

## 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 макулярной 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 макулярной 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-гидроксibenзолсульфонамид, 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/OPTH.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/OPTH.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/OPTH.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).
- Wolffensberger 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. Курьшева 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 arbovic 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. Курьшева Н.И. Гемоперфузия глаза и глаукома. *Гринлайт*. 2014. 138 с. [Kuryshva N.I. Eye hemoperfusion and glaucoma. *Greenlight*. 2014. 138 p. (In Russ.)].
48. Курьшева 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