

# Современная роль и перспективы электрофизиологических методов исследования в офтальмологии. Обзор литературы

В.Н. Казайкин<sup>1</sup>В.О. Пономарев<sup>1</sup>А.В. Лизунов<sup>1</sup>, А.Е. Жданов<sup>2</sup>, А.Ю. Долганов<sup>2</sup>, В.И. Борисов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»  
ул. Мира, 32, Екатеринбург, 620078, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Офтальмология. 2020;17(4):669-675**

Электрофизиологическое исследование (ЭФИ) в настоящее время остается важным методом объективной оценки функционального состояния компонентов зрительного анализатора. Существующие методы, способные объективно оценивать структурно-анатомическую целостность сетчатки, например оптическая когерентная томография (ОКТ), могут лишь косвенно отразить ее функциональную активность. Несомненным преимуществом ЭФИ является возможность, исключив фактор субъективности испытуемого, производить функциональную топографическую оценку нарушений работы всех систем зрительного анализатора. Частная электрофизиология органа зрения представлена множеством методов регистрации электрофизиологической активности клеток зрительного анализатора: электроретинография (ЭРГ), электроокулография (ЭОГ), зрительно вызванные потенциалы (ЗВП), мультифокальная электроретинография (мфЭРГ), причем каждый метод направлен на оценку отдельной части зрительного анализатора, поэтому для полноты картины, в частности в исследовательских работах на животных моделях, могут использоваться несколько методик. В целом ограничением использования ЭФИ является его трудоемкость и множество конфаундерных факторов, способных влиять на конечный результат, начиная от параметров стимуляции и, заканчивая состоянием самого пациента. При этом основной областью перспективного использования электрофизиологического исследования является дифференциальная диагностика, доклиническая токсикология и научно-экспериментальные модели. Однако в последние десятилетия активное внедрение способов регистрации, в том числе появление мультифокальной электроретинографии, а также изменения условий проведения электрофизиологического исследования открывают новые возможности к будущей эволюции метода. Классические методы оценки данных ЭФИ с учетом роста потока данных не дают подробную качественную и количественную информацию о состоянии зрительного анализатора. Увеличение потока информации, получаемой при анализе электрических откликов сетчатки, оставляет возможность и необходимость для изучения, оптимизации и алгоритмизации с целью анализа дифференцированных критериев, присущих конкретной глазной патологии. Для ЭФИ необходимы более простые и адаптированные для клинической практики протоколы, позволяющие строго дифференцированно подходить к мельчайшим анатомическим и функциональным изменениям с использованием открытых баз данных и современной адаптации на основе искусственного интеллекта.

**Ключевые слова:** электрофизиологическое исследование, электроретинография, зрительные вызванные потенциалы, электроокулография, интравитреальные инъекции, токсикология

**Для цитирования:** Казайкин В.Н., Пономарев В.О., Лизунов А.В., Жданов А.Е., Долганов А.Ю., Борисов В.И. Современная роль и перспективы электрофизиологических методов исследования в офтальмологии. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2020;17(4):669-675. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-669-675>

**Прозрачность финансовой деятельности:** Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Конфликт интересов отсутствует**



# The Current Role and Prospects of Electrophysiological Research Methods in Ophthalmology. Literature Review

V.N. Hazaykin<sup>1</sup>, V.O. Ponomarev<sup>1</sup>, A.V. Lizunov<sup>1</sup>, A.E. Zhdanov<sup>2</sup>, A.Yu. Dolganov<sup>2</sup>, V.I. Borisov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Eye Microsurgery Ekaterinburg Center

A. Bardina str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

<sup>2</sup> Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin

Mira str., 32, Ekaterinburg, 620002, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):669–675**

Electrophysiological research today remains an important method for the objective assessment of the functional state of the components of the visual analyzer.

There are methods, for example, OCT, that can objectively assess the structural and anatomical integrity of the retina, however, only indirectly shows functional activity. The undoubted advantage of EFR is the ability, excluding the subjectivity of the subject, to perform a functional topographic assessment of the malfunction of all systems of the visual analyzer. Private electrophysiology of the vision organ is represented by a variety of methods for recording the electrobiological activity of the cells of the visual analyzer: ERG, EOG, VEP, mfERG (multifocal electroretinography), and each option is directed to a separate part of it, therefore, to complete the picture, in particular in research works on animal models may use several techniques. In general, the limitation of EFR is its complexity and many confounding factors that can affect the result, ranging from stimulation parameters to the state of the patient himself. At the same time, the main area of prospective use of electrophysiological research is differential diagnosis, preclinical toxicology and scientific and experimental models. However, in recent decades, the active introduction of registration methods, including the appearance of multifocal electroretinography, as well as changes in the conditions of electrophysiological studies, open up new possibilities for the future evolution of the method. Classical methods for evaluating EFR data, taking into account the growth of data flow, do not provide detailed qualitative and quantitative information about the state of the visual analyzer. This leaves the possibility and the need for the study, optimization and algorithmization of the assessment data of the differentiated criteria inherent for a particular ocular pathology. EFRs require simpler and more adapted protocols for clinical practice, allowing a strictly differentiated approach to the smallest anatomical and functional changes, based on open databases and modern adaptation based on artificial intelligence.

**Keywords:** toxicology, electrophysiological research, electroretinography, visual evoked potentials, electrooculography, intravitreal injection

**For citation:** Hazaykin V.N., Ponomarev V.O., Lizunov A.V., Zhdanov A.E., Dolganov A.Yu., Borisov V.I. The Current Role and Prospects of Electrophysiological Research Methods in Ophthalmology. Literature Review. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):669–675. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-669-675>

**Financial Disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**There is no conflict of interests**

В настоящее время с развитием информационных технологий, мультидисциплинарной инженерии, принципов автоматизации и методов анализа в современной офтальмологии стала возможной прижизненная высокоточная оценка структурной и функциональной организации зрительного анализатора.

Одним из ярких примеров эволюции диагностических методов исследования, сочетающих в себе последние достижения инженерной мысли в комбинации с современными представлениями о клеточной организации нейросенсорной сетчатки, является оптическая когерентная томография (ОКТ), которая впервые была представлена в 1993 г. на офтальмологическом рынке [1].

Первоначально основной задачей ОКТ являлась морфологическая оценка структур сетчатки, однако в последующем, при наложении на «ядро» морфологии современных алгоритмов обработки информации в комбинации с анализом баз данных, появилась возможность оценки структурно-функциональных изменений на основе метаматематической статистики. Все это позволило превратить ОКТ из обследования, в котором врач самостоятельно принимает решения на основе личного

опыта, в высокоспециализированную диагностическую систему, работающую на современных алгоритмах, позволяющую оценивать функцию тканей на основании логарифмических выборок статистического анализа дифференцированных групп испытуемых.

Таким образом, ОКТ является одним из диагностических инструментов, позволяющих косвенно оценивать функциональное состояние зрительного анализатора, что, безусловно, играет важную роль в лечебно-диагностическом процессе [2], однако зачастую абсолютно нормальная функционально-морфологическая картина не позволяет клиницисту провести верификацию диагноза, особенно в так называемых нетипичных (редко встречающихся) клинических случаях.

В данной ситуации несомненный научный и практический интерес представляют электрофизиологические методы исследования (ЭФИ), непосредственной задачей которых на этапе длительного становления и развития являлась топографическая оценка функционального состояния всей зрительной системы — световоспринимающего, проводящего и аналитического комплекса, что на данном этапе не имеет аналогов в области практического применения.

Электрофизиологическое тестирование пациентов с заболеваниями сетчатки получило широкое диагностическое применение в конце 1940-х годов в результате исследований шведских пионеров Holmgren (1865) и Granit (1933). Так, в 1933 г. R. Granit опубликовал более детальное исследование компонентов ЭРГ кошки. Он записал ЭРГ от анестезированной кошки с помощью электродов, расположенных на роговице, и наблюдал постепенное удаление различных компонентов по мере углубления уровня анестезии. R. Granit назвал различные компоненты в последовательности их исчезновения: P-I, P-II и P-III. Из его анализа известно, что отрицательная а-волна является передним краем отрицательного компонента P-III; положительная b-волна отражает суммирование P-II и P-III, в то время как медленная с-волна представляет собой суммирование P-I и P-III. Компонентный анализ R. Granit несколько изменился за эти годы, но остается основой для нашего понимания сущности ЭРГ. За свою работу R. Granit получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 1967 г. [3].

Несомненные преимущества ЭФИ заключаются в том, что из диагностического процесса исключается субъективное влияние обследуемого, при этом функциональная оценка часто может коррелировать с результатами ряда диагностических методик или опровергать их, например таких, как статическая автоматизированная периметрия, оценка ретиальной остроты зрения или варианты визометрии, что заставляет врача подходить более критично к каждому клиническому случаю.

Способность метода исключать из диагностического процесса влияние испытуемого звена, его универсальность, направленность на топический и функциональный анализ привели к активному использованию ЭФИ в научной практике, в частности в практической токсикологии, что в последующем способствовало развитию целого направления — доклинической токсикологии, при которой проводится оценка воздействия на зрительную систему тестируемых фармакологических агентов.

Проведение токсикологических доклинических исследований, этапы которых по этическим соображениям предполагают использование лабораторных животных, активно стимулировало научную отрасль. В настоящее время правилом «хорошего тона» считается включение ЭФИ в разделы научно-квалификационных и исследовательских работ, в которых производится оценка функционального состояния зрительного анализатора у лабораторных животных или человека [4].

Лечение многих глазных заболеваний подразумевает использование лекарственных препаратов, чаще всего ингибиторов ангиогенеза, глюкокортикостероидов и антибиотиков (АБ) [5]. С учетом локализации патологического процесса путь введения фармакологического препарата является одним из определяющих факторов его эффективности. Внутриглазной путь, а именно интравитреальное введение (ИВВ), является предпочтительным при лечении множественной патологии заднего отрезка

глаза. ИВВ создает необходимую терапевтическую концентрацию в непосредственном контакте с таргетной тканью, минуя все анатомические препятствия, и обеспечивает наиболее высокий лечебный эффект [6]. Поскольку интравитреальное введение любого лекарственного средства, даже при небольшом превышении допустимой концентрации, может легко приводить к токсическому повреждению тканей глаза, особенно сетчатки, следует строго относиться к этой процедуре, а именно к режиму дозирования и правильному выбору препарата [7].

Перед клиническим применением нетоксичная доза препарата должна быть сначала проверена в экспериментах на животных [8]. В связи с трудностью оценки токсического действия лекарственных средств на человеческий глаз эксперименты на лабораторных животных используются для разработки методик оценки токсичности препаратов, а также для определения минимальных эффективных концентраций. Методы изучения токсичности в отношении сетчатки у животных включают проведение флуоресцентной ангиографии, гистологического или гистохимического исследования и электрофизиологических тестов [9].

Кролик является наиболее распространенным видом экспериментальных животных, на котором проводят доклинические исследования по ИВВ лекарственных средств. Вероятно, это связано с тем, что размер глаза и объем стекловидного тела достаточно велики, чтобы минимизировать потенциальное повреждение глаз, обычно наблюдаемое у мышей после инъекций, например травму хрусталика. Кроме того, фармакокинетические параметры в глазу человека и кролика хорошо коррелируют и имеют сопоставимые абсолютные значения, несмотря на некоторые анатомические различия. Поэтому кроликов обычно используют для оценки эффективности терапии в доклинических исследованиях [7], что является важнейшей областью применения ЭФИ.

Таким образом, прежде чем переходить к частным вопросам электрофизиологии, оценке их преимуществ и недостатков, можно сделать следующие предварительные выводы: на данном этапе ЭФИ — один из методов диагностики, позволяющий прижизненно, без субъективного влияния испытуемого, выполнять функциональную топографическую оценку нарушений работы всех систем зрительного анализатора. При этом основной областью перспективного использования ЭФИ является дифференциальная диагностика, так называемая доклиническая токсикология и экспериментальное моделирование.

При всем многообразии перспектив использования ЭФИ необходимо рассмотреть ряд особенностей частной электрофизиологии.

Клиническое электрофизиологическое тестирование зрительной системы включает ряд неинвазивных тестов и обеспечивает объективную индикацию функции, относящейся к различным местам и типам клеток в зрительной системе.

В настоящее время электрофизиологическое исследование включает электроретинографию (ЭРГ), зрительно вызванные потенциалы (ЗВП), электроокулографию (ЭОГ), мультифокальную ЭРГ (мфЭРГ), мультифокальную ЗВП (мфЗВП) [10–14].

### **ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИЯ**

ЭРГ — электрофизиологическое исследование, которое отражает электрический потенциал сетчатки в ответ на световой раздражитель и позволяет объективно оценивать функцию сетчатки с выявлением ее дисфункции даже при отсутствии видимой патологии при осмотре глазного дна. Все клетки сетчатки участвуют в записи ЭРГ, а различные стимулы, вспышки или паттерны обеспечивают более сильный ответ от более специфических клеток сетчатки. ЭРГ отражает электрический ответ сетчатки на фотостимуляцию в виде двумерного графика, состоящего из четырех основных компонентов (волн): a, b, c и d. Первые два вида используются чаще в клинической практике. a-волна — первая отрицательная волна, за которой следует положительная b-волна, за которой, в свою очередь, следует вторая отрицательная волна — c-волна. При оценке ЭРГ учитываются амплитуда и продолжительность волн. a-волна генерируется фоторецепторами внешней сетчатки; b-волна отражает ответы Оп-биополярных клеток (клетки, возбуждающиеся под действием света на центр рецептивного поля) и мюллеровских клеток во внутренних слоях сетчатки; c-волна генерируется в пигментном эпителии сетчатки (ПЭС), но не анализируется в классической ЭРГ; d-волны отражают активность Офф-биополярных клеток (клетки, возбуждающиеся под действием света на периферию рецептивного поля) [15–18].

Для записи ЭРГ обычно используют роговичные электроды. Некоторые представляют собой вариант векорасширителя, который держит глаз открытым и имеет контактную линзу с проволочным кольцом, которое «плавает» на роговице. Некоторые версии используют углеродную, проволочную или золотую фольгу для записи электрической активности, существуют и неметаллические (хлопковые) электроды. Электроды подразделяются на биополярные и монополярные. Каждый из этих электродов регистрирует электрическую активность непосредственно от роговицы или склеры, и каждый имеет свои преимущества и недостатки.

В свою очередь, существуют и варианты кожных электродов, однако амплитуда электрического сигнала при их использовании крайне мала [19]. Поэтому при исследовании функции сетчатки для получения соотносимых результатов логичнее пользоваться одним видом электродов, преимущественно имеющих контакт с поверхностью роговица/склера.

Ряд факторов может привести к изменениям ЭРГ. Это факторы, связанные с условиями процедуры: параметры стимула, адаптация сетчатки к внешнему освещению, фоновая яркость во время процедуры, тип

регистрирующих электродов, электрические свойства и влияния стимулирующей и регистрирующей системы. Имеют место факторы, связанные с пациентом: возраст, состояние век или движения мышц во время проведения процедуры, размер зрачка, глубина и тип анестезии, прозрачность преломляющих тканей глаза [8].

Существенное ограничение метода связано с низкой чувствительностью, а также с недостаточностью картирования зон исследования сетчатки. Как правило, результаты ЭРГ являются нормальными, если не поражено более 20 % сетчатки. С практической точки зрения пациент может быть юридически слепым в результате дегенерации желтого пятна или наличия других скотом, но по-прежнему казаться нормальным в соответствии с данными традиционной полно-полевой ЭРГ [20].

### **ПАТТЕРН-ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИЯ**

Паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) — представляет собой исследование ответной реакции сетчатки на структурный стимул в виде черно-белой чередующейся шахматной доски или шаблона полос на мониторе. Волна ПЭРГ состоит из трех компонентов. Первым небольшим отрицательным компонентом является N35, за которым следует заметный положительный компонент P50 и, наконец, большой отрицательный компонент N95. ПЭРГ используется главным образом для оценки функции внутренних слоев сетчатки и особенно слоев ганглиозных клеток сетчатки [10, 21].

Паттерн-стимул по своему строению отличается от вспышки света, используемой для регистрации общей ЭРГ, структурированностью, т.е. наличием внутренней закономерности распределения энергии и контраста, что является наиболее адекватным раздражителем для ганглиозных клеток сетчатки [22].

В настоящее время ПЭРГ является наиболее специфичным методом электрофизиологической оценки функции RGC (ганглиозных клеток сетчатки) на моделях глаукомы приматов и грызунов [23]. Относительным ограничением использования ПЭРГ на экспериментальной модели может явиться необходимость фокусировки стимула паттерна на сетчатке, что не всегда удается. Хотя ПЭРГ, по-видимому, является наиболее специфичным и чувствительным ответом, отражающим дисфункцию ганглиозных клеток (RGC), а также записывается в течение нескольких минут в условиях адаптации к свету, но зависит от состояния оптики глаза. Также следует учитывать, что чувствительные к ПЭРГ и внутренней сетчатке компоненты ЭРГ могут быть вторично изменены при патологических состояниях, влияющих на наружную сетчатку [24].

### **ЭЛЕКТРООКУЛОГРАФИЯ (ЭОГ)**

ЭОГ является электрофизиологическим тестом, который отражает функцию наружной сетчатки и ПЭС, метаболические изменения в ПЭС и предоставляет дополнительную информацию о функции сетчатки

и поддерживающих тканей. ЭОГ дает возможность оценивать изменения потенциала покоя между роговицей и задней частью глаза во время последовательных периодов темновой и световой адаптации, в то время как наиболее значимой структурой его формирования является ПЭС [11].

ЭОГ в основном используется в сочетании с ЭРГ, и вместе они обеспечивают объективную оценку зрительной функции. Однако при оценке результатов следует учитывать, что возраст сильно влияет на результаты исследования ЭОГ. ЭОГ является полезным исследованием для выявления ранней интоксикации сетчатки вследствие лечения противомаларийными препаратами, особенно хинином и хлорохином [25, 26].

Результаты ЭОГ почти всегда коррелируют с результатами ЭРГ, что приводит к ограниченному использованию ЭОГ в клинической практике. Тем не менее есть случаи, когда нормальная ЭРГ сопровождается крайне ненормальными данными ЭОГ. Речь идет о вителлиформной дистрофии (болезнь Беста), аутосомно-доминантной витреоретинохориодопатии [11].

### **МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ ЭРГ**

Мультифокальная ЭРГ (мфЭРГ) — электрофизиологическое исследование, разработанное Sutter в 2010 г., которое позволяет объективно оценивать макулярную область, функционально картируя центральную сетчатку путем выбора электрических ответов в нескольких местах макулярной области, которые тестируются одновременно. МФЭРГ отражает электрофизиологические реакции как фоторецепторов, так и внутренних слоев сетчатки, включая биполярные клетки и клетки Мюллера [20]. Полученные результаты полезны для определения местоположения и размеров центральных поражений или для исключения дисфункции наружных слоев макулы. При процедуре МФЭРГ записывается большой многомерный набор данных, основанных на амплитуде математического приближения  $b$ -волны, извлекаются сотни фокусных ЭРГ из одного электрического сигнала [25].

Количественная оценка токсичности лекарственного средства в отношении сетчатки с использованием многоочаговых электроретинограмм является сильной стороной МФЭРГ [9]. В настоящее время мультифокальная ЭРГ является наиболее перспективным направлением в электрофизиологических исследованиях.

### **ЗРИТЕЛЬНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ**

Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) — электрофизиологическое исследование, результаты которого объективно отражают функциональную целостность всего зрительного пути — от фоторецепторов до зрительной зоны затылочной коры головного мозга. ЗВП генерируются электрической активностью во всей зрительной зоне из-за стимуляции глаза. Поскольку центральная сетчатка представлена в зрительной зоне коры в гораздо большей области, чем периферическая

сетчатка, ЗВП отражают главным образом центральную зрительную функцию [8].

Исследование ЗВП полезно при оценке зрительной функции у некомплаентных пациентов. Более того, нормальное обследование ЗВП может исключить несколько нарушений, связанных со зрительным путем. Недостаток обследования заключается в том, что, поскольку он отражает весь зрительный путь, ненормальный тест не позволяет точно определить место дисфункции [25].

Другим недостатком является тот факт, что из-за чрезмерной представленности макулы в зрительной коре любые макулярные поражения сверхэкспрессируются в результатах ЗВП. Кроме того, результаты интерпретируются как аномальные при непрозрачности глазных сред, при амблиопии и при неисправленных рефракционных ошибках [26].

### **МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЕ ЗРИТЕЛЬНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ**

Важным событием для ЭФИ является появление мультифокальных зрительных вызванных потенциалов (мфЗВП). Sutter адаптировал математические последовательности, называемые бинарными  $m$ -последовательностями, создав программу, которая может извлекать сотни биосигналов из затылочной области головы [20].

Традиционные ЗВП оценивают зрительные нервы и центральные пути в целом. Часто небольшая или локализованная дисфункция зрительного пути не обнаруживается. Используя мультифокальный анализ ЗВП, можно выделить меньшие дисфункциональные области, используя сотни стимуляций, представленных за то же время, которое требуется для регистрации одного ЗВП всего нерва с помощью традиционных методов [27]. Мультифокальные ЗВП лучше всего позволяют оценивать асимметрию зрительной функции, вызванную дисфункцией зрительного нерва. Иногда возможно обнаружить патологию, которую можно пропустить с помощью традиционного одиночного ЗВП [28, 29].

Классический расчет амплитуды и пика латентности электрических потенциалов сетчатки и соотношение амплитуд (индексы) компонентов ЭРГ становится недостаточным; анализ гармоник частотного спектра регистрируемого сигнала также не предоставляет полную информацию для углубленной оценки функциональной активности сетчатки и интерпретации результатов. Следовательно, новые подходы к построению диагностических систем, в том числе основанных на работе искусственного интеллекта, требуют разработки. Все подходы к построению диагностической системы заставляют вести активный поиск дополнительных цифровых признаков патологии сетчатки [30].

### **ВЫВОДЫ**

В настоящее время все компоненты, генерируемые структурами и клеточными элементами сетчатки,

достаточно изучены. Однако изошренность методов регистрации, а также увеличение потока информации, получаемой при анализе электрических откликов сетчатки, оставляет возможность и необходимость для изучения, оптимизации и алгоритмизации данных для специалистов-электрофизиологов и биоинженеров. Разнообразие методов регистрации электрического потенциала сетчатки, а также возможности технического обеспечения диктуют необходимость новых подходов к анализу показателей ЭФИ.

Таким образом, подводя итог современной роли и перспективам развития электрофизиологии, можно сказать следующее: на данном этапе ЭФИ нуждается в алгоритмизации, создании более современного программного обеспечения, активного рассмотрения со стороны биоинженерных дисциплин, расширения показаний

к исследованию, дифференцированным критериев, при- сущих конкретной глазной патологии. Методу не хватает эволюционного прогресса, который так стремительно прошла ОКТ. С точки зрения токсикологического применения для ЭФИ необходимы более адаптированные для клинической практики протоколы, позволяющие строго дифференцированно подходить к мельчайшим анатомическим и функциональным изменениям с использованием открытых баз данных и современной алгоритмизации на основе искусственного интеллекта.

### УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Казайкин В.Н. — научное редактирование;  
Пономарев В.О. — научное редактирование, написание текста;  
Лизунов А.В. — написание текста, оформление библиографии, техническое редактирование;  
Жданов А.Е. — написание текста;  
Долганов А.Ю. — написание текста;  
Борисов В.И. — написание текста.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fercher A.F., Hitzenberger C.K., Drexler W., Kamp G., Sattmann, H. In Vivo Optical Coherence Tomography. *American Journal of Ophthalmology*. 1993;116(1):113–114. DOI: 10.1016/S0002-9394(14)71762-3
2. Hee M.R. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1996;103:1260–1270.
3. Granit R. The components of the retinal action potential in mammals and their relation to the discharge in the optic nerve. *J Physiol*. 1933;77:207–239.
4. Ohno Y. Interlaboratory validation of the in vitro eye irritation tests for cosmetic ingredients. (1) Overview of the validation study and Draize scores for the evaluation of the tests. *Toxicology in Vitro*. 1999;13(1):73–98.
5. Казайкин В.Н., Пономарев В.О., Тахчиди Х.П. Современные аспекты лечения острых бактериальных послеоперационных эндофтальмитов. *Офтальмология*. 2017;14(1):12–17. [Kazajkin V.N., Ponomarev V.O., Takhchidi H.P. Modern Aspects of the Treatment of Acute Bacterial Postoperative Endophthalmitis. *Ophthalmology in Russia = Ophthalmologia*. 2017;14(1):12–17 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-1-12-17
6. Peyman G.A., Lad E.M., Moshfeghi D.M. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina*. 2009;29:7:875–912. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181a94f01
7. Shiraou Y., Kawasaki K. Retinal Toxicology Study Using Electrophysiological Methods in Rabbits. In: Weisse I., Hockwin O., Green K., Tripathi R.C. (eds) *Ocular Toxicology*. Springer, Boston, MA. 1995;27–37.
8. Rosolen S.G., Kolomiets B., Varela O., Picaud S. Retinal electrophysiology for toxicology studies: applications and limits of ERG in animals and ex vivo recordings. *Exp Toxicol Pathol*. 2008;60:17–32.
9. Bee W.H., Korte R., Vogel F. Electroretinography in the Non-Human Primate as a Standardized Method in Toxicology. In: Weisse I., Hockwin O., Green K., Tripathi R.C. (eds) *Ocular Toxicology*. Springer, Boston, MA. 1995;53–61.
10. Bach M., Brigell M.G., Hawlina M., Holder G.E., Johnson M.A., McCulloch D.L., Meigen T., Viswanathan S. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol*. 2013;126:1–7. DOI: 10.1007/s10633-012-9353-y
11. Constable P.A., Bach M., Frishman L.J., Jeffrey B.G., Robson A.G. International society for clinical electrophysiology of vision. ISCEV standard for clinical electro- ologography. *Doc Ophthalmol*. 2017;134:1–9. DOI: 10.1007/s10633-017-9573-2
12. Hood D.C., Bach M., Brigell M., Keating D., Kondo M., Lyons J.S., Marmor M.F., McCulloch D.L., Palmowski-Wolfe A.M. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition) *Doc Ophthalmol*. 2012;124:1–13. DOI: 10.1007/s10633-011-9296-8
13. McCulloch D.L., Marmor M.F., Brigell M.G., Hamilton R., Holder G.E., Tzekov R., Bach M. ISCEV standard for full-field clinical electroretinography. *Doc Ophthalmol*. 2015;130:1–12. DOI: 10.1007/s10633-014-9473-19
14. Odom J.V., Bach M., Brigell M., Holder G.E., McCulloch D.L., Mizota A., Tormene A.P. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol*. 2016;133(1):1–9. DOI: 10.1007/s10633-016-9553-y
15. Brown K.T. The electroretinogram: its components and their origins. *Vision Res*. 1968;8:633–677.
16. Favilla I., Barry W.R. Ocular electrophysiology: principles and clinical applications. *Aust J Ophthalmol*. 1981;9:163–167.
17. Perlman I. Relationship between the amplitudes of the b-wave and the a-wave as a useful index for evaluating the electroretinogram. *Br J Ophthalmol*. 1983;67:443–448.
18. Tomita T., Yanagida T. Origins of the ERG waves. *Vision Res*. 1981;21:1703–1707.
19. Borhani H., Peyman G.A., Wafapoor H. Use of vancomycin in vitrectomy infusion solution and evaluation of retinal toxicity. *Int Ophthalmol*. 1993;17(2):85–88. DOI: 10.1007/BF00942780
20. Sutter E.E. Noninvasive Testing Methods: Multifocal Electrophysiology. In: Dartt DA, editor. *Encyclopedia of the Eye*. Vol. 3. Oxford: Academic Press. 2010;142–160.
21. Hokazono K., Oyama M.K., Monteiro M.L. Pattern-reversal electroretinograms for the diagnosis and management of disorders of the anterior visual pathway. *Arg Bras Ophthalmol*. 2011;74:222–226. DOI: 10.1590/s0004-27492011000300017
22. Даниличева В.Ф. Современная офтальмология: Руководство. СПб.: 2009:688. [Danilicheva V.F. Modern Ophthalmology: A Guide. St. Petersburg: 2009:688 (In Russ.)].
23. Maffei L., Fiorentini A., Bisti S., Hollander H. Pattern ERG in the monkey after section of the optic nerve. *Exp Brain Res*. 1985;59:423–425. DOI: 10.1007/BF00230925
24. Porciatti V., Saleh M., Nagaraju M. The pattern electroretinogram as a tool to monitor progressive retinal ganglion cell dysfunction in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:745–751. DOI: 10.1167/iovs.06-0733
25. Marmor M.F., Kellner U., Lai T.Y., Lyons J.S., Mieler W.F. American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118(2):415–422. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.11.017
26. Michaelides M., Stover N.B., Francis P.J., Weleber R.G. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(1):30–39. DOI: 10.1001/archophthol.2010.321
27. Renner A.B., Kellner U., Tillack H., Kraus H., Foerster M.H. Recording of both VEP and multifocal ERG for evaluation of unexplained visual loss. *Doc Ophthalmol*. 2005;111:149–157. DOI: 10.1007/s10633-005-5362-4
28. Betsuin Y., Mashima Y., Ohde H., Inoue R., Oguchi Y. Clinical application of the multifocal VEPs. *Curr Eye Res*. 2001;22:54–63. DOI: 10.1076/ceyr.22.1.54.6982
29. Klistorner A., Fraser C., Garrick R., Graham S., Arvind H. Correlation between full-field and multifocal VEPs in optic neuritis. *Doc Ophthalmol*. 2008;116:19–27. DOI: 10.1007/s10633-007-9072-y
30. Zueva M.V., Tsapenko I.V., Kolosov O.S., Verzhinin D.V., Korolenkova V.A., Pronin A.D. Assessment of the Amplitude-Frequency Characteristics of the Retina with Its Stimulation by Flicker and Chess Pattern-Reversed Incentives and their Use to Obtain New Formalized Signs of Retinal Pathologies. *Biomed J Sci & Tech Res*. 2019;19(5):14575–14583 DOI: 10.26717/BJSTR.2019.19.003358

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Казайкин Виктор Николаевич  
доктор медицинских наук, заведующий витреоретинальным отделением  
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

### ABOUT THE AUTHORS

Ekaterinburg Eye Microsurgery Center  
Kazajkin Viktor N.  
MD, head of vitreoretinal department  
A. Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Пономарев Вячеслав Олегович  
врач-офтальмохирург; заведующий диагностическим отделением  
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

Ekaterinburg Eye Microsurgery Center  
Ponomarev Vjacheslav O.  
surgeon, head of diagnostic department  
A. Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Лизунов Александр Владиленович  
врач-офтальмолог  
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0001-7019-3002>

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center  
Lizunov Alexandr V.  
ophthalmologist  
A. Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-7019-3002>

ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»  
Жданов Алексей Евгеньевич  
аспирант и ассистент Института радиоэлектроники и информационных технологий (ИРИТ-РТФ) УрФУ  
ул. Мира, 32, Екатеринбург, 620078, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-4725-3681>

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin  
Zhdanov Aleksei E.  
postgraduate and assistant at the Engineering school of information technologies, telecommunications and control systems  
Mira str., 32, Ekaterinburg, 620078, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-4725-3681>

ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»  
Долганов Антон Юрьевич  
кандидат технических наук, доцент и младший научный сотрудник Института радиоэлектроники и информационных технологий (ИРИТ-РТФ) УрФУ  
ул. Мира, 32, Екатеринбург, 620078, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-2318-9144>

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin  
Dolganov Anton Yu.  
PhD of Engineering Sciences, Associate Professor and junior researcher at the Engineering school of information technologies, telecommunications and control systems  
Mira str., 32, Ekaterinburg, 620078, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-2318-9144>

ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»  
Борисов Василий Ильич  
кандидат технических наук, доцент Института радиоэлектроники и информационных технологий (ИРИТ-РТФ) УрФУ  
ул. Мира, 32, Екатеринбург, 620078, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-0486-7552>

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin  
Borisov Vasilii I.  
PhD of Engineering Sciences, Associate Professor at the Engineering school of information technologies, telecommunications and control systems  
Mira str., 32, Ekaterinburg, 620078, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-0486-7552>

## БЕРЕЖНО ЗАЩИТИМ ТО, ЧТО ДАЛА ПРИРОДА



Информация для медицинских и фармацевтических работников

АО «АКРИХИН», 142450, Московская область, Ногинский район, Старая Купавна, улица Кирова, дом 29  
Тел.: +7 (495) 702-95-06, факс: +7 (495) 702-95-03, e-mail: info@akrikhin.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 2



Н.И. Курышева

Медино-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 России ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Офтальмология. 2020;17(4):676–682**

Местные и системные ингибиторы карбоангидразы (ИНА) широко применяются в лечении глаукомы как препараты, эффективно снижающие офтальмотонус. В данной части обзора приводится характеристика системных ИНА, их побочные действия, пути их преодоления, а также противопоказания к использованию. Рассмотрены возможности применения ИНА при беременности. Особое внимание уделено антиоксидантным свойствам ИНА и перспективным разработкам гибридных форм на основе существующих ИНА в рамках многоцелевой стратегии в лечении глаукомы.

**Ключевые слова:** ингибиторы карбоангидразы, глаукома, побочные действия, беременность, антиоксидантная активность, водянистая влага, многоцелевая стратегия в лечении глаукомы

**Для цитирования:** Курышева Н.И. Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 2. *Офтальмология*. 2020;17(4):676–682. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-676-682>

**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 II

N.I. Kuryшева

The Department of Eye Diseases at the Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency (FMBA) Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of FMBA of Russia, Clinical Hospital No. 86 15 Gamalei str., Moscow, 123098, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):676–682**

Topical and systemic carbonic anhydrase inhibitors (CAIs) are widely used in the treatment of glaucoma for reducing intraocular pressure. This part of the review describes the characteristics of systemic CAIs, their side effects and the ways to overcome them, as well as contraindications. The use of CAIs during pregnancy is considered. Particular attention is paid to the antioxidant activity of CAIs and the promising development of hybrid forms based on the existing CAIs as a part of a multipurpose glaucoma treatment strategy.

**Keywords:** carbonic anhydrase inhibitors, glaucoma, side effects, pregnancy, antioxidant activity, aqueous humor, multipurpose glaucoma treatment strategy

**For citation:** N.I. Kuryшева. Carbonic Anhydrase Inhibitors in the Treatment of Glaucoma. Review. Part II. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):676–682. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-676-682>

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

**There is no conflict of interests**



## СИСТЕМНЫЕ ИКА

Ингибиторы карбоангидразы (ИКА) — это мочегонные препараты с широким спектром применения, включая идиопатическую внутричерепную гипертензию, отеки, вызванные сердечной недостаточностью с застойными явлениями, центрострефальную эпилепсию, профилактику высотной болезни, а также лечение повышенного внутриглазного давления (ВГД). Следует отметить, что существуют и другие ситуации, когда препараты данной группы применяются off-label, например для профилактики ночного апноэ [1], лечения метаболического алкалоза при хроническом обструктивном заболевании легких, профилактики контраст-индуцированной нефропатии [2]. Последнее показание вызвано тем, что в почках ИКА приводят к ингибированию поглощения бикарбоната проксимальными канальцами и в итоге к защелачиванию мочи. В связи с этим ИКА могут использоваться для растворения мочевой кислоты и цистиновых камней. Эффект умеренного метаболического ацидоза делает ИКА полезными в профилактике и лечении острой горной болезни, которая возникает из-за гипоксии [3]. Такие системные ИКА, как онисамид и этоксзоламид, применяются в качестве противоэпилептических препаратов [4]. Ацетазоламид, дихлорфенамид, метазоламид в настоящее время используются в основном для лечения глаукомы.

Эти ИКА назначают в качестве системных препаратов в тех случаях, когда ВГД не может быть снижено путем местного применения, а также при острой закрытоугольной глаукоме, когда из-за рвоты может потребоваться парентеральное введение препарата [5].

Ацетазоламид доступен в виде дженериков и под торговой маркой Диамокс (Диакарб) в таблетках по 125, 200 и 500 мг. Пациенты с глаукомой могут принимать от 250 до 1000 мг в день. Для лечения высотной болезни необходима более высокая дозировка. Лечение отеков, эпилепсии и застойной сердечной недостаточности препаратами ИКА требует меньших доз [6]. Препарат также доступен в форме раствора для внутривенных инъекций; максимальный эффект при внутривенном введении наступает уже через 20 минут.

Метазоламид выпускается в таблетках по 25 и 50 мг. Рекомендуемая доза метазоламида при глаукоме составляет 50–100 мг два или три раза в день, тогда как при высотной болезни — от 150 до 200 мг один раз в день. Дихлорфенамид, используемый для лечения открытоугольной глаукомы, а также для предоперационной подготовки с целью снижения ВГД, выпускается в виде таблеток по 50 мг для приема внутрь.

Рекомендации для пациентов, принимающих ИКА, включают питье воды во время приема препарата во избежание образования камней в почках из-за повышенного осщелачивания мочи.

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

ИКА могут иметь множество побочных эффектов, включая изменение вкусовых ощущений, утомляемость, боль в животе, диарею, тошноту, рвоту, нечеткость зрения, шум в ушах, парестезию и головную боль. Как пероральные, так и местные препараты представляют собой производные сульфаниламидов. Последние могут вызывать системные реакции, такие как сыпь, анафилаксия.

Более серьезные осложнения от использования системных ИКА включают также метаболический ацидоз, гипокалиемию, апластическую анемию, агранулоцитоз, нефролитиаз и фульминантный некроз печени [6, 7]. Подщелачивание мочи в результате повышенной экскреции бикарбоната может способствовать развитию почечных камней из оксалата кальция [6, 7]. В редких случаях системное применение ИКА может вызвать синдром Стивенса — Джонсона (SJS) или токсический эпидермальный некролиз (TEN) [8].

Побочные эффекты местных ИКА включают в себя жжение, поверхностную точечную кератопатию и местные воспалительные реакции конъюнктивы. Горькое послевкусие — частый побочный эффект, отмечаемый пациентами и обусловленный тем, что при закапывании в глаз препарат попадает в носоглотку, а также ингибирует карбоангидразу в слюне. Наиболее частые побочные действия при местном применении: затуманивание зрения (3–8 %), дискомфорт (1,8–5,9 %), боль в глазах (0,7–4,0 %). На долю гиперемии, зуда и слезотечения, кератита, конъюнктивита или блефарита приходится не более 3 % [9–14].

## ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

Приверженность больных к лечению и соблюдение режима закапывания — важнейший залог успешного лечения глаукомы. Наблюдение за 306 больными в течение 7 лет показало, что скорость распада зрительных функций была в семь раз ниже у тех, кто соблюдал режим закапывания гипотензивных препаратов [15]. Это во многом зависит от комфортности использования того или иного препарата и меньшего количества побочных реакций [16], а применение фиксированных комбинаций имеет более высокую приверженность, чем использование отдельно составляющих их форм [17–19]. Было также замечено, что использование фиксированных комбинаций ИКА имеет преимущество с этой точки зрения над закапыванием изолированных дорзоламида или бринзоламида.

В первой части обзора было подчеркнuto, что переносимость ИКА для местного применения существенно повышается при использовании их бесконсервантных форм. Примерами таких препаратов, доступных в настоящее время на отечественном рынке, являются ДОР АНТИГЛАУ ЭКО (2 % Дорзоламид) и ДОРТИМОЛ АНТИГЛАУ ЭКО (фиксированная комбинация 2 %

Дорзоламида с 0,5 % Тимололом). Обследование, выполненное в течение 2-х месяцев на 178 пациентах с глаукомой и офтальмогипертензией, показало существенное улучшение состояния больных при переводе их на ФК Д/Т, не содержащую консервантов, что было оценено с помощью специальной шкалы комфортности [20]. Указанный эффект можно объяснить отсутствием консерванта Бензалкония Хлорида (БХ) и его токсического действия на ткани переднего отрезка глаза. Так, например, согласно данным экспериментального исследования, выполненного Kwon и соавт., повреждение эндотелия роговицы вызвано именно БХ, а не составляющими компонентами ФК Д/Т [21]. Применение ФК Д/Т, не содержащей консервантов, заметно повышает качество жизни больных глаукомой [22].

### **ПРИМЕНЕНИЕ ИКА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Как Бринзоламид, так и Дорзоламид с точки зрения их применения во время беременности относятся к препаратам категории С<sup>1</sup>.

Единственным зафиксированным побочным эффектом в экспериментальной модели на животных от применения системных ИКА (имеется в виду доза в 375 раз выше той, что существует в глазных каплях, применяемых при лечении глаукомы у людей) была низкая масса тела плода при рождении [23]. Серьезные поражения плода могут быть следствием только системного применения ИКА во время беременности [24]. Так, в литературе имеется описание клинических случаев, свидетельствующих о том, что применяемый системно ацетазоламид обладает тератогенным эффектом, в частности, вызывая повреждения со стороны позвоночника и дыхательной системы плода [25].

Данные о каких-либо побочных эффектах ИКА для местного применения при вскармливании отсутствуют. В целом, согласно метаанализу литературных данных, из всех антиглаукомных препаратов для местного лечения именно ИКА имеют явные преимущества для приема во время беременности и вскармливания [26].

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Из-за риска возникновения фульминантного некроза печени ИКА не следует применять пациентам с заболеваниями печени, такими как цирроз или печеночная недостаточность. Поражение печени — редкий побочный эффект, однако было зарегистрировано несколько случаев его развития на фоне системного приема ИКА. Предполагается, что механизм развития поражения печени связан с перекрестной реактивностью с сульфаниламидными препаратами. Первые признаки данного осложнения могут наступить через несколько дней или недель после начала приема лекарства. Степень

тяжести указанного осложнения варьируется в зависимости от повышения уровня ферментов сыворотки крови по смешанному или гепатоцеллюлярному типу до острой фульминантной печеночной недостаточности [6].

Пациентам с повышенной чувствительностью к сульфаниламидам следует использовать ИКА с осторожностью из-за риска фатального анафилактического шока. Если в анамнезе наблюдалась выраженная сыпь, вызванная приемом лекарственных препаратов, следует избегать приема этого класса лекарств. Определенные генотипы HLA, особенно HLA-B\* 5901, тесно связаны с синдромом Стивенса — Джонсона или токсическим эпидермальным некролизом, возникающим вследствие приема метазоламида, поэтому в некоторых странах, например в Японии и Южной Корее, перед началом приема метазоламида пациентам рекомендуют проводить генетический скрининг [27].

ИКА могут вызывать дисбаланс электролитов, и поэтому они противопоказаны пациентам с гипокалиемией, гипонатриемией, метаболическим ацидозом, гиперхлоремическим ацидозом, надпочечниковой недостаточностью или выраженной почечной недостаточностью. Сообщалось о лекарственном взаимодействии ИКА с нестероидными противовоспалительными препаратами, бета-блокаторами, пероральными контрацептивами, противогрибковыми средствами, литием, метформинном, клопидогрелем, диуретиками других классов и противоэпилептическими средствами [4].

До начала приема ацетазоламида и метазоламида необходимо провести анализ соотношения азота мочевины крови к креатинину, общий анализ крови, определение количества тромбоцитов и электролитов. Эти показатели также должны контролироваться время от времени на протяжении лечения. В частности, следует проверять уровень бикарбоната калия и натрия.

Как было отмечено выше, поражение печени является редким, но особенно тяжелым побочным эффектом использования ИКА, поэтому после начала приема системных ИКА может потребоваться мониторинг ферментов печени.

### **КАК СДЕЛАТЬ ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТАМИ ИКА БЕЗОПАСНЫМ**

Было выявлено несколько случаев отравления ингибиторами карбоангидразы при системном введении у пациентов, постоянно получавших терапию аспирином, а также тех, кто находился на гемодиализе. Симптомами отравления являются заторможенность, спутанность сознания, утомляемость и недержание мочи. Салицилат может конкурировать с ацетазоламидом в связывании с белками плазмы и ингибировать почечный клиренс [28]. Пациенты, находящиеся на диализе, должны избегать применения препаратов этого класса из-за снижения функции почек и риска повышения сывороточных концентраций [29]. Симптомы

<sup>1</sup> Под «Препаратами категории С» понимаются те, которые должны быть назначены только тогда, когда ожидаемая польза от их применения превышает потенциальный риск для плода (прим. автора). Под «Препаратами категории С» понимаются те, которые должны быть назначены только тогда, когда ожидаемая польза от их применения превышает потенциальный риск для плода (прим. автора).

отравления проходят через несколько дней после прекращения приема лекарства.

Как можно сделать применение ИКА максимально безопасным?

Во-первых, следует придерживаться осторожности в назначении этих препаратов. Всему медицинскому персоналу, включая врачей, медсестер и фармацевтов, необходимо знать противопоказания и уметь распознавать побочные эффекты при их приеме. Эффективное взаимодействие персонала и пациентов имеет важное значение для уменьшения частоты развития побочных эффектов.

Во-вторых, следует помнить, что антитоды для ИКА отсутствуют, поэтому при применении лекарственных препаратов у пациентов с нарушением функции почек и печени требуется тщательное наблюдение. Медицинский персонал должен разъяснять пациенту разницу между пероральным и местным применением препарата, при котором риск системных осложнений минимален.

В-третьих, пациенты с глаукомой нередко принимают несколько местных и пероральных препаратов, снижающих внутриглазное давление, и должны соблюдать осторожность при использовании рекомендуемых доз. Использование флаконов для глазных капель с разным цветом крышек может помочь избежать путаницы и передозировки.

Вместе с тем многие рандомизированные контролируемые исследования и их метаанализ подтвердили безопасность и эффективность местных ингибиторов карбоангидразы, таких как дорзоламид и бринзоламид, как при монотерапии, так и в сочетании с другими противоглаукомными препаратами [30].

### **ПРИМЕНЕНИЕ ИКА ПРИ ПАТОЛОГИИ СЕТЧАТКИ**

Было показано, что ацетазоламид (в виде натриевой соли) эффективен также при лечении макулярного отека [31]. Данный эффект объясняется свойствами ИКА усиливать транспорт ионов  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Cl}^-$  в ретинальном пигментном эпителии, ускоряя резорбцию жидкости, скапливающейся под ним.

Обычно считается, что исчезновение отека и улучшение зрительных функций не зависят от вариации ВГД. Согласно данным клинических исследований, включающих применение ацетазоламида, дорзоламида и бринзоламида, по всей вероятности, действие указанных препаратов связано с их местным вазодилатирующим свойством, направленным на улучшение ретинального кровообращения [7]. В исследовании Suzuki и соавт. было показано, что местное применение дорзоламида после витреоретинальной операции по поводу эпиретинального фиброза позволяло существенно снизить проявления макулярного отека в течение первого месяца после операции [32]. Авторы объяснили это противовоспалительным действием препарата, а именно его способностью подавлять выработку провоспалительного

цитокина интерлейкина 6 [33], а кроме того, ингибированием КА IV в ретинальном пигментном эпителии (РПЭ). Эти данные нашли подтверждение также в работах других авторов. Было показано, что дорзоламид особенно эффективен при обширных отслойках РПЭ, но не при сосудистых поражениях сетчатки, связанных, например, с диабетической ретинопатией [34]. В то же время в недавнем исследовании Mirshahi было обнаружено, что местное применение ФК Д/Т после интравитреальной инъекции ингибиторов ангиогенеза при диабетическом макулярном отеке способствовало более эффективному восстановлению остроты зрения [35].

### **ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РАЗРАБОТКИ**

ИКА и их фиксированные комбинации обладают также свойствами, положительно отличающими их от других групп антиглаукомных препаратов. В ряде экспериментальных исследований на модели окислительного стресса (азоинициатор-люминол), включая модель с гемолизом эритроцитов, было показано, что именно ИКА и все их фиксированные комбинации обладали наиболее высокой способностью ингибировать окислительный стресс [36] и проявлять антиоксидантную защиту [37, 38]. Эти экспериментальные данные нашли подтверждение в результатах клинических наблюдений. Так, исследование водянистой влаги больных глаукомой, получавших инстилляции дорзоламида, показало достоверно более высокую антиоксидантную активность по сравнению с результатами больных, не получавших данное лечение, и пациентов с возрастной катарактой [39].

По мнению Sacca, антиоксидантный эффект дорзоламида реализуется в подавлении окислительного стресса в митохондриях трабекулярного эндотелия, причем в начальную стадию глаукомы, когда трабекулярная ткань еще не слишком повреждена и этот эффект может быть наиболее выраженным [40].

Принимая во внимание, что окислительный стресс играет ведущую роль в патогенезе глаукомной оптиконейропатии, указанные свойства препаратов этой группы могут выгодно отличать их от остальных и позволяют рассматривать ИКА не только как гипотензивные препараты, но и как потенциальные нейропротекторы [38].

В 2018 г. стартовала многоцелевая стратегия разработки лекарств, которая подразумевает, что антиглаукомные средства должны не только снижать ВГД, но также обладать дополнительными эффектами, важными в лечении глаукомной оптиконейропатии. Nocentini и соавт. представили серию гибридных ИКА, которые одновременно влияют на  $\beta$ -адренорецепторы и карбоангидразу, присутствующие в глазу. Подгруппа исследуемых производных (например, № 17) продемонстрировала особенно высокую ингибирующую активность в отношении карбоангидразы. В результате уже через час достигнутый гипотензивный эффект данного ИКА превзошел тот, что наблюдается у фиксированной комбинации дорзоламида с тимололом [41].

Новый тип ИКА с хорошей растворимостью в воде и снижением ВГД был разработан с использованием оригинального подхода, получившего название «хвостовой». Он заключается в присоединении водорастворимых функциональных групп к молекулам ароматических/гетероароматических сульфонамидов, содержащих производные amino-, имино-, гидроксил- или сульфанильных фрагментов. Такие группы включают, среди прочего, пиридин-карбоксамидо-, карбоксипиридин-карбоксамидо-, хинолинсульфаниламидо-, пиколиноил-, изоникотиноил-, перфторалкил-/арил/сульфонил- и аминокислотные группы. Эти новые соединения в 2–3 раза более эффективны, чем дорзоламид, и обладают хорошими растворимостью в воде, проницаемостью через роговицу, а также ингибированием в низком наномолярном диапазоне против hCA II и hCA IV<sup>2</sup> и очень хорошими свойствами снижения уровня ВГД в экспериментальной модели на кроликах.

Кроме того, согласно проведенным исследованиям, гипотензивное действие указанных соединений продолжалось в течение более длительного периода времени по сравнению с действием дорзоламида или бринзоламида. Впоследствии были опубликованы данные о серии ароматических сульфаниламидных соединений, включающих ГАМК или β-аланильные фрагменты, которые ингибируют Са II и Са IV в наномолярном диапазоне. Эти ингибиторы были испытаны в виде 2 % водного раствора в глазу экспериментальных кроликов-альбиносов с офтальмогипертензией. Результаты показали выраженное и длительное снижение ВГД, значительно превосходящее таковой эффект у дорзоламида [43].

За последние десять лет были синтезированы разнообразные сульфаниламиды, сульфаматы и сульфамиды, обладающие свойствами ИКА с предполагаемым выраженным эффектом снижения ВГД [41, 43]. Компания Pfizer сообщила о трициклических производных с эффектом ингибирования Са II и Са IV\*, но данные по снижению ВГД не были опубликованы. Компания Solvay Pharmaceuticals представила данные о сульфаматах и сульфамидах вместе с бициклическими или полициклическими/спирокаркасами. Оба типа соединений являются ингибиторами карбоангидразы и были заявлены в качестве офтальмологических препаратов для лечения глаукомы. Кроме того, были синтезированы трициклические сульфаниламиды, которые обладают высокой ингибирующей активностью в отношении Са II, IX и XII\*.

Однако данные по их использованию при глаукоме пока так и не появились. Наконец, компанией «Аллерган» предложен ацетазоламид в устройстве с пролонгированным высвобождением, с полиактидегликолипидными полимерными смолами и полиэтиленгликолем, но и в этом случае данные о возможном клиническом использовании препарата пока отсутствуют.

Особого внимания заслуживает еще одно направление исследований. В нескольких патентах Pfizer было предложено новое развитие «хвостового подхода», направленное на создание сульфаниламидных ИКА с соединениями, содержащими NO-донорные фрагменты оксида азота (NO). Это привело к созданию гибридных препаратов, обладающих двойным действием: ингибирование карбоангидразы и эффекты NO [44].

Это перспективное направление в лечении глаукомы, поскольку оксид азота поддерживает нормальную функцию сосудистого и трабекулярного эндотелия, играя чрезвычайно важную роль в гомеостазе как в переднем, так и в заднем сегменте глаза [45]. Расслабляющее действие оксида азота на сосудистую стенку хорошо известно [46]. При глаукоме особенно важны эффекты NO на эндотелий шлеммова канала. В нормальных условиях NO, продуцируемый эндотелиальными клетками шлеммова канала, ретроградно диффундирует и расслабляет трабекулярную сеть, регулируя тем самым ВГД. Известно, что при глаукоме имеется снижение нормального синтеза NO [45–49], поэтому комбинация ИКА с донорами NO столь заманчива.

В последние годы разрабатываются и другие сульфаниламидные «каркасы», которые были использованы для синтеза новых препаратов, дающих донорскую реакцию, такие как 4-карбоксібензолсульфонамид, 1,3,4-тиадиазол-2-сульфонамид, 4-(2-карбоксиил)бензолсульфонамид и 4-гидроксібензолсульфонамид, некоторые из них являются особенно перспективными [39, 40]. На модели транзиторной глазной гипертензии у кроликов соединение, названное впоследствии NCX-250, было в два раза более эффективным, чем дорзоламид, для снижения ВГД [50]. Кроме того, доплерография глазной артерии у экспериментальных животных, получавших данный «гибридный» препарат, показала снижение систолической и диастолической скорости, что свидетельствует о благоприятном влиянии этого класса гибридов ИКА на кровоснабжение зрительного нерва, то есть на эффект, который не наблюдается при использовании только дорзоламида<sup>3</sup>.

В целом эти данные показывают, что ИКА, включающие NO-фрагменты, являются хорошими кандидатами для будущего поколения антиглаукомных препаратов местного действия, поскольку они проявляют полезную активность как в отношении снижения ВГД, так и улучшения кровотока в зрительном нерве.

В 2013 г. было получено комбинированное соединение: аналог простагландинов (агонист FP) с ингибитором карбоангидразы (Са-II) для лечения глаукомы, которое обладает хорошей проницаемостью для глаза и высокой гипотензивной активностью, но до сих пор не приводятся данные об использовании указанного препарата *in vivo* [42].

<sup>2</sup> Изоформы карбоангидразы описаны в первой части данного обзора (прим. автора).

<sup>3</sup> Информация о влиянии ИКА на глазной кровоток представлена в первой части данного обзора (прим. автора).

В последние годы появились новые хемотипы, которые ингибируют карбоангидразу таким же образом, что и сульфаниламиды [50]. Среди них очень интересны дитиокарбаматы (ДТС). Эти соединения были обнаружены как представители ИКА после сообщения о том, что тритиокарбонат CS3 2 является ингибитором карбоангидразы в миллимикромольной концентрации. Эти молекулы были оценены на их ингибирующую активность в отношении различных изоформ карбоангидразы, в том числе тех, которые вовлечены в патогенез глаукомы. Высоко растворимый в воде морфолин ДТС оказался очень эффективным

в отношении снижения ВГД в экспериментальной модели на кроликах [51].

Таким образом, разрабатываемые в последние годы новые ИКА продемонстрировали такие свойства, как превосходная растворимость в воде и высокая гипотензивная активность. Среди них были получены молекулы, синтезированные с помощью «хвостового подхода», или гибридные препараты ИКА, включающие NO-донорные фрагменты, конъюгированные с агонистами простагландиновых рецепторов и  $\beta$ -блокаторами. Наконец, моно- и ДТС были описаны как новые классы ИКА, что очень перспективно в будущем лечении глаукомы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006 Jan 15;173(2):234–237. DOI: 10.1164/rccm.200507-1035OC
- Van Berkel M.A., Elefritz J.L. Evaluating off-label uses of acetazolamide. *Am J Health Syst Pharm.* 2018 Apr 15;75(8):524–531. DOI: 10.2146/ajhp170279
- Leaf D.E., Goldfarb D.S. Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness. *J. Appl. Physiol.* 2007 Apr;102(4):1313–1322. DOI: 10.1152/jappphysiol.01572.2005
- Supuran C.T. Drug interaction considerations in the therapeutic use of carbonic anhydrase inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(4):423–431. DOI: 10.1517/17425255.2016.1154534
- Masini E., Carta F., Scozzafava A., Supuran C.T. Antiglaucoma carbonic anhydrase inhibitors: a patent review. *Expert Opin Ther Pat.* 2013;23(6):705–716. DOI: 10.1517/13543776.2013.794788
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Bethesda (MD): Oct 2, 2017. Carbonic Anhydrase Inhibitors. PMID: 31643176
- Ghorai S., Pulya S., Ghosh K., Panda P., Ghosh B., Gayen S. Structure-activity relationship of human carbonic anhydrase-II inhibitors: Detailed insight for future development as anti-glaucoma agents. *Bioorg. Chem.* 2020 Jan;95:103557. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103557
- Her Y., Kil M.S., Park J.H., Kim C.W., Kim S.S. Stevens-Johnson syndrome induced by acetazolamide. *J. Dermatol.* 2011 Mar;38(3):272–275. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.00921.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
- Silver L.H. Ocular comfort of brinzolamide 1.0% ophthalmic suspension compared with dorzolamide 2.0% ophthalmic solution: results from two multicenter comfort studies. Brinzolamide Comfort Study Group. *Surv Ophthalmol.* 2000;44(Suppl 2):S141–S145. DOI: 10.1016/s0039-6257(99)00111-3
- Michaud J.E., Friren B. International Brinzolamide Adjunctive Study Group. 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
- 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
- Auger G.A., Raynor M., Longstaff S. Patient perspectives when switching from Cosopt® (dorzolamide-timolol) to Azarga™ (brinzolamide-timolol) for glaucoma requiring multiple drug therapy. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:2059–2062. DOI: 10.2147/OPHTH.S33254
- Manni G., Denis P., Chew P. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J. Glaucoma.* 2009;18(4):293–300. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31818fb434
- Newman-Casey P., Niziol L., Gillespie B. The Association between Medication Adherence and Visual Field Progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study Ophthalmology 2020 (article in press). DOI: 10.1016/j.optha.2019.10.022 1 ISSN 0161-6420/19
- Robin A., Grover D. Compliance and adherence in glaucoma management *Indian J Ophthalmol.* 2011;59(Suppl 1):S93–S96. DOI: 10.4103/0301-4738.73693
- Djafari F., Lesk M.R., Harasymowicz P.J., Desjardins D., Lachaine J. Determinants of adherence to glaucoma medical therapy in a long-term patient population. *J. Glaucoma.* 2009;18(3):238–243. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3181815421
- Alfaini R., Scherzer M., Frezzotti P. Brinzolamide 1%/timolol versus dorzolamide 2%/timolol in the treatment of open-angle glaucoma or ocular hypertension: prospective randomized patient-preference study. *Clinical Ophthalmology* 2015;9:2263–2270. DOI: 10.2147/OPHTH.S88891
- Lanzl I., Raber T. Efficacy and tolerability of the fixed combination of brinzolamide 1% and timolol 0.5% in daily practice. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:291–298. DOI: 10.2147/OPHTH.S16355
- Hutnik C., Neima D., Ibrahim N. Tolerability and effectiveness of preservative-free dorzolamide-timolol (preservative-free COSOPT™) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clinical Ophthalmology* 2010;4:581–590.
- Kwon J., Heo J., Kim H., Song J. Comparison of Cytotoxic Effects on Rabbit Corneal Endothelium between Preservative-free and Preservative-containing Dorzolamide/timolol *Korean J Ophthalmol* 2015;29(5):344–350. DOI: 10.3341/kjo.2015.29.5.344
- Pinto L., Vandewalle E., Gerlier L., Stalmans I. Improvement in Glaucoma Patient Quality of Life by Therapy Switch to Preservative-Free Timolol/Dorzolamide Fixed Combination *Ophthalmologica* 2014;231:166–171. DOI: 10.1159/000356468
- Ozawa H., Azuma E., Shindo K., Higashigawa M., Mukouhara R., Komada Y. Transient renal tubular acidosis in a neonate following transplacental acetazolamide. *Eur J Pediatr.* 2001;160(5):321–322. DOI: 10.1007/pl00008441
- Worsham F. Jr, Beckman E.N., Mitchell E.H. Sacrococcygeal teratoma in a neonate association with maternal use of acetazolamide. *JAMA* 1978;240 (3):251–252.
- Weaver T.E., Scott W.J. Jr. Acetazolamide teratogenesis: interaction of maternal metabolic and respiratory acidosis in the induction of ectrodactyly in C57BL/6J mice. *Teratology* 1984;30(2):195–202. DOI: 10.1002/tera.1420300207
- Sethi H.S., Naik M., Gupta V.S. Management of glaucoma in pregnancy: risks and choices, a dilemma? *Int J Ophthalmol* 2016;9(11):1684–1690. DOI: 10.18240/ijo.2016.11.24
- Tangamornsuksan W., Lohitnavy M. Association between HLA-B\*5901 and methazolamide-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2019 Jun;19(3):286–294. DOI: 10.1038/s41397-018-0052-2
- Sweeney K.R., Chapron D.J., Brandt J.L., Gomolin I.H., Feig P.U., Kramer P.A. Toxic interaction between acetazolamide and salicylate: case reports and a pharmacokinetic explanation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1986 Nov;40(5):518–524. DOI: 10.1038/clpt.1986.217
- Schwenk M.H., St Peter W.L., Meese M.G., Singhal P.C. Acetazolamide toxicity and pharmacokinetics in patients receiving hemodialysis. *Pharmacotherapy.* 1995 Jul-Aug;15(4):522–527. PMID: 7479208
- Liu Y., Zhao J., Zhong X., Wei Q. and 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
- Hong E., Ahn S., Lim H. The effect of oral acetazolamide on cystoid macular edema in hydroxychloroquine retinopathy: a case report. *BMC Ophthalmol* 2017 Jul 12;17(1):124. DOI: 10.1186/s12886-017-0517-0
- Suzuki T., Hayakawa K., Nakagawa Y. Topical dorzolamide for macular edema in the early phase after vitrectomy and epiretinal membrane removal *Clinical Ophthalmology* 2013;7:549–553.
- Kawai K., Ohashi H., Suzuki T., Kitagaki H., Fujisawa S. Effect of anti-glaucoma drugs on inflammatory cytokine production by human and murine peripheral blood mononuclear cells. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2010;114:669–677 (In Japanese).
- Wolfensberger T.J. The role of carbonic anhydrase inhibitors in the management of macular edema. *Doc Ophthalmol.* 1999;97:387–397.
- Mirshahi A., Tadayoni R., Mohsenzadeh N. Efficacy of adjuvant topical timolol-dorzolamide with intravitreal bevacizumab injection in diabetic macular edema: A contralateral eye study. *J. Curr Ophthalmol.* 2019 Jun;31(2):168–171. DOI: 10.1016/j.joco.2019.01.008
- Курьшева Н.И., Азизова О.А., Пирязев А.П. Антирадикальная и антиоксидантная активность ингибиторов карбоангидразы для местного лечения глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2011;4(3):55–61. [Kuryshva N.I., Azizova O.A., Piryazev A.P. Antiradical and antioxidant activity of carbonic anhydrase inhibitors for the local treatment of glaucoma. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal.* 2011;4(3):55–61 (In Russ.)].
- Курьшева Н.И., Азизова О.А. Сравнительное исследование антиоксидантной активности комбинированных препаратов для местного лечения глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2013;6(2):48–51. [Kuryshva N.I., Azizova O.A. A comparative study of the antioxidant activity of combination drugs for the local treatment of glaucoma. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal.* 2013;6(2):48–51 (In Russ.)].

39. Курышева Н.И., Азизова О.А., Пирязев А.П. Антиоксидантная активность фиксированной комбинации дорзоламида с тимололом в аспекте нейропротекции при глаукоме. *Офтальмология* 2012;9(4):47–51. [Kuryshva N.I., Azizova O.A., Piryazev A.P. Antioxidant activity of a fixed combination of dorzolamide with timolol in the aspect of neuroprotection in glaucoma. *Ophthalmology in Russia = Ophthalmologia*. 2012;9(4):47–51 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2012-4-47-51
40. Moreno V., Medina J., Pinazo R. Antioxidant status modifications by topical administration of dorzolamide in primary open-angle glaucoma *Eur J Ophthalmol* 2009;19(4):565–571. DOI: 10.1177/112067210901900408
41. Sacca S., La Maestra S., Micale R. Ability of dorzolamide hydrochloride and timolol maleate to target mitochondria in glaucoma therapy *Arch Ophthalmol*. 2011 Jan;129(1):48–55. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.324
42. Nocentini A., Ferraroni M., Carta F., Ceruso M., Gratteri P., Lanzi C. Benzenesulfonamides incorporating flexible triazole moieties are highly effective carbonic anhydrase inhibitors: synthesis and kinetic, crystallographic, computational, and intraocular pressure lowering investigations. *J Med Chem* 2016;59(23):10692–e10704. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01389
43. Long D.D., Frieman B., Hegde S.S., Hill C.M., Jiang L., Kintz S. A multivalent approach towards linked dual-pharmacology prostaglandin F receptor agonist/carbonic anhydrase-II inhibitors for the treatment of glaucoma. *Bioorg Med Chem Lett* 2013;23:939–e943. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.12.058
44. Chiaramonte N., Bua S., Ferraroni M., Nocentini A., Bonardi A., Bartolucci G. et al. 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–e375. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.04.002
45. Steele R.M., Benedini F., Biondi S., Borghi V., Carzaniga L., Impagnatiello F., et al. Nitric oxide-donating carbonic anhydrase inhibitors for the treatment of open-angle glaucoma. *Bioorg Med Chem Lett* 2009;19:6565–e6570. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.10.036
46. Haefliger I., Flammer J. Nitric Oxide and Endothelin in the Pathogenesis of Glaucoma, *Survey of Ophthalmology*, 1999;43(1):551–558. DOI: 10.1016/s0039-6257(99)00026-0
47. Курышева Н.И. Гемоперфузия глаза и глаукома. *Гринлайт*. 2014. 138 с. [Kuryshva N.I. Eye hemoperfusion and glaucoma. *Greenlight*. 2014. 138 p. (In Russ.)].
48. Курышева Н.И., Томилова И.К., Деев А.А., Назаров С.Б. Оксид азота в патогенезе катаракты и глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2001;5:5–7. [Kuryshva N.I., Tomilova I.K., Deev A.A., Nazarov S.B. Nitric oxide in the pathogenesis of cataracts and glaucoma. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2001;5:5–7 (In Russ.)].
49. Mincione F., Benedini F., Biondi S., Cecchi A., Temperini C., Formicola G. Synthesis and crystallographic analysis of new sulfonamides incorporating NO-donating moieties with potent antiglaucoma action. *Bioorg Med Chem Lett* 2011;21:3216–e3221. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.04.046
50. Fabrizi F., Mincione F., Somma T., Scozzafava G., Galassi F., Masini E. A new approach to antiglaucoma drugs: carbonic anhydrase inhibitors with or without NO donating moieties. Mechanism of action and preliminary pharmacology. *J Enzym Inhib Med Chem* 2012;27:138–e147. DOI: 10.3109/14756366.2011.597749
51. Bozdag M., Altamimi A.S.A., Vullo D., Supuran C.T., Carta F. State of the art on carbonic anhydrase modulators for biomedical purposes. *Curr Med Chem* 2018;25. DOI: 10.2174/0929867325666180622120625
52. Carta F., Aggarwal M., Maresca A., Scozzafava A., McKenna R., Masini E., Supuran C.T. Dithiocarbamates strongly inhibit carbonic anhydrases and show antiglaucoma action in vivo. *J Med Chem* 2012;55(4):1721–1730. DOI: 10.1021/jm300031j

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Медико-биологический университет (МБУ) инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России

Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии Федерального медико-биологического агентства России

Курьшева Наталья 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 A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency (FMBA)

Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of FMBA of Russia, Clinical Hospital No. 86

Kuryshva Natalia I.

MD., Professor, head of the consultative and diagnostic department

15 Gamalei str., Moscow, 123098, Russian Federation