

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-96-102>



Влияние комбинации местных ингибиторов карбоангидразы и бета-адреноблокаторов на внутриглазное давление, зрительные функции и гемодинамику глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

Т.Н. Малишевская¹, Т.Н. Киселева¹, А.С. Власова², Е.К. Елисеева¹ ✉

¹ ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая Черногорязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² АНЧОО дополнительного профессионального образования «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования», ул. Прокопия Артамонова, д. 5/11, Тюмень, 625051, Россия

Оптимизация лекарственной терапии пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) является актуальной проблемой офтальмологии последних десятилетий. В обзоре рассмотрен вопрос о выборе местной гипотензивной терапии и эффективности применения фиксированной комбинации (ФК) дорзоламид/тимолол при ПОУГ. Поскольку снижение перфузионного давления глаза и нарушение регуляции локальной гемодинамики влияют на развитие и прогрессирование глаукоматозной оптической нейропатии, при назначении антиглаукоматозных препаратов или ФК гипотензивных средств рассматривают их влияние не только на внутриглазное давление (ВГД) и зрительные функции, но и на глазной кровоток. Результаты большинства исследований показывают, что гипотензивные и гемодинамические эффекты ФК дорзоламид/тимолол способствуют сохранению полей зрения у пациентов с ПОУГ, оказывая влияние на значимые факторы риска прогрессирования ПОУГ, такие как повышенное ВГД и дефицит кровотока в системе ретинальных и хориоидальных сосудов. Улучшение гемодинамических показателей на фоне местного гипотензивного лечения может рассматриваться как основа стабилизации зрительных функций, особенно при длительном хроническом течении заболевания.

Ключевые слова: глаукома; дорзоламид; тимолол; гемодинамика

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Малишевская Т.Н., Киселева Т.Н., Власова А.С., Елисеева Е.К. Влияние комбинации местных ингибиторов карбоангидразы и бета-адреноблокаторов на внутриглазное давление, зрительные функции и гемодинамику глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2): 96-102. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-96-102>

Impact of combination of local carbonic anhydrase inhibitors and beta-blockers on intraocular pressure, visual functions and eye hemodynamics in primary open-angle glaucoma

Tatiana N. Malishevskaya¹, Tatiana N. Kiseleva¹, Anastasia S. Vlasova², Elena K. Eliseeva¹ ✉

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² West Siberian Institute of postgraduate medical education, 5/11, Prokopija Artamonova St., Tyumen, 625051, Russia
eliseevaek@ya.ru

Drug treatment optimization in primary open-angle glaucoma (POAG) is a topical issue of ophthalmology in recent decades. The review focuses on the choice of local hypotensive therapy and the effectiveness of a fixed combination (FC) of dorzolamide / timolol in glaucoma treatment. Since decreased perfusion eye pressure and disturbed regulation of local hemodynamics affect the development and progression of glaucomatous optical neuropathy, the use of anti-glaucomatous drugs or other hypotensive agents requires taking account of their effect on intraocular pressure (IOP), visual functions, and ocular blood flow. Most studies show that the hypotensive and hemodynamic effects of dorzolamide/timolol FC contribute to the preservation of visual fields in POAG patients by reducing significant risk factors for POAG progression, such as increased IOP and blood flow deficiency in the retinal and choroidal vessels. Improved hemodynamic parameters due to local hypotensive treatment can be considered as basis for visual function stabilization, especially in long-term chronic courses of the disease.

Keywords: glaucoma; dorzolamide; timolol; hemodynamics

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

For citation: Malishevskaya T.N., Kiseleva T.N., Vlasova A.S., Eliseeva E.K. Impact of combination of local carbonic anhydrase inhibitors and beta-blockers on intraocular pressure, visual functions and eye hemodynamics in primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 96-102 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-96-102>

Глаукома занимает ведущее место в структуре первичной инвалидности вследствие глазной патологии взрослого населения во всем мире, являясь основной причиной необратимой слепоты. В 2010 г. распространенность первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ) среди лиц в возрасте старше 40 лет составила 60,5 млн, в 2013 г. — 64,3 млн человек [1, 2]. Прогнозируемая численность больных глаукомой в мире к 2030 г. достигнет 95,4 млн, а к 2040 г. увеличится до 111,8 млн человек [3]. По мнению многих исследователей, значительная доля случаев глаукомы во всем мире остается недиагностированной или неоптимально управляемой [4–6].

В Российской Федерации (РФ) прослеживаются общемировые тенденции роста заболеваемости глаукомой и ее лидирующее положение среди причин, приводящих к необратимой слепоте. В 2019 г. в РФ зарегистрировано 1 338 242 больных глаукомой. Показатель общей заболеваемости глаукомой на 100 тыс. населения за 11 лет вырос на 24 %. Кроме того, за последние 10 лет отмечается рост первичного выхода на инвалидность вследствие глаукомы с 22 до 29 %. Практически во всех регионах России глаукома занимает 1-е место среди причин инвалидности вследствие офтальмопатологии [7, 8].

На сегодняшний день единственным доказанным и общепринятым лечением для снижения риска дальнейшего прогрессирования глаукомы является снижение внутриглазного давления (ВГД). Поэтому актуальной проблемой здра-

воохранения является оптимизация лекарственной терапии у пациентов с ПОУГ [9–11].

Общие принципы медикаментозной терапии любого заболевания, в частности ПОУГ в первой декаде XXI века строятся на основе «медицины доказательств» [12]. В ходе проведения больших многоцентровых исследований [13–15] было доказано, что снижение ВГД остается главным фактором стабилизации зрительных функций и препятствует прогрессированию глаукомной оптической нейропатии (ГОН). По данным исследования ранних проявлений глаукомы (Early Manifest Glaucoma Trial — EMGT, 1999) риск прогрессирования ГОН уменьшается на 10–13 % при понижении уровня ВГД на 1 мм рт. ст. [12]. Результатом этого исследования стала важная рекомендация: «давление цели» должно быть ниже, чем это было принято считать ранее, и его необходимо переоценивать в динамике, базируясь на скорости прогрессирования глаукомы в каждом конкретном случае.

Выбор местной гипотензивной терапии обычно начинается с определения «давления цели» с учетом всех факторов риска, имеющихся у больного глаукомой [9–11]. Терапия подразумевает назначение одного из препаратов первого выбора. В случае достижения «давления цели» наблюдение за пациентом продолжается с целью контроля офтальмотонуса, состояния диска зрительного нерва и зрительных функций. Если выбранный препарат хорошо переносится пациентом, но эффект недостаточен для достижения «давления цели» или отмечается прогрессирование заболевания, переходят к комбинированной терапии [9–11, 16].

Использование в комплексной терапии ПОУГ ингибиторов карбоангидразы (ИКА). В современных клинических рекомендациях отмечено, что чаще всего лечение ПОУГ, независимо от стадии, начинают с монотерапии аналогами простагландинов (ПГ), неселективными бета-адреноблокаторами (БАБ), агонистами альфа-адренергических рецепторов или местными ИКА. Однако у значительной части пациентов для достижения целевого уровня давления одного препарата бывает недостаточно, и режим лечения включает в себя 2 или более местных гипотензивных лекарственных средств разных классов [9–11, 16]. Основными критериями выбора комплекса препаратов являются эффективность и безопасность при длительном лечении, что позволяет значительно снизить риск дальнейшего прогрессирования ПОУГ [17, 18].

В 2009 г. Всемирная ассоциация по глаукоме выработала общую концепцию, согласно которой снижение перфузионного давления глаза, дефицит глазного кровотока и/или нарушения регуляции локальной гемодинамики влияют на развитие ГОН у больных ПОУГ. Изучению сосудистых факторов риска при глаукоме посвящено большое число проспективных исследований, которые позволили установить влияние патологических изменений глазного кровотока на патогенез этого заболевания и прогрессирование глаукоматозного поражения зрительного нерва [19–23]. Эта проблема является крайне важной, поскольку влияние нормализации или улучшения состояния глазного кровотока на сохранение полей зрения при ПОУГ остается до конца не изученным.

Ухудшение зрительных функций при прогрессировании глаукомы статистически достоверно коррелирует с уровнем ВГД и дефицитом кровотока в сосудах, кровоснабжающих сетчатку и зрительный нерв. В исследованиях M. Satilmis и соавт. [24] подтверждена достоверная взаимосвязь между прогрессированием дефектов полей зрения и снижением показателей линейной скорости кровотока в ретробульбарных сосудах ($p < 0,004$).

Таким образом, использование лекарственных препаратов, положительно влияющих на гемоперфузию глаза, является весьма перспективным направлением в патогенетической терапии ПОУГ [25, 26].

Согласно данным литературы, системные ИКА могут оказывать вазодилатирующий эффект и улучшать ретинальный кровоток [27, 28]. Препараты этой группы используются для снижения ВГД у пациентов с глаукомой более 50 лет [29].

Дорзоламид 2 % был первым актуальным местным ИКА для лечения повышенного ВГД, одобренным для клинического применения в 1995 г. Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). Второй местный ИКА — бринзоламид 1 % стал доступен в Соединенных Штатах в 1998 г., а во многих европейских странах — в 1999 г.

Терапевтическое действие местных ИКА связано со способностью избирательно угнетать активность карбоангидразы — фермента, катализирующего процесс гидратации углекислого газа и дегидратации угольной кислоты. Непосредственно в тканях глаза были обнаружены изоферменты карбоангидразы СА-I, СА-II и СА-IV, которые различаются по своим кинетическим свойствам, распределению в тканях и субклеточной локализации. Так, в цилиарном теле и сетчатке выделен только изофермент СА-II [30, 31]. Этот изофермент катализирует образование цилиарным телом гидрокарбонат-иона, метаболизируемого активной АТФ-азой с переносом ионов и воды в заднюю камеру глаза. При ингибировании карбоангидразы цилиарного тела снижается продукция гидрокарбонат-иона, работа активной АТФ-азы и перенос ионов и воды, т. е. секреция водянистой влаги в заднюю камеру глаза [32]. Многие исследования

показали, что ингибирование изофермента СА-II глаза в значительной степени снижает уровень секреции водянистой влаги и, соответственно, уровень ВГД как в здоровых, так и в глаукомных глазах [33–35].

Дорзоламид и бринзоламид обладают одинаковой аффинностью к рецептору СА-II, но аффинность дорзоламида к рецептору СА-IV в 6,5 раза выше [36, 37]. Таким образом, дорзоламид является мощным ингибитором СА-IV, снижающим продукцию внутриглазной жидкости. Дорзоламид обладает высокой местной адсорбцией с максимальной проницаемостью через роговицу и склеру и имеет в 1,4 раза большее сродство к рецепторам карбоангидразы IV типа, чем бринзоламид, а это значит, что для ингибирования 50 % рецепторов к СА-IV потребуется в 1,4 раза меньшая концентрация дорзоламида [34, 37–39].

Сравнение отдаленных эффектов дорзоламида 2 % и бринзоламида 1 % и их комбинаций с тимололом малеатом 0,5 % на внутриглазное давление и глазной кровотоков у пациентов с ПОУГ. Местные гипотензивные препараты, такие как ИКА, показали многообещающие результаты в отношении снижения ВГД и улучшения гемодинамики в сосудах глаза. Возникает вопрос, могут ли влиять ИКА на сохранение или улучшение полей зрения благодаря фармакологическому механизму, отличающемуся от такового при нормализации ВГД и связанному с увеличением кровотока в сосудах глаза. Имеются доказательства того, что эти изменения не зависят от уровня ВГД, но они недостаточны для четких выводов.

Большинство авторов показали, что дорзоламид 2 % [40–42] и бринзоламид 1 % [43, 44] в виде монотерапии или дополнительной к тимололу терапии хорошо переносятся и снижают ВГД. Эффективны и безопасны также их комбинации с неселективным бета-блокатором — тимололом малеатом 0,5 %. Однако, по данным регистрационных исследований, через 6 мес использования фиксированной комбинации (ФК) бринзоламида 1 % и тимолола малеата 0,5 % гипотензивный эффект ослабевает, в то время как ФК дорзоламид/тимолол продолжает эффективно снижать ВГД через 4 года от начала терапии [45, 46].

Прямых сравнений влияния на гемодинамику местных ИКА: дорзоламида и бринзоламида — не проводилось, современные клинические рекомендации по лечению ПОУГ не отдают предпочтения по данному критерию ни одному из этих препаратов. Имеется большое число публикаций, посвященных положительному влиянию дорзоламида 2 % на показатели гемодинамики глаза [27, 47–53], и сравнительно небольшое число исследований, где была проведена оценка влияния бринзоламида на глазной кровотоков у пациентов с глаукомой [54, 55].

В экспериментальном исследовании *in vivo* R. Kadam и соавт. [56] изучали фармакокинетику дорзоламида и бринзоламида в тканях глаза после однократного и многократного применения, а также их потенциальное влияние на гемоперфузию глаза. Сравнительная оценка распределения дорзоламида и бринзоламида в тканях глаза кроликов при однократном и многократном введении препаратов показала максимальную концентрацию дорзоламида (в 2–5 раз выше) во влаге передней камеры, склере, сетчатке, стекловидном теле и зрительном нерве по сравнению с бринзоламидом, что может свидетельствовать о потенциально более выраженном влиянии дорзоламида на глазной кровотоков. Ряд авторов связывают эти особенности с различиями в рН между бринзоламидом и дорзоламидом. Дорзоламид имеет более низкий уровень рН, равный 5,6 [30]. С учетом влияния уровня рН тканевой среды на увеличение притока крови при местных сосудистых реакциях сдвиг реак-

ции среды в сторону ацидоза (уменьшение показателя pH) способствует расширению сосудов благодаря повышению чувствительности гладкомышечных клеток к аденозину. Поэтому можно предположить улучшение глазного кровотока при инстилляциях дорзоламида. При местном применении этого препарата отмечается более значительное снижение уровня pH в конъюнктивальной полости и водянистой влаги, чем при применении латанопроста, пилокарпина или тимолола; среда водянистой влаги сохраняет кислые свойства и восстанавливается до нормы на протяжении около 8 часов [57]. Оказывая местное раздражающее действие за счет низкого pH, дорзоламид способствует ускорению кровотока в сосудах глаза [26]. В то же время экспериментальные исследования на изолированных бычьих глазах при спазме ретинальных артерий показали, что индуцированное дорзоламидом расширение сосудов наблюдается и при стабильном уровне pH [58].

М. Galose и соавт. [59] при изучении эффективности и переносимости терапии ФК дорзоламид/тимолол (pH = 5,6), бринзоламид/тимолол (pH = 7,2) установили, что, несмотря на разницу в pH препаратов группы ИКА и ожидаемую вследствие этого худшую переносимость дорзоламида, частота клинического успеха (достижение целевого ВГД и отсутствие дискомфорта) в группе бринзоламид/тимолол составила 86,5 % (32 из 37 пациентов) по сравнению с 94,4 % (34 из 36 пациентов) в группе дорзоламид/тимолол ($p < 0,001$). Однако имеются публикации, в которых исследователи отмечают предпочтение бринзоламида в составе фиксированной и нефиксированной комбинаций с тимололом по степени дискомфорта и переносимости лечения [60].

С точки зрения анализа отдаленных результатов лечения очень важным является снижение темпов прогрессирования глаукомы при применении той или иной группы местных гипотензивных средств. Результаты исследования В. Rajic и соавт. [61] продемонстрировали продолжительность гипотензивного эффекта ФК дорзоламид/тимолол и латанопрост/тимолол. К концу 4-го года наблюдения в обеих группах отмечалось статистически достоверное снижение ВГД (P_0) по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$), однако стабилизация глаукомного процесса, мониторинг которого авторы осуществляли при последовательных исследованиях поля зрения, была достигнута у 70,9 % больных, получавших ФК дорзоламид/тимолол, и лишь у 17,9 % пациентов, которым была назначена ФК латанопрост/тимолол [61].

Другие авторы изучали отдаленные результаты применения ФК дорзоламид/тимолол у 158 пациентов с ПОУГ (182 глаза) в течение 4 лет с добавлением других препаратов, снижающих ВГД, таких как аналоги простагландинов и бримонидин [46]. Пациенты были разделены на 3 группы. В 1-й группе пациенты получали ФК дорзоламид/тимолол, во 2-й группе к ФК были добавлены аналоги простагландинов, в 3-й группе — бримонидин. Данное ретроспективное, нерандомизированное клиническое исследование показало, что все схемы гипотензивного лечения способствовали снижению ВГД (более 30 % от исходного ВГД) в течение первого года с сохранением эффекта в течение последующего периода наблюдения. У пациентов, получавших ФК дорзоламид/тимолол с добавлением аналогов простагландинов, отмечалось наиболее выраженное снижение уровня ВГД в течение первого года (34,51 %), что имело дополнительные и долгосрочные преимущества.

В настоящее время небольшое число работ посвящено исследованию влияния местных антиглаукоматозных средств и их комбинаций на показатели глазного кровотока наряду с оценкой гипотензивной эффективности и прогрессирования ГОН.

А. Martinez, М. Sanchez [49] проанализировали данные, полученные в результате 4-летнего исследования применения комбинации дорзоламида и тимолола в исследуемой группе при сравнении с тимололом в контрольной группе. Под наблюдением находилось 40 пациентов (80 глаз), получавших в течение 6 последних месяцев инстилляцию тимолола 0,5 % в оба глаза. Дорзоламид 2 % был добавлен к схеме лечения пациентов с наибольшими дефектами полей зрения (40 глаз исследуемой группы). Пациенты с наименьшими изменениями полей зрения продолжали получать монотерапию 0,5 % раствора тимолола (40 глаз контрольной группы). На момент начала исследования ВГД было компенсировано в обеих группах. Однако после добавления дорзоламида к тимололу среднее ВГД в исследуемой группе снизилось с 19,18 до 18,12 мм рт. ст. После 48 мес терапии ФК дорзоламид/тимолол выявлено значительное улучшение гемодинамических показателей в ретробульбарных сосудах: увеличение конечной диастолической скорости кровотока в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС) и задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА), а также снижение индекса периферического сопротивления в ГА и ЗКЦА. Для регистрации изменений полей зрения применялась периметрия с использованием 3 критериев: появление новых дефектов в поле зрения, усиление или расширение существующих дефектов. В исследуемой группе прогрессирование ухудшения полей зрения отмечалось у 17,5 %, в контрольной — у 40,0 % [49].

Таким образом, данное проспективное, одноцентровое, открытое интервенционное 4-летнее клиническое исследование позволило оценить продолжительность влияния 2 % раствора дорзоламида, дополненного 0,5 % раствором тимолола в виде инстилляций дважды в день, на уровень ВГД, состояние ретробульбарного кровотока и прогрессирование изменений поля зрения у больных ПОУГ. Авторы определили значительное снижение показателей прогрессирования глаукоматозного поражения глаз при назначении ФК дорзоламид/тимолол по сравнению с тимололом. Кроме того, в этом исследовании обнаружено, что дорзоламид с тимололом способствуют выраженному снижению ВГД и достоверному увеличению линейной скорости кровотока в ретробульбарных сосудах по сравнению с таковыми показателями при лечении тимололом. Следует отметить, что исследование имело ограничения, включающие дизайн (открытое исследование), обследование глаз с различной степенью поражения полей зрения и оценку результатов исследования обоих глаз. Риск потенциальной ошибки при систематизации результатов такого открытого исследования можно было снизить при проведении периметрии обоих глаз и цветового дуплексного сканирования ретробульбарных сосудов в условиях слепого клинического исследования. Несмотря на представленные ограничения этого исследования, А. Martinez, М. Sanchez [49] показали, что применение ФК дорзоламид/тимолол снижает в 58 % случаев относительный риск прогрессирования заболевания по сравнению с терапией тимололом.

Выявление клинически значимых факторов риска, вызывающих прогрессирование дефектов поля зрения у пациентов с ПОУГ, явилось основной целью другой работы А. Martinez, М. Sanchez [62]. В 5-летнем сравнительном исследовании авторы изучали частоту прогрессирования глаукомы в двух группах пациентов, которые помимо 0,5 % раствора тимолола малеата получали дорзоламид 2 % (1-я группа) и бринзоламид 1 % (2-я группа) [62]. Результаты этого проспективного рандомизированного одноцентрового исследования показали, что статистически значимыми предикторами прогрессирования поражения поля зрения

у пациентов с ПОУГ в течение 5-летнего периода являлись низким диастолическое артериальное давление (ДАД), системное лечение гипертонии, снижение линейной диастолической скорости кровотока и повышение вазорезистентности в ЗКЦА и ГА [62].

В другом рандомизированном клиническом исследовании доказано, что назначение ФК дорзоламида 2 % и тимолола 0,5 % при двукратном приеме способствовало значительному улучшению глазного кровотока у пациентов с ПОУГ [27]. Напротив, применение ФК бринзоламида 1 % и тимолола 0,5 % не оказывало существенного влияния на гемодинамику в сосудах глаза. Кроме того, у пациентов с ПОУГ отсутствовали статистически достоверные изменения параметров кровотока на фоне местных инстилляций 1 % раствора бринзоламида.

Д.Н. Ловпаче и соавт. [63] показали гипотензивный эффект ФК — дополнительное снижение ВГД (на 22,1 %) при комбинации аналога простагландина глаупроста 0,005 % с дорзоламидом, что позволило получить давление «низкой цели» с незначительным размахом суточных колебаний офтальмотонуса, необходимого для функциональной стабилизации глаукомы в далеко зашедшей стадии. У пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ регистрировали достоверное увеличение показателей максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока и нормализацию индекса вазорезистентности в ГА, ЦАС и ЗКЦА. В другом исследовании у 14 пациентов (20 глаз) с начальной и развитой стадиями ПОУГ при применении ФК дорзоламида 2 % и тимолола 0,5 % в течение 12 мес отмечена стабилизация процесса, подтверждаемая отсутствием отрицательной динамики морфометрических параметров зрительного нерва, показателей периметрии и гемодинамики глаза к концу периода наблюдения. С помощью транспальпебральной реоофтальмографии глаза и ОКТ-ангиографии не выявлено статистически достоверных изменений реографического коэффициента, а также показателей микроциркуляции хориоидеи и перипапиллярной сетчатки, что свидетельствовало о поддерживаемой трофике зрительного нерва на фоне эффективной гипотензивной терапии [64].

Многие клинические исследования показали прогрессивное влияние ФК дорзоламид/тимолол на прогрессирование ГОН. Однако лишь крупное мультицентровое рандомизированное клиническое исследование, включающее различные стадии глаукомы у пациентов в разных популяциях, позволит установить наиболее достоверное влияние улучшения гемодинамики в ретробульбарных сосудах глаза на развитие и прогрессирование глаукоматозного поражения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты большинства исследований подтверждают целесообразность применения ФК дорзоламид/тимолол в терапии глаукомы, обусловленную выраженным гипотензивным эффектом препаратов, а также их хорошей переносимостью. Наряду со стабилизацией остроты зрения, состоянием полей зрения и морфометрических показателей зрительного нерва при длительном применении ингибиторов карбоангидразы и ФК дорзоламид/тимолол у пациентов с ПОУГ отмечается увеличение показателей скорости кровотока в основных магистральных сосудах глаза (ГА, ЦАС, ЗКЦА). Гипотензивные и гемодинамические эффекты ФК дорзоламид/тимолол оказывают влияние на значимые факторы риска прогрессирования ПОУГ, такие как повышенное ВГД и дефицит кровотока в системе ретинальных и хориоидаль-

ных сосудов. Таким образом, улучшение гемодинамических показателей на фоне местного гипотензивного лечения может рассматриваться как основа стабилизации зрительных функций, особенно при длительном хроническом течении заболевания.

Литература/References

1. Delgado M.F., Abdelrahman A.M., Terahi M., et al. Management of glaucoma in developing countries: challenges and opportunities for improvement. Clinicoecon. Outcom. Res. 2019; 11: 591–604. doi:10.2147 / CEOR.S218277
2. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br. J. Ophthalmol. 2006; 90: 262–7. doi:10.1136/bjo.2005.081224
3. 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 (11): 2081–90. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
4. Varma R., Lee P.P., Goldberg I., Kotak S. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2011; 152 (4): 515–22. doi:10.1016/j.ajo.2011.06.004
5. Leite M.T., Sakata L.M., Medeiros F.A. Managing glaucoma in developing countries. Arq. Bras. Oftalmol. 2011; 74 (2): 83–4. doi:10.1590/S0004-27492011000200001
6. Chen P.P. Risk and risk factors for blindness from glaucoma. Curr. Opin. Ophthalmol. 2004; 15 (2): 107–11. doi:10.1097/0005735-200404000-00009
7. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (3): 4–7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. Russian ophthalmological journal. 2013; 6 (3): 4–7 (in Russian)].
8. Нероев В.В., Михайлова Л.А. Офтальмологическая заболеваемость в России. В кн. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Тахчиди Х.П., ред. Офтальмология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 15–9. [Neroev V.V., Mikhailova L.A. Ophthalmological morbidity in Russia. In: Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Takhchidi Kh.P., eds. Ophthalmology. National Guidelines. Moscow: Geotar-Media; 2018: 15–9 (in Russian)].
9. Glaucoma: diagnosis and management. Methods, evidence and recommendations. London: NICE; 2017. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng81>
10. Егоров Е.А., Еричев В.П., ред. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. 4-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Egorov E.A., Erichev V.P., eds. National Glaucoma Guidelines for Practitioners. 4th Edition, corrected. Moscow: Geotar-Media; 2019 (in Russian)].
11. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma (4th Edition). Savona: PubliComm; 2014.
12. Kalouda P., Keskinen C., Anastasopoulos E., Topouzis F. Achievements and limits of current medical therapy of glaucoma. Dev. Ophthalmol. 2017; 59: 1–14. doi:10.1159/000458482
13. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), 7: the relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am. J. Ophthalmol. 2000; 130 (4): 429–40. doi: 10.1016 / s0002-9394 (00) 00538-9
14. Leske M.C., Heijl A., Hyman L., et al. for the EMGT Group. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology. 2007; 114 (11): 1965–72. doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.016
15. Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt D., et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open angle glaucoma. Arch. Ophthalmology. 2002; 120: 714–20; discussion 829–30. doi:10.1001 / archophth.120.6.714
16. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение первичной открытоугольной глаукомы». Доступны на: <https://www.kormed.ru/articles/normativno-pravovye-akty/klinicheskie-rekomendatsii-protokoly-lecheniya/klinicheskie-rekomendatsii-protokoly-lecheniya-po-oftalmologii/pdf/glaukoma.pdf> [Federal Clinical Guidelines “Diagnostics and treatment of primary open-angle glaucoma”. Available at: <https://www.kormed.ru/articles/normativno-pravovye-akty/klinicheskie-rekomendatsii-protokoly-lecheniya/klinicheskie-rekomendatsii-protokoly-lecheniya-po-oftalmologii/pdf/glaukoma.pdf> (in Russian)].
17. Drance S., Anderson D., Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal tension glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2001; 131: 699–708. doi:10.1016/S0002-9394(01)00964-3
18. Konstas A.G., Papapanos P., Tersis I., et al. Twenty-four hour diurnal curve comparison of commercially available latanoprost 0.005 % versus the timolol

- and dorzolamide fixed combination. *Ophthalmology*. 2003; 110: 1357–60. doi:10.1016/S0161-6420(03)00404-4
19. *Hayreh S.S.* Progress in the understanding of the vascular etiology of glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 1994; 5: 26–35.
 20. *Chung H.S., Harris A., Kagemann L., et al.* Peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1999; 83: 466–9. doi:10.1136/bjo.83.4.466
 21. *Grunvald J.E., Piltz J., Hariprasad S.M., Dupont J., Maguire M.G.* Optic nerve blood flow in glaucoma: effect of systemic hypertension. *Am. J. Ophthalmol.* 1999; 127: 516–22. doi:10.1016/S0002-9394(99) 00028-8
 22. *Harris A., Sergott R.C., Spaeth G.L., et al.* Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1994; 15(118): 642–9. doi:10.1016/S0002-9394(14)76579-1
 23. *Rankin S.A., Walman B.E., Bukley A.R., Drance S.W.* Color Doppler imaging and analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1994; 119 (6): 685–93. doi:10.1016/S0002-9394(14)72771-0
 24. *Satilmis M., Orgul S., Doubler B., et al.* Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 135: 664–9. doi:10.1016/S0002-9394(14)72771-0
 25. *Harris A., Jonescu-Cuyppers C.P.* The impact of glaucoma medication on parameters of ocular perfusion. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2001; 12 (2): 131–7. doi:10.1097 / 00055735-200104000-00009
 26. *Costa V.P., Harris A., Stefansson E., et al.* The effects of antiglaucoma and systemic medications on ocular blood flow. *Prog. Retin. Eye Res.* 2003; 22 (6): 769–805. doi:10.1016/S1350-9462(03)00064-8
 27. *Martinez A., Manuel S.A.* Comparison of the Long-Term effects of Dorzolamide 2 % and Brinzolamide 1 %, each added to Timolol 0.5 %, on retrobulbar hemodynamics and intraocular pressure in open-angle glaucoma patients. *Journ. of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2009; 25 (3): 239–48. doi:10.1089/jop.2008.0114
 28. *Barnes G.E., Li B., Dean T., et al.* Increased optic nerve head blood flow after 1 week of twice daily topical brinzolamide treatment in Dutch-belted rabbits. *Surv. Ophthalmol.* 2000; 44: 131–40. doi:10.1016/S0039-6257(99)00124-1
 29. *Becker B.* Decrease in intraocular pressure in a man by a carbonic anhydrase inhibitor, Diamox. *Am. J. Ophthalmol.* 1954; 37 (1): 13–5. doi:10.1016/0002-9394(54)92027-9
 30. *Dobbs P.C., Epstein D.L., Anderson P.J.* Identification of isoenzyme C as the principal carbonic anhydrase in human ciliary processes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1979; 18 (8): 867–70. doi:10.1073/pnas.88.7.2716
 31. *Hageman G.S., Zhu X.L., Waheed A., Sly W.S.* Localization of carbonic anhydrase IV in a specific capillary bed of the human eye. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1991; 88 (7): 2716–20. doi:10.1073/pnas.88.7.2716
 32. *Macknight A.D., McLaughlin C.W., Peart D., et al.* Formation of the aqueous humor. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2000; 27 (1–2): 100–6. doi: 10.1046 / j. 1440-1681. 2000. 03208.x
 33. *Carpioli J.* The ciliary epithelia and aqueous humor. In: Moses R., ed. *In: Adlers Physiology of the Eye*. Madrid; 1992: 228–47.
 34. *Wang R.F., Serle J.B., Podos S.M., Surgure M.F.* MK-507 (1-671,152), a topically active carbonic anhydrase inhibitor, reduces aqueous humor production in monkeys. *Arch. Ophthalmol.* 1991; 109 (7): 1297–9. doi:10.1001 / archophth.1991.01080090123036
 35. *Yamazaki Y., Miyamoto S., Sawa M.* Effect of MK-507 on aqueous humor dynamics in normal human eyes. *Jpn. J. Ophthalmol.* 1994; 38 (1): 92–6.
 36. *Sugrue M.F., Harris A., Adamsons I.* Dorzolamide hydrochloride: a topically active, carbonic anhydrase inhibitor for the treatment of glaucoma. *Drugs Today*. 1997; 33 (5): 283–98. doi:10.1358/dot.1997.33.5.430476
 37. *Stams T., Chen Y., Boriack-Sjodin P.A., et al.* Structures of murine carbonic anhydrase IV and human carbonic anhydrase II complexes with brinzolamide: molecular basis of isoenzyme-drug discrimination. *Protein Sci.* 1998; 7 (3): 556–63. doi:10.1002/pro.5560070303
 38. *Sugrue M.F.* Pharmacological and ocular hypotensive properties of topical carbonic anhydrase inhibitors. *Prog. Retin. Eye Res.* 2000; 19 (1): 87–112. doi:10.1016/S1350-9462(99)00006-3
 39. *Louis DeSantis.* Preclinical Overview of Brinzolamid. *Surv. Ophthalmol.* 2000; 4 (2): 119–30. doi:10.1016/S0039-6257(99)00108-3
 40. *Adamsons I.A., Polis A.B., Ostrov C.S., et al.* Two-year safety study of dorzolamide as monotherapy and with timolol and pilocarpine. *Dorzolamide Safety Study Group. J. Glaucoma.* 1998; 7 (6): 395–401.
 41. *Boyle J., Ghosh K., Gieser D., Adamsons I.* A randomized trial comparing the dorzolamide–timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Dorzolamide–Timolol Study Group. Ophthalmology*. 1998; 105 (10): 1945–51. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91046-6
 42. *Clineschmidt C., Williams R., Snyder E. Adamsons I.A.* A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide–timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. *Dorzolamide–Timolol Combination Study Group. Ophthalmology*. 1998; 105 (10): 1952–59. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91047-8
 43. *March W., Ochsner K.* The longterm safety and efficacy of brinzolamide 1.0% (Azopt) in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *The Brinzolamide Long-term Therapy Study Group. Am. J. Ophthalmol.* 2000; 129 (2): 136–43. doi: 10.1016/S0002-9394(99)00343-8
 44. *Shall K.* The efficacy and safety of brinzolamide 1% ophthalmic suspension (Azopt) as a primary therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Surv. Ophthalmol.* 2000; 44: 155–62. doi:10.1016/S0039-6257(99)00107-1
 45. *Assessment report for Azarga International Nonproprietary Name: brinzolamide/timolol Procedure No. EMEA/H/C/000960 Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/azarga-epar-public-assessment-report_en.pdf*
 46. *Hartinez A., Matkin C., Prada D., Mancilla-Vences R.* A4-year retrospective study of add-on therapy to the fixed combination of dorzolamide/timolol for the treatment of POAG. *J. Ophthalmol.* 2014; 7 (2): 330–34. doi:10.3980 / j. issn. 2222-3959. 2014. 02. 25
 47. *Martinez A., Sanchez M.* Predictive value of color Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2005; 83: 716–23. doi:10.1111/j.1600-0420.2005.00567.x
 48. *Martinez A., Sanchez M.* A comparison of the effects of 0.005 % latanoprost and fixed combination dorzolamide/timolol on retrobulbar haemodynamics in previously untreated glaucoma patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22 (1): 67–73. doi:1185/030079906X80215
 49. *Martinez A., Sanchez M.* Effects of dorzolamide 2% added to timolol maleate 0.5% on intraocular pressure, retrobulbar blood flow, and progression of visual field damage in patients with primary open-angle glaucoma: a single-centre, 4-year, open-label study. *Clin. Ther.* 2008; 30 (6): 1120–34. doi:10.1016 / j. clinthera. 2008. 06. 006
 50. *Avunduk A.M., Sari A., Akyol N. et al.* The 1-month effects of topical betaxolol, dorzolamide and apraclonidine on ocular blood flow velocities in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica*. 2001; 215 (5): 361–65. doi:10.1159/000050886
 51. *Galassi F., Sodi A., Renieri G., et al.* Effects of timolol and dorzolamide on retrobulbar haemodynamics in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica*. 2002; 216 (2): 123–28. doi:10.1159/000048311
 52. *Janulovicene I., Harris A., Kagemann L., et al.* A comparison of the effects of dorzolamide/timolol fixed combination versus letterpress in intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in primary open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol. Scandinavica*. 2004; 82 (6): 730–37. doi:10.1111/j.1600-0420.2004.00358.x
 53. *Fuchsjaeger-Mayrl G., Wally B., Rainer G., et al.* Effect of dorzolamide and timolol on ocular blood flow in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Br. J. Ophthalmol.* 2005; 89 (10): 1293–7. doi:10.1136 / bjo. 2005. 067637
 54. *Kaup M., Plange N., Niegel M., et al.* Effects of brinzolamide on ocular haemodynamics in healthy volunteers. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88: 257–62.
 55. *Siesky B., Harris A., Cantor L., et al.* A comparative study of the effects of brinzolamide and dorzolamide on retinal oxygen saturation and ocular microcirculation in patients with primary open-angle glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2008; 92 (4): 500–4.
 56. *Kadam R.S., Jadhav G., Ogidigben M., Kompella U.B.* Ocular pharmacokinetics of dorzolamide and brinzolamide after single and multiple topical dosing: implications for effects on ocular blood flow *Drug. Metab. Dispos.* 2011; 39 (9): 1529–37. doi: 10.1124/dmd.111.040055
 57. *Vogel A., Beck S., Schwenn O., et al.* Reproducibility of measurement of ocular pulse amplitude and intraocular pressure using SmartLens. *Ophthalmologe*. 2001; 98 (10): 944–9. doi:10.1007/s003470170041
 58. *Josefsson A., Sigurdsson S.B., Bang K., Eysteinnsson T.* Dorzolamide induces vasodilatation in isolated pre-contracted bovine retinal arteries. *Exp. Eye Res.* 2004 Feb; 78 (2): 215–21. doi: 10.1016/j.exer.2003.11.010
 59. *Galose M., Elsaied H., Macky T., Fouad P.H.* Brinzolamide/timolol versus dorzolamide/timolol fixed combinations: A hospital-based, prospective, randomized study. *Indian J Ophthalmol.* 2016; 64(2): 127–31. doi:10.4103/0301-4738.179718
 60. *Manni G., Denis P., Chew P., et al.* 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. *Journal of glaucoma*. 2009; 18 (4): 293–300. doi:10.1097/IJG.0b013e3181818f434
 61. *Pajic B., Pajic-Eggspuehler B., Hafliger I.O.* Comparison of the effects of dorzolamide/timolol and latanoprost/timolol fixed combinations upon intraocular pressure and progression of visual field damage in primary open-angle glaucoma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26 (9): 2213–19. doi:10.1185/03007995.2010.508702
 62. *Martinez A., Sanchez M.* Predictive value of color Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2005; 83(6): 716–23. doi:10.1111/j.1600-0420.2005.00567.x
 63. *Ловначев Д.Н., Киселева Т.Н., Рамазанова К.А.* Опыт применения аналога простагландина препарата Глаупрост 0,005 % при лечении первичной

открытоугольной глаукомы. Возможности его комбинации с другими препаратами. Российский офтальмологический журнал. 2012; 5 (1): 42–5. [Loypache D.N., Kiseleva T.N., Ramazanova K.A. The use of Glauprost 0,005%, a prostaglandin analogue, in the treatment of patients with primary open angle glaucoma and its potentials for combined therapy. Russian ophthalmological journal. 2012; 5 (1): 42–5 (in Russian)].

64. Киселева О.А., Иомдина Е.Н., Бессмертный А.М. и др. Оценка влияния аналогов простагландина и комбинации ингибитора карбоангидразы с β -блокатором

на глазной кровотоке у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Вестник офтальмологии. 2019; 135 (4): 70–7. [Kiseleva O.A., Iomdina E.N., Bessmertny A.M., et al. Evaluation of the effect of prostaglandin analogues and a carbonic anhydrase inhibitor/ β -blocker combination on the ocular blood flow in patients with primary open-angle glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 2019; 135 (4): 70–7 (in Russian)]. doi:10.17116/oftalma201913504170

Вклад авторов в работу: Т.Н. Малишевская — разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, написание статьи; Т.Н. Киселева — научное редактирование, финальная подготовка статьи к публикации; А.С. Власова — сбор и обработка данных литературы, написание статьи; Е.К. Елисеева — анализ данных литературы, редактирование статьи.

Author's contribution: T.N. Malishevskaya — design and concept of the study, clinical examinations, writing the article; T.N. Kiseleva — editing and final preparation of the article, A.S. Vlasova — literary data collection and processing, writing the article, E.K. Eliseeva — literary data analysis, article editing.

Поступила: 18.02.2021. Переработана: 28.02.2021. Принята к печати: 02.03.2021
Originally received: 18.02.2021. Final revision: 28.02.2021. Accepted: 02.03.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Татьяна Николаевна Малишевская — д-р мед. наук, заведующая отделением аналитической работы

Татьяна Николаевна Киселева — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований

Елена Константиновна Елисеева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований

АНЧОО дополнительного профессионального образования «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования», ул. Прокопия Артамонова, д. 5/11, Тюмень, 625051, Россия

Анастасия Сергеевна Власова — ассистент кафедры офтальмологии

Для контактов: Елена Константиновна Елисеева,
eliseevaek@ya.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Tatiana N. Malishevskaya — Dr. of Med. Sci., head of the department of analytics, <https://orcid.org/0000-0003-3679-8619>

Tatiana N. Kiseleva — Dr. of Med. Sci., professor, head of ultrasound diagnostic department, <https://orcid.org/0000-0002-9185-6407>

Elena K. Eliseeva — Cand. of Med. Sci., researcher of ultrasound diagnostic department, <https://orcid.org/0000-0002-8099-592X>

West Siberian Institute of postgraduate medical education, 5/11, Prokopija Artamonova St., Tyumen, 625051, Russia

Anastasia S. Vlasova — assistant professor, chair of ophthalmology and optometry, <https://orcid.org/0000-0002-6835-3393>

Contact information: Elena K. Eliseeva,
eliseevaek@ya.ru