<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-43-49>

ОКТ-ангиография в комплексной оценке эффективности гипотензивной терапии у больных с первичной открытоугольной глаукомой

Т.Н. Юрьева — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе¹, профессор кафедры офтальмологии²

С.И. Жукова — канд. мед. наук, заведующая диагностическим отделением¹

¹ Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 664043, Иркутск, ул. Лермонтова, д. 337

² ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ», 664049, Иркутск, мкр. Юбилейный, д. 100

Дегенеративные изменения в сетчатке у больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) развиваются в ответ на ишемию и хроническую гипоксию на фоне нетолерантного внутриглазного давления (ВГД), поэтому анализ изменений глазного кровотока в мониторинге глаукомы, наряду с «базисными» тестами, следует рассматривать как неотъемлемую часть алгоритма их комплексного обследования. **Цель работы** — оценить эффективность гипотензивной терапии больных с ПОУГ фиксированной комбинацией Дорзоламид/Тимолол (Дорзопт Плюс) и выявить наиболее информативные маркеры заболевания и эффективности лечения. **Материал и методы.** Обследовано 34 пациента (средний возраст — $68,44 \pm 4,26$ года) с развитой стадией ПОУГ и суб- и декомпенсированным ВГД. В комплекс стандартного диагностического обследования включена оптическая когерентная томография в режиме ангиографии. **Результаты.** На фоне проводимой терапии достигнуто стойкое снижение ВГД на 35,1 % (в среднем на $8,6 \pm 0,7$ мм рт. ст., $p < 0,05$) по сравнению с исходным. Нормализация офтальмотонуса сопровождалась стабильным повышением показателей корнеального гистерезиса и перфузионного давления, уменьшением средней глубины периметрического дефекта, изменениями хориоретинального кровотока. **Заключение.** Дорзопт Плюс обладает достаточным гипотензивным эффектом и снижает ВГД в среднем на 35 % от исходного уровня, способствует сохранению зрительных функций и улучшению показателей хориоретинального кровотока. Изменение толщины хориоидеи и плотности капилляров ретинального перипапиллярного слоя могут быть информативными биомаркерами в диагностике глаукомы и оценке эффективности гипотензивной терапии.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, ОКТ-ангиография, ретинальный кровоток, радиальное перипапиллярное сплетение

Для цитирования: Юрьева Т.Н., Жукова С.И. ОКТ-ангиография в комплексной оценке эффективности гипотензивной терапии у больных с первичной открытоугольной глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 43–9. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-43-49

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

OCT angiography in a comprehensive assessment of hypotensive therapy effectiveness in patients with primary open-angle glaucoma

T.N. Yurieva — Dr. Med. Sci., Professor, deputy director for science¹, professor in chair of ophthalmology²

S.I. Zhukova — Cand. Med. Sci., head diagnostics department¹

¹ Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 337, Lermontova St., Irkutsk, 664043, Russia

² Irkutsk State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Education, 100, Yubileynyj district, Irkutsk, 664049, Russia
if@mntk.irkutsk.ru

*Degenerative changes in the retina of primary open-angle glaucoma (POAG) patients are developing as response to ischemia and chronic hypoxia accompanied by intolerant IOP. For this reason, the analysis of ocular blood flow changes in glaucoma monitoring, as well as the basic tests, should be considered an integral part of comprehensive examination of such patients. The **purpose** is to identify the most informative markers of the disease and to assess the effectiveness of its antihypertensive therapy by the fixed combination Dorzolamide / Timolol (Dorzopt Plus). **Material and methods.** 34 patients aged 68.44 ± 4.26 years with an advanced POAG stage and sub- or decompensated IOP were examined. The examination included optical coherence tomography in the angiography mode. **Results.** A stable average reduction in IOP by 35.1 % (by 8.6 ± 0.7 mm Hg, $p < 0.05$) as compared with the baseline was achieved. IOP normalization was accompanied by a stable increase in corneal hysteresis and perfusion pressure, a decrease in the average depth of the perimetric defect, and changes in chorioretinal blood flow. **Conclusion.** Changes in the choroid thickness and capillary density of the retinal peripapillary layer may be considered as the most informative biomarkers in the diagnosis of glaucoma and the evaluation of antihypertensive therapy effectiveness.*

Keywords: primary open-angle glaucoma, OCT angiography, retinal blood flow, radial peripapillary plexus

For citation: Yurieva T.N., Zhukova S.I. OCT-angiography in a comprehensive assessment of the hypotensive therapy effectiveness in patients with primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 43-9 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-43-49

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты в мире. Заболевание постепенно, но неукротимо принимает форму пандемии. По оценкам Y. Tham и соавт., число больных глаукомой может увеличиться с 64,3 млн в 2013 г. до 111,8 млн в 2040 г. [1].

Ключевым патогенетическим фактором гибели нервных волокон и ретинальных ганглиозных клеток при глаукомной оптической нейропатии (ГОН) признано повышение офтальмотонуса выше индивидуально переносимого уровня [2]. Поскольку повышение внутриглазного давления (ВГД) служит главным фактором риска прогрессирования глаукомы, то основные усилия при лечении направлены на его нормализацию (прежде всего медикаментозно, а при отсутствии эффекта — с помощью лазерных и хирургических вмешательств).

Давлением цели является уровень тонометрического ВГД, при котором возможно остановить или замедлить прогрессирование ГОН и распад зри-

тельных функций. Целевое (толерантное) давление определяется в результате детального обследования конкретного пациента и анализа результатов, полученных при динамической оценке структурно-функциональных изменений нейроретинального комплекса, с учетом местных и системных факторов риска [3–5].

Метод оптической когерентной томографии (ОКТ) сегодня претендует на ведущую роль в диагностике и мониторинге глаукомы [6]. Введение в алгоритм диагностического обследования глаукомных больных ОКТ позволяет не только оценивать параметры диска зрительного нерва (ДЗН), слой нервных волокон сетчатки (СНВС) и ретинального ганглиозного комплекса (РГК), визуализировать хориоидею [7] и решетчатую мембрану [8, 9], но и объективно оценивать закономерности гемодинамических изменений [10–15], открывая новые перспективы как раннего выявления, так и динамического наблюдения за пациентами с позиций

морфофункциональных и гемодинамических взаимоотношений.

Поскольку метаболические изменения в сетчатке у больных с глаукомой развиваются в ответ на ишемию и хроническую гипоксию на фоне нетолерантного ВГД [16–20], продолжается поиск информативных ангиографических критериев для прогнозирования функциональных исходов заболевания и оценки эффективности гипотензивной терапии.

Многочисленные исследования последних лет показали, что в основе формирования ГОН, кроме декомпенсации ВГД, лежат существенные нарушения процессов реперфузии и ауторегуляции кровотока сетчатки и зрительного нерва [21–24]. Согласно современным представлениям, механизмы ишемического каскада включают в себя серию биохимических реакций в ответ на повреждение аэробных тканей. Недостаток кислорода приводит к сбою нормального процесса выработки АТФ в нейроне, клетка переключается на анаэробный обмен веществ, вырабатывая молочную кислоту. АТФ-зависимые насосы деполяризуют клеточную мембрану, что приводит к увеличению поступления Ca^{2+} через потенциалзависимый канал и неизбежному апоптозу. Присутствие кальция вызывает высвобождение возбуждающей аминокислоты и нейромедиатора глутамата, который активирует три типа ионотропных рецепторов: NMDA, AMPA и каинатные [25]. Изменение субъединичного состава AMPA-рецепторов при ишемии опять увеличивает поступление кальция в клетку, вызывая ее гибель [26].

В связи с этим вещества, способные потенцировать вазодилатацию, блокировать глутаматные рецепторы и свободные ионы Ca^{2+} , рассматриваются как нейропротективные агенты, а их поиск и использование в клинической практике являются важной задачей при заболеваниях, механизмы которых напрямую или косвенно связаны с тканевой ишемией [27–29]. Среди препаратов, снижающих ВГД, важное место занимают глазные капли на основе ингибиторов карбоангидразы. Очень важно, что при местном применении такого препарата (дорзоламида) различными исследовательскими группами установлено его положительное влияние на показатели гемодинамики глаза. Фиксированная комбинация ингибитора карбоангидразы дорзоламида и β -адреноблокатора наряду с выраженным гипотензивным действием оказывает влияние и на гемодинамику ДЗН и сетчатки глаза [30–40].

ЦЕЛЬ — оценить эффективность гипотензивной медикаментозной терапии — фиксированной комбинации дорзоламида и тимолола (препарат Дорзопт Плюс) у больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) с позиций изменения хориоретинального кровотока и выявить наиболее информативные маркеры заболевания и эффективности лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное нерандомизированное обследование 34 пациентов (34 глаза) с ПОУГ развитой стадии с суб- и декомпенсированным ВГД, средний возраст — $68,44 \pm 4,26$ года. Основные критерии включения в клиническую группу: тонометрическое ВГД выше 25 мм рт. ст. без предшествующей гипотензивной терапии; глаукомная экскавация 0,6–0,8 диаметра ДЗН и соответствующее этому снижение толщины СНВС и РГК по данным ОКТ; отклонение рефракции $\pm 3,0$ дптр; состояние оптических сред, позволяющее получить уровень ОКТ-сигнала не ниже 0,7; артериальное давление от 110 до 130 систолическое и от 70 до 90 диастолическое; отсутствие острых и хронических системных сосудистых заболеваний (инсульты, преходящие сосудистые нарушения, некомпенсированные сахарный диабет, артериальная гипертензия или гипотония). Всем пациентам клинической группы была назначена фиксированная комбинация селективного ингибитора карбоангидразы II типа дорзоламида (dorzolamide 20 мг/мл) и неселективного β -адреноблокатора тимолола (timolol 5 мг/мл) — Дорзопт Плюс.

Измерение ВГД проводилось методом динамической двунаправленной аппланации на анализаторе биомеханических свойств глаза Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Inc., США). При оценке результатов во внимание принимались показатели роговично компенсированного давления ($\text{ВГД}_{\text{рк}}$, IOP_{cc}) и корнеального гистерезиса (КГ, СН). Оценка офтальмотонуса проводилась через 1, 3 и 6 мес от начала терапии.

В объем стандартного диагностического обследования была включена ОКТ в режиме ангиографии (ОКТА, RTVue XR Avanti, Optovue). Наряду со структурными показателями ДЗН, СНВС и РГК, оценивали относительную плотность капилляров радиального перипапиллярного сплетения (РПС), поверхностного сосудистого сплетения (ПСС) и толщину хориоидеи.

Плотность капилляров поверхностного и радиального перипапиллярного сплетений рассчитывалась автоматически алгоритмом декорреляционной амплитудной ангиографии с разделением спектра (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography — SSADA).

Толщину хориоидеи измеряли мануально от ретинального пигментного эпителия до склерохориоидального сочленения в проекции фовеа и перифовеолярно (в 3 мм от центра фовеа) в четырех сегментах (протокол Crossline, выполненный через центр фовеа в горизонтальном и вертикальном меридианах). Эффективность гипотензивной терапии оценивалась при анализе структурно-функциональных показателей и хориоретинального кровотока через 3 и 6 мес после начала терапии.

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета современных

статистических компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica 6.0 и MedCalc ver. 18.2.1 (free trial). В работе использовался критерий ранговых сумм Манна — Уитни. Статистически значимыми считались показатели со значением $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Инстилляции фиксированной комбинации ингибитора карбоангидразы и неселективного β -блокатора (препарат Дорзопт Плюс) в первый месяц использования позволили снизить ВГД на 35,1 % (в среднем на $8,6 \pm 0,7$ мм рт. ст., $p < 0,05$) по сравнению с исходным, причем данный гипотензивный эффект сохранялся в ходе дальнейшего наблюдения через 3 и 6 мес (рис. 1, 2).

Нормализация офтальмотонуса сопровождалась стабильным повышением показателей КГ и перфузионного давления (рис. 2), уменьшением средней глу-

Рис. 1. Нормализация офтальмотонуса (IOP_{cc}) при динамическом наблюдении за пациентом с ПОУГ (ORA, «Reichert Inc.»)

Fig. 1. Normalization of IOP (IOP_{cc}) during dynamic observation of a patient with POAG (ORA, Reichert Inc.)

бины периметрического дефекта (MD), изменениями хориоретинального кровотока (рис. 3, таблица).

Ретинальные и хориоидальные сосуды по-разному реагируют на колебания ВГД. Увеличение толщины хориоидеи в нижнем и назальном сегментах, участвующих в кровоснабжении нижнетемпоральной части ДЗН на уровне решетчатой мембраны, выявлено уже к 3-му месяцу, а увеличение плотности капилляров РПС — только к 6-му месяцу от начала терапии (рис. 4, А, таблица). В то же время достоверных изменений плотности капилляров ПСС не выявлено. Показатели толщины СНВС и РГК были стабильными на протяжении исследования (рис. 4, Б, таблица).

ОБСУЖДЕНИЕ

Назначение фиксированной комбинации ингибитора карбоангидразы и неселективного β -блокатора (препарат Дорзопт Плюс) позволило

Рис. 2. Динамика офтальмотонуса, корнеального гистерезиса и перфузионного давления на фоне гипотензивной терапии. 1 — через один месяц, 2 — через 3 мес, 3 — через 6 мес от начала терапии. * — $p < 0,01$

Fig. 2. Dynamics of intraocular pressure, corneal hysteresis and perfusion pressure during hypotensive therapy. 1 — in one month, 2 — in 3 months, 3 — in 6 months from the start of therapy. * — $p < 0,01$

Таблица. Динамика хориоретинального кровотока и структурно-функциональных показателей на фоне гипотензивной терапии

Table. Dynamics of chorioretinal blood flow and structural and functional parameters during hypotensive therapy

Показатели Parameters		Исходные Initial	Через 3 мес In 3 months	Через 6 мес In 6 months
MD				
Db		$9,9 \pm 2,3$	$6,7 \pm 5,2$ $p_{1-2} < 0,04$	$6,6 \pm 2,1$ $p_{1-3} < 0,04$
Нейроретинальный пояс, мм ² Neuroretinal rim, mm ²		$0,74 \pm 0,50$	$0,67 \pm 0,30$	$0,7 \pm 0,3$
РГК, мкм Retinal Ganglion Complex, μ m		$89,6 \pm 10,7$	$89,5 \pm 17,5$	$89,5 \pm 17,5$
СНВС, мкм Retinal neural fiber layer, μ m		$76,20 \pm 22,72$	$74,6 \pm 19,0$	$74,2 \pm 21,5$
РПС, % Radial parapapillary plexus, %		$37,7 \pm 9,7$	$41,4 \pm 6,9$	$42,4 \pm 4,9$ $p_{1-3} < 0,05$
ПСС, % Superficial vascular plexus, %		$46,9 \pm 5,6$	$47,3 \pm 5,0$	$47,3 \pm 5,0$
Толщина хориоидеи, мкм Choroid thickness, μ m	Центр Center	$232,7 \pm 53,3$	$243,0 \pm 21,9$	$239,0 \pm 28,4$
	Нос Nasal	$104,0 \pm 51,3$	$158,0 \pm 11,3$ $p_{1-2} < 0,05$	$150 \pm 28,3$ $p_{1-3} < 0,05$
	Висок Temporal	$220,0 \pm 28,9$	$227,0 \pm 23,7$	$220,6 \pm 34,8$
	Верх Interior	$221,0 \pm 18,7$	$234,7 \pm 32,4$	$239,9 \pm 27,4$
	Низ Inferior	$161,0 \pm 24,5$	$182,0 \pm 17,0$ $p_{1-2} < 0,05$	$181,0 \pm 35,6$ $p_{1-3} < 0,05$

Рис. 3. Динамика периметрических дефектов на фоне гипотензивной терапии (Octopus 900, Haag-Streit). Улучшение перфузии ДЗН закономерно сопровождается улучшением световой чувствительности сетчатки и в первую очередь снижением уровня депрессии и площади скотом в проекции назальной ступеньки

Fig. 3. Dynamics of perimetric defects during hypotensive therapy (Octopus 900, Haag-Streit). The improvement in the perfusion of the optic disc is naturally accompanied by an improvement in the light sensitivity of the retina and, first of all, a decrease in the level of depression and the area of scotomas in the projection of the nasal step

Рис. 4. Тренд-анализ (Angio Retina Trend Analysis) плотности капилляров радиального перипапиллярного и поверхностного сосудистого сплетений пациента с глаукомой на фоне гипотензивной терапии (более значимые изменения плотности капилляров РПС)

Fig. 4. Trend analysis (Angio Retina Trend Analysis) of the capillary density of the radial peripapillary and superficial vascular plexus of a patient with glaucoma during hypotensive therapy (more significant changes in the density of capillaries of the retinal parapapillary layer)

получить стойкий гипотензивный эффект. Действие препарата, с одной стороны, обусловлено подавлением активности β -адренорецепторов и центральной симпатической импульсации, с другой — блокадой изоэнзима II карбоангидразы, что приводит в целом к снижению продукции внутриглазной влаги. Кроме того, β -блокаторы стимулируют эндотелиальную аргинин/нитрооксидную систему в клетках эндотелия, т. е. включают основной биохимический механизм расширения сосудистых капилляров, а дорзоламид, кроме снижения ВГД, опосредованно улучшает артериовенозный пассаж [41, 42].

Оценивая изменения хориоретинального кровотока, необходимо отметить различный ответ сосудов сетчатки и хориоидеи на снижение офтальмотонуса и клинически значимое увеличение перипапиллярной капиллярной перфузии как на уровне хориоидеи, так и на уровне сетчатки. Если увеличение толщины хориоидеи обусловлено влиянием автономной нервной регуляции, то изменение ретинального перипапиллярного кровотока можно объяснить строением капилляров перипапиллярного сплетения.

РПС расположено более поверхностно, имеет длинные и прямые радиальные капилляры, идущие параллельно пучкам нервных волокон, с небольшим количеством анастомозов и ламинарным кровотоком (рис. 5, А). В более коротких капиллярах поверхностного сосудистого сплетения парафовеолярно с большим количеством анастомозов как в пределах поверхностного сплетения, так и между сплетениями (рис. 5, Б), расположенными глубже (промежуточным и глубоким), преобладает турбулентный ток крови с более высоким сосудистым сопротивлением.

В связи с этим выделяют два возможных патофизиологических механизма снижения плотности капилляров РПС. Во-первых, это первичное и обратимое нарушение перфузии на фоне выраженной офтальмогипертензии, во-вторых, уменьшение плотности капилляров, которое может быть обусловлено снижением метаболических потребностей нервной ткани в развитых стадиях ГОН. Оба механизма могут участвовать в формировании нейродегенеративных изменений при глаукоме.

Таким образом, реперфузия в капиллярах РПС при нормализации ВГД у больных глаукомой I–II стадии свидетельствует об эффективности гипотензивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Назначение фиксированной комбинации ингибитора карбоангидразы и неселективного β -блокатора (препарат Дорзопт Плюс) позволило снизить ВГД на 35,1 %, гипотензивный эффект сохранялся в течение 6 мес. Нормализация офтальмотонуса сопровождалась стабильным повышением показателей корнеального гистерезиса и перфузионного давления, уменьшением средней глубины периметрического дефекта (MD), улучшением хориоретинального кровотока.

2. Изменение толщины хориоидеи и плотности капилляров РПС может быть наиболее информативным биомаркером в диагностике глаукомы и оценке эффективности гипотензивной терапии.

Литература/References

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121: 2081–90.
2. Нестеров А.П. Глаукома: основные проблемы, новые возможности. *Вестник офтальмологии*. 2008; 124 (1): 3–7.
3. Краснов М.М. О целевом внутриглазном давлении. *Клиническая офтальмология*. 2003; 4 (2): 49.
4. Краснов М.М. On the target intraocular pressure. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2003; 4 (2): 49 (in Russian).
5. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. Москва: МЕДпресс-информ; 2006.
6. Kurysheva N.I. Glaucoma optic neuropathy. Moscow: MEDpress-inform; 2006 (in Russian).
7. Нестеров А.П. Патогенез и проблемы патогенетического лечения глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2003; 4 (2): 47–9.
8. Nesterov A.P. Pathogenesis and problems of the pathogenetic treatment of glaucoma. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2003; 4 (2): 47–9 (in Russian).
9. Dong Z.M., Wollstein G., Schuman J.S. Clinical utility of optical coherence tomography in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2016; 57: OCT556–OCT567. doi:10.1167/iov.16-19933
10. Kim J.S., Ishikawa H., Gabriele M.L., et al. Retinal nerve fiber layer thickness measurement comparability between time domain optical coherence tomography (OCT) and spectral domain OCT. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2010; 5: 896–902. doi 10.1167/iov.09-4110
11. Takayama K., Hangai M., Kimura Y., et al. Three-dimensional imaging

Рис. 5. Строение капиллярной сети поверхностного сосудистого комплекса. А — радиальное перипапиллярное сплетение. Б — поверхностное сосудистое сплетение
Fig. 5. The structure of the capillary network of the superficial vascular complex. А — the radial peripapillary plexus. Б — the superficial vascular plexus

- of lamina cribrosa defects in glaucoma using swept-source optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54: 4798–807. doi.org/10.1167/iov.13-11677
9. Wang B., Nevins J.E., Nadler Z., et al. In vivo lamina cribrosa micro-architecture in healthy and glaucomatous eyes as assessed by optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54: 8270–4. doi.org/10.1167/iov.13-13109
 10. Pechauer A., Liu L., Gao S., et al. Optical coherence tomography angiography of peripapillary retinal blood flow response to hyperoxia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56: 328–9. doi.org/10.1167/iov.15-16655
 11. Pinhas A., Linderman R., Mo S., et al. A method for age-matched OCT angiography deviation mapping in the assessment of disease-related changes to the radial peripapillary capillaries. *PLOS ONE*. 2018; 13 (5): e0197062. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197062
 12. Yu P.K., Cringle S.J., Yu D.Y. Correlation between the radial peripapillary capillaries and the retinal nerve fiber layer in the normal human retina. *Exp. Eye. Res.* 2014; 129: 83–92. doi: 10.1016/j.exer.2014.10.020
 13. Tan P.E., Yu P.K., Cringle S.J., Yu D.Y. Quantitative assessment of the human retinal microvasculature with or without vascular comorbidity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55 (12): 8439–52. doi: 10.1167/iov.14-15056
 14. Tan P.E., Balaratnasingam C., Xu J., et al. Quantitative comparison of retinal capillary images derived by speckle variance optical coherence tomography with histology. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56 (6): 3989–96. doi: 10.1167/iov.14-15879
 15. Campbell J.P., Zhang M., Hwang T.S., et al. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Sci. Rep.* 2017; 7: 42201. doi: 10.1038/srep42201
 16. Cassani S., Arciero J., Guidoboni G., Siesky B., Harris A. Theoretical predictions of metabolic flow regulation in the retina. *Journal for Modeling in Ophthalmology*. 2016; 2: 70–8. https://www.modeling-ophthalmology.com/index.php/JMO/article/view/32
 17. Rahimy E., Sarraf D. Paracentral acute middle maculopathy spectral-domain optical coherence tomography feature of deep capillary ischemia. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2014; 25 (3): 207–12. doi: 10.1097/ICU.0000000000000045
 18. Nemiroff J., Kuehlewein L., Rahimy E., et al. Assessing deep retinal capillary ischemia in paracentral acute middle maculopathy by optical coherence tomography angiography. *Amer. J. Ophthalmology*. 2016; 162: 121132.e121. doi: 10.1016/j.ajo.2015.10.026
 19. Ghasemi Falavarjani K., Phasukkijwatana N., Freund K.B., et al. En face optical coherence tomography analysis to assess the spectrum of perivenular ischemia and paracentral acute middle maculopathy in retinal vein occlusion. *Amer. J. Ophthalmology*. 2017; 177: 131–8. doi: 10.1016/j.ajo.2017.02.015
 20. Yu S., Pang C., Gong Y., et al. The spectrum of superficial and deep capillary ischemia in retinal artery occlusion. *Am. J. Ophthalmology*. 2015; 159 (1): 53–63.e1–2. doi: 10.1016/j.ajo.2014.09.027
 21. Hayreh S.S. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog. Retin. Eye Res.* 2001; 20 (5): 595–624. doi: 10.1016/S1350-9462(01)00005-2
 22. Hayreh S.S. *Ischemic optic neuropathies*. Luxemburg: Springer, 2011: 456. doi: 10.1007/978-3-642-11852-4
 23. Hayreh S.S., Bill A., Sperber G.O. Effects of high intraocular pressure on the glucose metabolism in the retina and optic nerve in old atherosclerotic monkeys. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1994; 232 (12): 745–52. doi: 10.1007/bf00184278
 24. Duijm H.F., van den Berg T.J., Greve E.L. A comparison of retinal and choroidal hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1997; 123 (5): 644–56. doi: 10.1016/S0002-9394(14)71077-3
 25. Bayir H., Kagan V.E. Bench-to-bedside review: Mitochondrial injury, oxidative stress and apoptosis – there is nothing more practical than a good theory. *Crit. Care*. 2008; 12 (1): 206. doi: 10.1186/cc6779
 26. Bakhoun M.F., Freund K.B., Dolz-Marco R. Paracentral acute middle maculopathy and the ischemic cascade associated with retinal vascular occlusion. *Amer. J. Ophthalmology*. 2018 Nov; 195: 143–53. S0002-9394(18)30424-0. doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.031
 27. Sossi N., Anderson D.R. Blockage of axonal transport in optic nerve induced by elevation of intraocular pressure. Effect of arterial hypertension induced by angiotensin I. *Arch. Ophthalmol.* 1983; 101 (1): 94–7. doi: 10.1001/archoph.1983.01040010096017
 28. Hayreh S.S., March W., Anderson D.R. Pathogenesis of block of rapid orthograde axonal transport by elevated intraocular pressure. *Exp. Eye Res.* 1979; 28: 515–23. doi: 10.1016/0014-4835(79)90039-3
 29. Bernacki J., Dobrowolska A., Nierwinska K., et al. Physiology and pharmacological role of the blood-brain barrier. *Pharmacol. Rep.* 2008; 60 (5): 600–22. PMID:19066407
 30. Еричев В.П., Дугина А.Е., Мазурова Ю.В. Фиксированные лекарственные формы: современный подход к терапии глаукомы. *Глаукома*. 2010; 1: 62–5. Eriчев V.P., Dugina A.E., Mazurova Yu.V. Fixed dosage forms: modern approach to glaucoma therapy. *Glaucoma*. 2010; 1: 62–5 (in Russian).
 31. Куроедов А.В. Перспективы применения комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы). *Клиническая Офтальмология*. 2007; 4: 176–81. Kuroedov A.V. Prospects for the use of combined antiglaucoma drugs (literature review). *Klinicheskaja oftal'mologija*. 2007; 4: 176–81 (in Russian).
 32. Bacharach J., Delgado M.F., Iwach A.G. Comparison of efficacy of the fixed-combination timolol/dorzolamide versus concomitant administration of timolol and dorzolamide. *Ocul. Pharm. Ther.* 2003; 19: 93–6.
 33. Henderer J.D., Wilson R.P., Moser M.R., et al. Timolol/dorzolamide combination therapy as initial treatment for intraocular pressure over 30 mm Hg. *J. Glaucoma*. 2005; 14: 267–70.
 34. Martinez A., Sanchez M. A comparison of the effects of 0.005 % latanoprost and fixed combination dorzolamide/timolol on retrobulbar haemodynamics in previously untreated glaucoma patients. *Cur. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 67–73.
 35. Martinez A., Sanchez M. Effects of dorzolamide 2 % added to timolol maleate 0.5 % on intraocular pressure, retrobulbar blood flow, and the progression of visual field damage in patients with primary open-angle glaucoma: a single-center, 4-year, open-label study. *Clin. Ther.* 2008; 30: 1120–34.
 36. Ozturk F., Ermis S.S., Inan U.U. Comparison of the ocular hypotensive effects of bimotoprost and timololdorzolamide combination in patients with elevated intraocular pressure: a 6-month study. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2007; 85: 1: 80–3.
 37. Ловпаче Д.Н. Опыт применения фиксированной комбинации дорзопт плюс у пациентов с различными клиническими разновидностями ПОУГ. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 1: 92–5. Lovpache D.N. An experience of using a fixed combination Dorzopt Plus in patients with various clinical forms of primary open angle glaucoma. *Russian ophthalmological journal*. 2013; 1: 92–5 (in Russian).
 38. Ловпаче Д.Н. Опыт применения фиксированной комбинации дорзопт плюс (Rompharm company) у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы. *Срок наблюдения — 18 месяцев. Российский офтальмологический журнал*. 2014; 1: 69–72. Lovpache D.N. Using a fixed combination Dorzopt Plus in patients with various clinical forms of primary open angle glaucoma: the results of an 18-month follow-up. *Russian ophthalmological journal*. 2014; 1: 69–72 (in Russian).
 39. Козлова И.В., Акопян А.И., Решикова В.С. Опыт применения новой фиксированной формы дорзопт плюс в лечении пациентов с ПОУГ. *Глаукома. Журнал НИИ глазных болезней РАМН*. 2012; 2: 48–52. Kozlova I.V., Akopyan A.I., Reshchikova V.S. Experience of application of the new fixed Dorzopt plus form in treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma*. 2012; 2: 48–52 (in Russian).
 40. Курышева Н.И., Азизова О.А., Пирязев А.П. Сравнительное исследование антиоксидантной активности комбинированных препаратов для местного гипотензивного лечения глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 2: 41–4. Kuryшева N.I., Azizova O.A., Piryazev A.P. A comparative study into antioxidant activity of fixed combinations in topical glaucoma treatment. *Russian ophthalmological journal*. 2013; 2: 41–4 (in Russian).
 41. Fuchjager-Mayer G. Direct costs of glaucoma and severity of the disease: a multinational long-term study of resource utilisation in Europe. *Br. J. Ophthalmol.* 2005; 89: 1293–7.
 42. Frampton J.E., Perry Caroline M. Topical Dorzolamide 2 %/Timolol 0.5 % ophthalmic solution. *Drugs & Aging* December. 2006; 23 (12): 977–95.

Поступила: 25.04.2019

Принята к печати: 14.06.2019

Для контактов: Татьяна Николаевна Юрьева
E-mail: if@mntk.irkutsk.ru