА. В 9 из 42 статей (21 %) указано на отсутствие изменений параметров глазного кровообращения, а в одном исследовании (2 %) говорится о его снижении. В результате этого анализа авторы пришли к заключению, что лечение местными ИКА связано с увеличением скорости кровотока в центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях. Кроме того, ИКА увеличивают скорость кровообращения в микроциркуляторном русле сетчатки.

Остается спорным вопрос о влиянии тимолола на глазной кровотоков. Так, в одном сравнительном исследовании у больных с глаукомой и офтальмогипертензией, получавших дорзоламид и тимолол, было отмечено одинаковое снижение ВГД и повышение глазного перфузионного давления, однако улучшение микроциркуляции в зрительном нерве и хориоиде было обнаружено только у больных, закапывавших дорзоламид, но не тимолол [75]. По всей вероятности, это связано с тем, что дорзоламид проникает глубоко в ткани глаза, достигая хориоидального русла, что положительно сказывается на кровоснабжении зрительного нерва [76]. Вместе с тем важно отметить, что ФК дорзоламид/тимолол также положительно влияет на глазной кровотоков [77].

Другой стороной проблемы является то, что не всегда возможно отделить снижение ВГД от наблюдаемых гемодинамических эффектов, поскольку некоторые параметры глазного кровообращения увеличиваются во время местного лечения с использованием ИКА. Это может быть связано с местным гипотензивным действием препаратов и повышением глазного перфузионного давления. Но при этом возможно и прямое метаболическое воздействие ИКА на кровеносные сосуды. Наконец, можно предположить и комбинацию двух указанных эффектов. Исключить как причину местное гипотензивное

действие возможно путем сравнения с другим методом лечения, которое приводит к аналогичному эффекту снижения ВГД. Подобные сравнения проводились в пяти исследованиях, и все они показали, что при том же гипотензивном эффекте только ИКА вызвали увеличение параметров глазного кровотока [66–69, 78].

#### **Влияние ФК ИКА/тимолола на глазной кровотоков**

100 % (10/10) исследований ФК Д/Т выявили увеличение параметров глазного кровообращения. Хотя это не совсем удивительно, учитывая, что большинство исследований, в которых изучали дорзоламид (72 %), выявило аналогичный эффект. ФК Д/Т, по-видимому, сохраняет вазоактивный профиль дорзоламида в сочетании с тимололом. Возможно, дополнительное снижение ВГД при такой сочетанной терапии имеет двойное действие, заключающееся в прямом влиянии на кровотоков и повышение перфузионного давления в результате снижения ВГД. Данные Marinез показывают, что дорзоламид в сочетании с тимололом может быть эффективным средством для предотвращения ухудшения результатов при исследовании поля зрения в дополнение к увеличению глазного кровотока и снижению ВГД [79]. Очевидно, необходимы дополнительные исследования и того и другого препарата, прежде чем можно будет сделать окончательный вывод.

Siesky и соавт. обнаружили, что использование ФК Д/Т и ФК латанопроста с тимололом приводит к статистически схожему снижению ВГД, в то время как только дорзоламид/тимолол увеличивает скорость ретробульбарного кровотока [68]. Januleviciene и соавт. также обнаружили статистически сходное снижение ВГД при применении ФК Д/Т и латанопроста, в то время как только ФК Д/Т увеличивала глазное пульсовое давление [39]. Harris и соавт. обнаружили, что дорзоламид и бетаксолол снижают ВГД схожим образом, но дорзоламид увеличивает время ретинального артериовенозного прохождения, измеренное с помощью сканирующей лазерной офтальмоскопии [78]. Сравнение ФК Д/Т и латанопроста 0,005 % не показало статистически значимых различий в эффекте снижения ВГД, в то время как только применение ФК Д/Т повышало скорость ретробульбарного кровотока [79]. Наконец, Курышева Н.И. и соавт. провели сравнительное морфофункциональное исследование ФК бринзоламид/тимолол и латанопроста у больных с псевдоэксфолиативной глаукомой и обнаружили положительное действие указанной ФК на глазной кровотоков, кроме того, она способствовала стабилизации глаукомного процесса [69]. Предполагается, что на фоне лечения ИКА повышается скорость кровотока в задних коротких цилиарных артериях, что может улучшать кровотоков в головке зрительного нерва и, возможно, даже хориоидальное кровообращение [79]. И хотя в настоящее время все еще имеются ограничения в исследовании хориоидального кровотока, применение новых методов исследования, таких как ОКТ-ангиография, показало, что между

ретробульбарным кровотоком, микроциркуляцией в перипапиллярной сетчатке, парафовеа и хориоиде имеет связь [80].

Таким образом, данные литературы показывают, что, несмотря на многообразие изоформ карбоангидразы, существующие медикаментозные средства на основе ее ингибиторов для местного применения

весьма эффективно снижают ВГД как самостоятельно, так и в виде фиксированных комбинаций с 0,5%-ным тимололом. В подавляющем большинстве исследований по воздействию указанных препаратов на глазной кровоток были продемонстрированы положительные результаты, что подчеркивает важную роль ИКА и их фиксированных комбинаций в лечении глаукомы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
- Sharif N.A. Glaucomatous optic neuropathy treatment options: the promise of novel therapeutics, techniques and tools to help preserve vision. *Neural Regen Res*. 2018;13(7):1145–1150. DOI: 10.4103/1673-5374.235017
- Tomar J.S., Shen J. Characterization of Carbonic Anhydrase In Vivo Using Magnetic Resonance Spectroscopy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2442. DOI: 10.3390/ijms21072442
- Supuran C.T. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008;7(2):168–181. DOI: 10.1038/nrd2467
- Kinsey V.E. Comparative chemistry of aqueous humor in posterior and anterior chambers of rabbit eye, its physiologic significance. *AMA Arch Ophthalmol*. 1953;50(4):401–417. DOI: 10.1001/archophth.1953.00920030409001
- Carta F., Supuran C.T., Scozzafava A. Novel therapies for glaucoma: a patent review 2007–2011. *Expert Opin Ther Pat*. 2012;22(1):79–88. DOI: 10.1517/13543776.2012.649006
- Becker B. The mechanism of the fall in intraocular pressure induced by the carbonic anhydrase inhibitor, diamox. *Am J Ophthalmol*. 1955;39(2 Pt 2):177–184. DOI: 10.1016/0002-9394(55)90022-2
- Maren T.H., Jankowska L., Sanyal G., Edelhofer H.F. The transcorneal permeability of sulfonamide carbonic anhydrase inhibitors and their effect on aqueous humor secretion. *Exp Eye Res*. 1983;36(4):457–479. DOI: 10.1016/0014-4835(83)90041-6
- Silver L.H. Clinical efficacy and safety of brinzolamide (Azopt), a new topical carbonic anhydrase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Brinzolamide Primary Therapy Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(3):400–408. DOI: 10.1016/s0002-9394(98)00095-6
- Maus T.L., Larsson L.I., McLaren J.W., Brubaker R.F. Comparison of dorzolamide and acetazolamide as suppressors of aqueous humor flow in humans. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(1):45–49. DOI: 10.1001/archophth.1997.01100150047008
- Chiaramonte N., Bua S., Ferraroni M., Nocentini A., Bonardi A., Bartolucci G. 2-Benzylpiperazine: a new scaffold for potent human carbonic anhydrase inhibitors. Synthesis, enzyme inhibition, enantioselectivity, computational and crystallographic studies and *in vivo* activity for a new class of intraocular pressure lowering agents. *Eur J Med Chem*. 2018;151:363–375. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.04.002
- Nocentini A., Gratteri P., Supuran C.T. Phosphorus versus Sulfur: Discovery of Benzenephosphonamides as Versatile Sulfonamide-Mimic Chemotypes Acting as Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Chemistry*. 2019;25(5):1188–1192. DOI: 10.1002/chem.201805039
- Ghorai S., Pulya S., Ghosh K. Structure-activity relationship of Human Carbonic Anhydrase-II inhibitors: Detailed Insight for future development as anti-glaucoma agents. *Bioorganic Chemistry*. 2019; 95:103557. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103557
- MacKnight A.D., McLaughlin C.W., Peart D. Formation of the aqueous humor. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000;27(1–2):100–106. DOI: 10.1046/j.1440-1681.2000.03208.x
- Sall K. The efficacy and safety of brinzolamide 1 % ophthalmic suspension (Azopt) as a primary therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Brinzolamide Primary Therapy Study Group. *Surv Ophthalmol*. 2000;44(Suppl 2):S155–S162. DOI: 10.1016/s0039-6257(99)00107-1
- Shin D. Adjunctive therapy with brinzolamide 1 % ophthalmic suspension (Azopt) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension maintained on timolol therapy. *Surv Ophthalmol*. 2000;44(Suppl 2):S163–S168. DOI: 10.1016/s0039-6257(99)00106-x
- Michaud J.E., Friren B. Comparison of topical brinzolamide 1 % and dorzolamide 2 % eye drops given twice daily in addition to timolol 0.5 % in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(2):235–243. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)00974-6
- March W.F., Ochsner K.I. The long-term safety and efficacy of brinzolamide 1.0 % (azopt) in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. The Brinzolamide Long-Term Therapy Study Group. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(2):136–143. DOI: 10.1016/s0002-9394(99)00343-8
- Wang T.H., Huang J.Y., Hung P.T. Ocular hypotensive effect and safety of brinzolamide ophthalmic solution in open angle glaucoma patients. *J Formos Med Assoc*. 2004;103(5):369–373. DOI: 10.29828/JFMA.200405.0008
- Liu Y., Zhao J., Zhong X., Wei Q., Huang Y. Efficacy and Safety of Brinzolamide as Add-On to Prostaglandin Analogues or  $\beta$ -Blocker for Glaucoma and Ocular Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2019;10:679. DOI: 10.3389/fphar.2019.00679
- Konstas A.G.P., Quaranta L., Bozkurt B., Katsanos A., Garcia-Fejoo J., Rossetti L. 24-h Efficacy of glaucoma treatment options. *Adv. Ther*. 2016;33(4):481–517. DOI: 10.1007/s12325-016-0302-0
- Hollo G., Chiselita D., Petkova N., Cvenkel B., Liehneova I., Izgi B. The efficacy and safety of timolol maleate versus brinzolamide each given twice daily added to travoprost in patients with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol*. 2006;16(6):816–823. DOI: 10.5301/EJO.2008.2070
- Lusthaus J.A., Goldberg I. Brimonidine and brinzolamide for treating glaucoma and ocular hypertension: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(9):1071–1078. DOI: 10.1080/14740338.2017.1346083
- DeSantis L. Preclinical overview of brinzolamide. *Surv Ophthalmol*. 2000;44(Suppl 2):S119–S129. DOI: 10.1016/s0039-6257(99)00108-3
- Shoji N. Brinzolamide: efficacy, safety and its role in the management of glaucoma. *Expert Rev Ophthalmol*. 2007;2:695–704.
- Strahlman E., Tipping R., Vogel R. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol, and betaxolol. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(8):1009–1016. DOI: 10.1001/archophth.1995.01100080061030
- Hoynig P.F., van Beek L.M. Pharmacological therapy for glaucoma: A review. *Drugs*. 2000;59(3):411–434. DOI: 10.2165/0003495-200059030-00003
- Arici M.K., Topalkara A. Additive effect of latanoprost and dorzolamide in patients with elevated intraocular pressure. *Int Ophthalmol*. 1998;22:37–42. DOI: 10.1023/a:1006176713983
- Ott E., Mills M., Arango S. A randomized trial assessing dorzolamide in patients with glaucoma who are younger than 67 years. *Arch. Ophthalmol*. 2005; 123(9):1177–1186. DOI: 10.1001/archophth.123.9.1177
- Miglior S., Zeyen Th., Pfeiffer N. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2005;112(3):366–375. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.11.030
- Henderer J.D., Wilson R.P., Moser M.R. Timolol/dorzolamide combination therapy as initial treatment for intraocular pressure over 30 mm Hg. *J Glaucoma*. 2005;14(4):267–270. DOI: 10.1016/j.jajo.2005.10.033
- Boyle J.E., Ghosh K., Gieser D.K. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1945–1951. DOI: 10.1016/s0161-6420(98)91046-6
- Francis B.A., Du L.T., Berke S. Comparing the fixed combination dorzolamide-timolol (Cosopt) to concomitant administration of 2 % dorzolamide (Trusopt) and 0.5 % timolol — a randomized controlled trial and replacement study. *J Clin Pharm Ther*. 2004;29(4):375–380. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2004.00574.x
- Clineschmidt C.M., Williams R.D., Snyder E. A randomized trial in patients inadequately controlled on timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1952–1959. DOI: 10.1016/s0161-6420(98)91047-8
- Solish A., DeLuca P., Cassel D. Dorzolamide/timolol fixed combination versus concomitant administration of brimonidine and timolol in patients with elevated intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2004;13(2):149–157. DOI: 10.1097/00061198-200404000-00012
- Honrubia F.M., Larsson L.I., Spiegel D. A comparison of the effects of intraocular pressure of latanoprost 0.005 % and the fixed combination of dorzolamide 2 % and timolol 0.5 % in patients with open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80:635–641.
- Fechtner R.D., Airaksinen P.J., Getson A.J. Efficacy and tolerability of the dorzolamide 2 % / timolol 0.5 % combination (COSOPT) versus latanoprost 0.005 % (XALATAN) in the treatment of ocular hypertension or glaucoma: results from two randomized clinical trials. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(1):42–48. DOI: 10.1046/j.1600-0420.2004.0205.x
- Martinez A., Sanchez M. Intraocular pressure lowering effect of dorzolamide/timolol fixed combination in patients with glaucoma who were unresponsive to prostaglandin analogs/prostamides. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(3):595–599.
- Janulieniene I., Harris A., Kagemann L. A comparison of the effects of dorzolamide/timolol fixed combination versus latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in primary open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(6):730–737. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2004.00358.x
- Konstas A.G.P., Papapanos P., Tersis I. Twenty-four hour diurnal curve comparison of commercially available latanoprost 0.005 % versus the timolol and dorzolamide fixed combination. *Ophthalmology*. 2003;110(7):1357–1360.
- Day D.G., Sharpe E.D., Beischel C.J. Safety and efficacy of bimatoprost 0.03 % versus timolol maleate 0.5 % / dorzolamide 2 % fixed combination. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15(3):336–342. DOI: 10.1177/112067210501500304
- Caca I., Simsek H., Unlu K. A comparison of latanoprost monotherapy with a combination therapy of timolol/dorzolamide in patients with primary open-angle glaucoma. *Ann Ophthalmol (Skokie)*. 2006;38(2):111–115. DOI: 10.1385/AO.38:2:111

43. Coleman A., Lerner F., Bernstein P. A 3-month randomized controlled trial of bimatoprost (LUMIGAN) versus combined timolol and dorzolamide (Cosopt) in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2003;110(12):2362-2368. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00662-6
44. Zabriskie N., Netland P. Comparison of brimonidine/latanoprost and timolol/dorzolamide: two randomized, double-masked, parallel clinical trials. *Adv Ther*. 2003;20(2):92-100.
45. Konstas A.G., Kozobolis V.P., Lalos N. Daytime diurnal curve comparison between the fixed combinations of latanoprost 0.005 % / timolol maleate 0.5 % and dorzolamide 2 % / timolol maleate 0.5 %. *Eye*. 2004;18(12):1264-1269. DOI: 10.1038/sj.eye.6701446
46. Shin D.H., Feldman R.M., Sheu W. Efficacy and safety of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2004;111(2):276-282. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.05.019
47. Barnebey H., Kwok S.Y. Patients' acceptance of a switch from dorzolamide to brinzolamide for the treatment of glaucoma in a clinical practice setting. *Clin Ther*. 2000;22(10):1204-1212. DOI: 10.1016/s0149-2918(00)83063-5
48. Silver L.H., Brinzolamide Comfort Study Group. Ocular comfort of brinzolamide 1.0 % ophthalmic suspension compared with dorzolamide 2.0 % ophthalmic solution. Results from two multicenter comfort studies. *Surv Ophthalmol*. 2000;44(Suppl 2):S141-S145. DOI: 10.1016/s0039-6257(99)00111-3
49. Aguayo Bonniard A., Yeung J.Y., Chan C.C., Birt C.M. Ocular surface toxicity from glaucoma topical medications and associated preservatives such as benzalkonium chloride (BAK). *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(11):1279-1289. DOI: 10.1080/17425255.2016.1209481
50. Jaenen N., Baudouin C., Pouliquen P. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *European Journal of Ophthalmology*. 2007;17(3):341-349.
51. Thygesen J. Glaucoma therapy: preservative-free for all? *Clinical Ophthalmology*. 2018;12:707-717. DOI: 10.2147/OPTH.S150816
52. Shedden A., Adamsons I., Getson A. Comparison of the efficacy and tolerability of preservative-free and preservative-containing formulations of the dorzolamide/timolol fixed combination (COSOPTM) in patients with elevated intraocular pressure in a randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;48:1757-1764. DOI: 10.1007/s00417-010-1397-7
53. Chandra S., Muir E.R., Deo K., Kiel J.W., Duong T.Q. Effects of dorzolamide on retinal and choroidal blood flow in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2016;57:826-831. DOI: 10.1167/iov.15-18291
54. Dong Y.R., Huang S.W., Cui J.Z., Yoshitomi T. Effects of brinzolamide on rabbit ocular blood flow in vivo and ex vivo. *Int. J. Ophthalmol*. 2018;11(5):719-725. DOI: 10.18240/ijo.2018.05.03
55. Laux B.E., Raichle M.E. The effect of acetazolamide on cerebral blood flow and oxygen utilization in the rhesus monkey. *J Clin Invest*. 1978;62:585-592. DOI: 10.1172/JCI109164
56. Petropoulos I.K., Pournaras J.A., Munoz J.L. Effect of acetazolamide on the optic disc oxygenation in miniature pigs. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2004;221(5):367-370. DOI: 10.1055/S-2004-812816
57. Reber F., Gersch U., Funk R.W. Blockers of carbonic anhydrase can cause increase of retinal capillary diameter, decrease of extracellular and increase of intracellular pH in rat retinal organ culture. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003;41(2):140-148. DOI: 10.1007/s00417-002-0560-1
58. Dallinger S., Bobr B., Findl O. Effects of acetazolamide on choroidal blood flow. *Stroke*. 1998;29:997-1001. DOI: 10.1161/01.STR.29.5.997
59. Harris A., Tippke S., Sievers C. Acetazolamide and CO<sub>2</sub>: acute effects on cerebral and retinal hemodynamics. *J Glaucoma*. 1996;5(1):39-45. DOI: 10.1097/00061198-199602000-00007
60. Wilson T.M., Strang R., MacKenzie E.T. The response of the choroidal and cerebral circulations to changing arterial PCO<sub>2</sub> and acetazolamide in the baboon. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977;16:576-580.
61. Bill A. Effects of acetazolamide and carotid occlusion on the ocular blood flow in unanesthetized rabbits. *Invest Ophthalmol*. 1974;13:954-958.
62. Grunwald J.E., Zinn H. The acute effect of oral acetazolamide on macular blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(3):504-507.
63. Kerty E., Hørvén I., Dahl A. Ocular and cerebral blood flow measurements in healthy subjects. A comparison of blood flow velocity and dynamic tonometry measurements before and after acetazolamide. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1994;72(4):401-408. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1994.tb02786.x
64. Sugrue M.F., Harris A., Adamsons I. Dorzolamide hydrochloride: a topically active, carbonic anhydrase inhibitor for the treatment of glaucoma. *Drugs Today*. 1997;33:283-298.
65. Schmitz K., Banditt P., Motschmann M. Population pharmacokinetics of 2 % topical dorzolamide in the aqueous humor of humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:1621-1624.
66. Butt Z., McKillop G., O'Brien C. Measurement of ocular blood flow velocity using colour Doppler imaging in low tension glaucoma. *Eye*. 1995;9:29-33. DOI: 10.1038/eye.1995.4
67. Martinez A., Sanchez M. A comparison of the effects of 0.005 % latanoprost and fixed combination dorzolamide/timolol on retrobulbar haemodynamics in previously untreated glaucoma patients. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(1):67-73. DOI: 10.1185/030079906X80215
68. Siesky B., Harris A., Sines D. A comparative analysis of the effects of the fixed combination of timolol and dorzolamide versus latanoprost plus timolol on ocular hemodynamics and visual function in patients with primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006;22:353-361. DOI: 10.1089/JOP.2006.22.353
69. Курьшева Н.И., Апостолова А.С., Киселева Т.Н. Бринзоламид/тимолол и латанопрост в лечении псевдоэкзофиальной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2014;3:52-63. [Kuryshva N.I., Apostolova A.S., Kiseleva T.N. Brinzolamide/timolol and latanoprost in the treatment of pseudoexfoliative glaucoma. *National Journal of Glaucoma = Natsionalnyi zhurnal glaukoma*. 2014;3:52-63 (In Russ.)].
70. Iester M., Altieri M., Michelson G. Retinal peripapillary blood flow before and after topical brinzolamide. *Ophthalmologica*. 2003;218(6):390-396. DOI: 10.1159/000080942
71. Arend O., Harris A., Wolter P. Evaluation of retinal haemodynamics and retinal function after application of dorzolamide, timolol and latanoprost in newly diagnosed open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81:474-479. DOI: 10.1034/J.1600-0420.2003.00122.X
72. Harris A., Arend O., Kagemann L. Dorzolamide, visual function and ocular hemodynamics in normal-tension glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1999;15(3):189-197. DOI: 10.1089/jop.1999.15.189
73. Bergstrand I.C., Heijl A., Harris A. Dorzolamide and ocular blood flow in previously untreated glaucoma patients: a controlled double-masked study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80(2):176-182.
74. Siesky B., Harris A., Edward Brizendine E. Literature Review and Meta-Analysis of Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors and Ocular Blood Flow. *Survey of Ophthalmology*. 2009;54(1):33-46. DOI: 10.1016/j.survophthal.2008.06.002
75. Fuchsjaeger-Mayrl G., Wally B., Rainer G. Effect of dorzolamide and timolol on ocular blood flow in patients with primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1293-1297. DOI: 10.1136/bjo.2005.067637
76. Sugrue M.F., Mallogra P., Schwam H. A comparison of two topically effective ocular hypotensive carbonic anhydrase inhibitors in experimental animals. *Curr Eye Res*. 1990;9(6):607-615. DOI: 10.3109/02713689008999600
77. Rolle T., Tofani F., Brogliatti B., Grignolo F.M. The effects of dorzolamide 2 % and dorzolamide/timolol fixed combination on retinal and optic nerve head blood flow in primary open-angle glaucoma patients. *Eye*. 2008;22(9):1172-1179. DOI: 10.1038/sj.eye.6703071
78. Harris A., Arend O., Chung H.S. A comparative study of betaxolol and dorzolamide effect on ocular circulation in normal-tension glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2000;107(3):430-434. DOI: 10.1016/s0161-6420(99)00093-7
79. Martinez A., Sanchez M. Effects of dorzolamide 2 % added to timolol maleate 0.5 % on intraocular pressure, retrobulbar blood flow, and the progression of visual field damage in patients with primary open-angle glaucoma: A single-center 4-year, open-label study. *Clin Ther*. 2008;30(6):1120-1134.
80. Kuryshva N., Maslova E.V., Zolnikova I.V., Fomin A.V. A comparative study of structural, functional and circulatory parameters in glaucoma diagnostics. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0201599. DOI: 10.1371/journal.pone.0201599

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России, Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии Федерального медико-биологического агентства, клиническая больница № 86  
Курьшева Наталия Ивановна  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой, руководитель консультативно-диагностического отдела  
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHOR

The Department of Eye Diseases at the Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan  
Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency of Russia, Clinical Hospital No. 86  
Kuryshva Natalia I.  
MD, Professor, Head of the Ophthalmology Department, Head of the Consultative and Diagnostic Department  
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation