

## ИНГИБИТОРЫ КАРБОНАГИДРАЗЫ В ТЕРАПИИ ГЛАУКОМЫ

В. В. Страхов<sup>1</sup>, М. К. Корсаков<sup>2</sup> ✉, В. Н. Федоров<sup>1,2</sup>, В. П. Вдовиченко<sup>3</sup>, А. А. Шетнев<sup>2</sup>, А. А. Попова<sup>2</sup>, Н. Н. Вольхин<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия<sup>2</sup>Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, Ярославль, Россия<sup>3</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты. Ее ведущий симптом и важнейшее начальное звено патогенеза заболевания — повышение внутриглазного давления (ВГД), а его снижение — это базисное понятие в терапии глаукомы. Медикаментозная терапия в настоящее время является наиболее распространенным начальным вмешательством для снижения ВГД. Основной группой фармакотерапевтических средств являются аналоги простагландинов, поскольку они наиболее эффективны и хорошо переносятся. В качестве их альтернативы выбираются бета-адреноблокаторы. Ко второму ряду средств для лечения глаукомы относятся ингибиторы карбоангидразы для системного (ацетазоламид и метазоламид) и местного (дорзоламид и бринзоламид) применения. Системные ингибиторы карбоангидразы, с одной стороны, более активны, чем несистемные препараты, а с другой — обладают многочисленными и небезопасными для человека побочными эффектами. Вследствие этого наиболее часто в терапии глаукомы используются препараты для местного применения, которые, при необходимости, комбинируются с бета-адреноблокаторами или альфа-адреномиметиками.

**Ключевые слова:** глаукома, внутриглазное давление, ингибиторы карбоангидразы

**Вклад авторов:** В. В. Страхов — разработка концепции и дизайна, редактирование статьи; М. К. Корсаков — ответственность за надлежащее изложение вопросов, связанное с достоверностью данных и целостностью всех частей; В. Н. Федоров — разработка концепции и дизайна, редактирование статьи, ответственность за надлежащее изложение вопросов, связанное с достоверностью данных и целостностью всех частей; В. П. Вдовиченко — сбор, анализ и интерпретация материала, первичное написание; А. А. Шетнев — написание, языковое оформление текста, соответствие научной терминологии; А. А. Попова — оформление списка литературы по порядку упоминания источников в тексте; Н. Н. Вольхин — соблюдение требований оформления статьи для публикации.

✉ **Для корреспонденции:** Михаил Константинович Корсаков  
ул. Технопарковая, д. 11/2, г. Ярославль, 150030, Россия; mkkors@mail.ru

**Статья поступила:** 16.01.2023 **Статья принята к печати:** 21.02.2023 **Опубликована онлайн:** 30.03.2023

**DOI:** 10.24075/medet.2023.001

## CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF GLAUCOMA

Strakhov VV<sup>1</sup>, Korsakov MK<sup>2</sup> ✉, Fedorov VN<sup>1,2</sup>, Vdovichenko VP<sup>3</sup>, Shetnev AA<sup>2</sup>, Popova AA<sup>2</sup>, Volkhin NN<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia<sup>2</sup>Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia<sup>3</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness. Its leading symptom and the most important initial link of the disease pathogenesis is represented by an increase of intraocular pressure (IOP). Decrease of IOP is a basic notion in the therapy of glaucoma. Drug-induced therapy is currently the most widely spread initial intervention to decrease IOP. Prostaglandin analogues are referred to the basic group of pharmacotherapeutic agents, because they are the most effective and well tolerated. Beta-blocking agents are selected as an alternative. Other medicinal products to treat glaucoma include inhibitors of carbonic anhydrase for systemic (acetazolamide and methazolamide) and local (dorzolamide and brinzolamide) use. Systemic inhibitors of carbonic anhydrase are, on the one hand, more active than non-systemic medicinal preparations, and, on the other hand, have numerous side effects which are not safe for humans. Thus, medicinal preparations for local use are most frequently applied in the therapy of glaucoma. If necessary, they are combined with beta-blocking agents or alpha-adrenergic agonists.

**Keywords:** glaucoma, intraocular pressure, carbonic anhydrase inhibitors

**Author contribution:** Strakhov VV — concept and design development, article editing; Korsakov MK — responsibility for proper presentation of issues related to data validity and integrity of all parts; Fedorov VN — concept and design development, article editing, responsibility for proper presentation of issues related to data validity and integrity of all parts; Vdovichenko VP — data collection, analysis and interpretation, primary writing; Shetnev AA — writing, language design of the text, compliance with scientific terms; Popova AA — drawing up the list of references by the order of references in the text; Volkhin NN — compliance with requirements to design of the article intended for publication.

✉ **Correspondence should be addressed:** Mikhail K. Korsakov  
ul. Technoparkovaya, 11/2, Yaroslavl, 150030, Russia; mkkors@mail.ru

**Received:** 16.01.2023 **Accepted:** 21.02.2023 **Published online:** 30.03.2023

**DOI:** 10.24075/medet.2023.001

Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты [1] и объединяет большую группу заболеваний глаза (около 60), имеющих следующие особенности: внутриглазное давление (ВГД) постоянно или периодически превышает толерантный (индивидуально переносимый) уровень; развивается характерное поражение головки зрительного нерва и ганглионарных клеток сетчатки (глаукомная

оптическая нейропатия — ГОН); возникают характерные для глаукомы нарушения зрительных функций.

По данным Всемирной организации здравоохранения, число глаукомных больных в мире колеблется от 60,5 до 105 млн. человек, при этом прогнозируется увеличение числа заболевших еще на 10 млн. в течение ближайших 10 лет. В России выявлено более 1 млн.

пациентов с глаукомой, однако предполагается, что истинное число заболевших вдвое больше [Клинические рекомендации — Глаукома первичная открытоугольная — 2020 (16.02.2021) — Утверждены Минздравом РФ — литер: 22, 98].

Ведущий симптом глаукомы и важнейшее начальное звено патогенеза заболевания — повышение внутриглазного давления (ВГД). В последнее время все большее распространение получает понятие «толерантное ВГД». Под этим термином понимают диапазон ВГД, безопасный для конкретного человека. Тolerантное ВГД не только подвержено индивидуальным колебаниям, но также изменяется в течение жизни и под влиянием некоторых общих и глазных заболеваний. В связи с этим индивидуальная величина толерантного давления может быть существенно ниже верхней границы статистически нормального ВГД.

Снижение внутриглазного давления (ВГД) — это базисное понятие в терапии глаукомы. При открытоугольной форме заболевания — это основа терапии, при закрытоугольной — часть комплексного лечения, предусматривающего оперативное вмешательство [2–4].

Медикаментозная терапия в настоящее время является наиболее распространенным начальным вмешательством для снижения ВГД [2–4]. Основной группой фармакотерапевтических средств являются аналоги простагландинов, поскольку они наиболее эффективны (снижение ВГД на 25–33%) и хорошо переносятся, и их нужно закапывать в глаз только один раз в день [2, 3, 5–8]. В качестве альтернативы (при непереносимости или иных препятствиях для назначения препаратов простагландинов) выбираются офтальмологические формы бета-адреноблокаторов [2, 3, 8, 9]. Они обеспечивают снижение ВГД на 20–25% [2]. Ко второму ряду средств для лечения глаукомы относятся ингибиторы карбоангидразы для системного (пероральные) и местного применения (снижают ВГД на 20–30%), а также альфа2-адренергические агонисты, парасимпатомиметики, ингибиторы ро-киназы [2, 3, 10, 11].

Офтальмологические препараты ингибиторов карбоангидразы представлены дорзолаамидом (2% глазные капли, а также комбинированный препарат с 0,5% тимололом) и бринзолаамидом (1% глазная суспензия, а также комбинированный препарат с 0,2% бримонидином) [4]. Эти препараты снижают ВГД на 15–20% [2]. Пероральные (системные) ингибиторы карбоангидразы более активны и представлены ацетазолаамидом (таблетки по 125 и 250 мг; таблетки пролонгированного действия по 500 мг) и метазолаамидом (таблетки по 25 и 50 мг). Ацетазолаамид применяют также и при остром приступе глаукомы [4].

В настоящее время выделяют два поколения препаратов из группы ингибиторов карбоангидразы. К ингибиторам карбоангидразы I поколения относят ацетазолаамид и метазолаамид, а ко второму поколению — несистемные дорзолаамид и бринзолаамид.

Сравнительная эффективность и переносимость ингибиторов карбоангидразы I и II поколений при глаукоме рассмотрена в ряде исследований [12–14].

Рассматривая вопрос эффективности препаратов, следует отметить более активное влияние ацетазолааида на контроль ВГД, чем у дорзолааида. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 40 человек в

двух академических центрах [12] ацетазолаамид снизил ВГД в среднем на 19% ( $P < 0,001$ ), а дорзолаамид — на 13% ( $P < 0,001$ ). Этот результат был подтвержден в двойном слепом, рандомизированном, многоцентровом, параллельном групповом исследовании, с участием 215 пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией. Дорзолаамид (2% раствор три раза в день) или ацетазолаамид (250 мг 4 раза в день) добавляли в течение 12 недель к 0,5% офтальмологическому гелю тимолола малеата [13]. Контроль ВГД был статистически лучше (при  $P = 0,009$ ) в группе ацетазолааида ( $0,1 \pm 0,42$  мм рт. ст.), чем дорзолааида ( $1,9 \pm 0,43$  мм рт. ст.).

В ходе более раннего исследования у 105 пациентов, где ацетазолаамид и дорзолаамид тоже рандомизированно добавлялись в течение 12 недель при лечении глаукомы к тимололу [14], были получены схожие результаты: среднее ВГД было немного ниже (примерно на 1 мм рт. ст.) при приеме ацетазолааида снижалось примерно на 1 мм рт. ст. более активно, чем на фоне применения дорзолааида [14].

Также ацетазолаамид более активно по сравнению с дорзолаамидом уменьшает образование внутриглазной жидкости: на 30% первый и 17% второй соответственно. Разница между действием ацетазолааида и дорзолааида была статистически значимой ( $P < 0,001$ ). Когда к дорзолаамиду добавляли ацетазолаамид, образование внутриглазной жидкости дополнительно снижалось на 16% ( $P < 0,001$ ). Когда к ацетазолаамиду добавляли дорзолаамид, дополнительного снижения тока не наблюдалось ( $P = 0,73$ ) [12]. Однако во всех трех исследованиях дорзолаамид показал достоверно лучшую переносимость пациентами, чем ацетазолаамид [13, 14].

Ацетазолаамид имел статистически большее количество системных нежелательных явлений, чем дорзолаамид (дорзолаамид 26%, ацетазолаамид 53%,  $p < 0,001$ ) и случаев прекращения лечения из-за побочных эффектов (дорзолаамид 2–8%, ацетазолаамид 24–25%,  $p = 0,007$ ) [13, 14]. Причем распространенность системных побочных реакций в группе дорзолааида снизилась на 50% к 12 неделе, но осталась неизменной в группе ацетазолааида ( $p < 0,001$ ) [14]. Данные исследования показали более высокую частоту побочных явлений ингибитора карбоангидразы I поколения ацетазолааида и более частое прекращение его приема пациентами по сравнению с дорзолаамидом [13, 14].

Таким образом, с точки зрения безопасности для человека препараты II поколения имеют явные преимущества в клинике, так как в значительно меньшей степени вызывают побочные эффекты [4]. Обычные побочные эффекты системных ингибиторов карбоангидразы включают в себя парестезии (стопы, кисти), дискомфорт в желудке, гипокалиемию, почечные камни, аллергические реакции. У ацетазолааида дискомфорт в желудке и парестезии встречаются чаще, чем у метазолааида [4]. У ацетазолааида зарегистрированы и очень редкие, но иногда тяжелые, побочные эффекты: острая почечная недостаточность, паралитический илеус, тромбоцитопения, близорукость в высокогорье, синдром Стивена–Джонсона [15–19]. При применении дорзолааида (чаще) и бринзолааида (реже) возможно жжение и пощипывание в глазу и системный побочный эффект — металлический вкус во рту [4].

К настоящему времени сложилась практика терапевтического применения ингибиторов карбоангидразы II поколения для повышения эффективности препаратов простагландинов или бета-адреноблокаторов. Кроме

ингибиторов карбоангидразы II для этой цели достаточно часто используются  $\alpha_2$ -адреномиметики.

Обширный метаанализ (26 испытаний с участием 5583 пациентов) был проведен для оценки эффективности и безопасности бринзоламида и дорзоламида в качестве дополнения к аналогам простагландина или бета-адреноблокаторам при лечении пациентов с глаукомой или глазной гипертензией, которые не могут адекватно контролировать ВГД при монотерапии [20]. Было показано, что бринзоламид и тимолол существенно не различались по снижению ВГД в качестве дополнения к простагландинам, а при сравнении с дорзоламидом была выявлена равная эффективность приема.

По сравнению с бримонидином (два раза в день), бринзоламид вызывал более значительное снижение ВГД в утренние часы ( $P < 0,0001$ ), но не в остальное время суток, когда его эффективность была аналогична бримонидину (два раза в день). Когда бримонидин применялся трижды в день, то давал больший эффект, чем трехкратный прием бринзоламида ( $P = 0,02$ ). Исследование показало, что бринзоламид, дорзоламид и тимолол в целом одинаково безопасны и не вызывают серьезных побочных эффектов.

Был сделан вывод, что бринзоламид в качестве дополнения к простагландинам или бета-адреноблокаторам эффективно снижал ВГД у пациентов с рефрактерной глаукомой или глазной гипертензией, не вызывая при этом существенных побочных реакций [20].

В двух исследованиях сравнивалась эффективность дополнительной терапии  $\alpha_2$ -адреномиметиком или ингибитором карбоангидразы II в сочетании с препаратами простагландинов [21].

В двойном слепом трехмесячном рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании с параллельными группами принимали участие 163 пациента с первичной открытоугольной глаукомой, эксфолиативной глаукомой или глазной гипертензией с ВГД, получающие травопрост 0,004%. Пациенты были рандомизированы для получения дополнительной терапии бримонидином 0,15% два раза в день ( $N = 79$ ) или бринзоламидом 1% два раза в день ( $N = 84$ ). Через три месяца комбинированной терапии в группе травопрост+бримонидин среднее дневное ВГД достоверно снизилось с  $21,7 \pm 0,33$  мм рт. ст. до  $19,6 \pm 0,41$  мм рт. ст., в группе травопрост + бринзоламид — с  $21,1 \pm 0,29$  мм рт. ст. до  $18,4 \pm 0,33$  мм рт. ст. Снижение ВГД в обеих группах носило достоверный характер. Причем достоверной была и межгрупповая разница в пользу бринзоламида ( $P = 0,035$ ).

Авторы делают вывод, что комбинация травопроста и бринзоламида была терапевтически более эффективной в отношении снижения ВГД, чем комбинация травопроста и бримонидина [21].

Слепое одноцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование с параллельными группами при участии 120 пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией было посвящено сравнительной эффективности бримонидина, дорзоламида и бринзоламида в снижении ВГД при использовании в качестве дополнительной терапии к аналогу простагландина [22].

Из препаратов простагландина использовались биматопрост, латанопрост или травопрост, назначаемые один раз в день. Пациенты были рандомизированы только в случае назначения дополнительной терапии:

0,15% бримонидина тартрата ( $n = 41$ ), 2% дорзоламида гидрохлорида ( $n = 40$ ) или 1% бринзоламида ( $n = 39$ ), которые назначались в течение 4 месяцев трижды в день.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среднее значение ВГД в каждый час на исходном уровне после лечения простагландинами было сопоставимо во всех группах лечения. После начала дополнительной терапии среднее ВГД было достоверно снижено во всех исследуемых группах пациентов, однако в данном исследовании среднее изменение от исходного уровня ВГД было больше в группе бримонидина, чем в группе дорзоламида или группе бринзоламида ( $P < 0,001$ ). Эффективность дорзоламида и бринзоламида была практически схожа [22].

В том случае, когда сравнивалось влияние на ВГД бринзоламида и тимолола на терапевтическую эффективность латанопроста (проспективное рандомизированное исследование с участием 32 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, глаукомой нормального давления или с глазной гипертензией), через 12 недель и бринзоламид, и тимолол равно эффективно снижали ВГД в среднем на 2,0 мм рт. ст. ( $P < 0,01$ ). Безопасность препаратов для пациентов также была сходной [23].

В другом проспективном открытом и перекрестном клиническом исследовании (26 пациентов с глаукомой или глазной гипертензией) длительностью 8 недель также было получено достоверное усиление терапевтической эффективности латанопроста дополнительным приемом 1% бринзоламида (3 раза в день) либо 0,5% гелеобразующего раствора тимолола (1 раз каждое утро). Однако только дополнительное лечение бринзоламидом значимо снижало ВГД в течение ночного периода [24].

Одним из направлений использования ингибиторов карбоангидразы II поколения является их применение вместе с  $\beta$ -адреноблокаторами и чаще всего с тимололом. В данном случае указывается на равную терапевтическую эффективность бринзоламида и дорзоламида [25]. Причем бринзоламид 1% был одинаково эффективен в режимах назначения дважды и трижды в день, давая среднесуточное снижение ВГД, по сравнению с исходным уровнем, в диапазоне 13,2–21,8% [25]. Таким образом, при дозировке дважды в день он является одним из наименее дорогостоящих дополнений к терапии бета-блокаторами при глаукоме и обычно связан с меньшими прямыми медицинскими затратами, чем дорзоламид [25].

Еще одно исследование касается сравнительной стоимости лечения бринзоламидом и дорзоламидом во Франции, Италии, Португалии и Испании у пациентов с глазной гипертензией или первичной открытоугольной глаукомой [26]. Были получены следующие результаты: в качестве монотерапии бринзоламид два раза или три раза в день оказался столь же эффективным, как дорзоламид три раза в день. Бринзоламид два раза в день плюс тимолол был также эффективен, как комбинация дорзоламида и тимолола два раза в день. А прямые медицинские расходы для пациентов, получавших бринзоламид, были ниже по отношению к пациентам, получавшим дорзоламид. Авторами был сделан вывод, что бринзоламид является более экономичной альтернативой дорзоламиду [26].

В ходе 12-месячного двойного слепого рандомизированного мультицентрового с параллельными группами исследования (34 учреждения и 523 пациента с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией) проводилось сравнение по профилю безопасности и эффективности 2% раствора дорзоламида (трехкратном применении в сутки) с 0,5% малеатом тимолола и 0,5% гидрохлоридом бетаксолола, вводимых два раза в день [27]. Также оценивали эффект от добавления дорзоламида к схеме лечения пациентов с неадекватной глазной гипотензивной эффективностью от этих двух бета-адреноблокаторов, а также эффект от добавления тимолола к схеме лечения пациентов, получавших дорзоламид.

В ходе исследования были получены следующие результаты: через год средний процент снижения ВГД от 2% дорзоламида, 0,5% тимолола и 0,5% бетаксолола составлял примерно 23%, 25% и 21% соответственно. Авторы сделали вывод, что эффективность в снижении ВГД в течение курса лечения до года при назначении 2% дорзоламида три раза в день, сравнима с эффективностью 0,5% бетаксолола, принимаемого два раза в день [27].

Рандомизированное открытое исследование с двумя параллельными группами было проведено в пяти центрах в Греции с целью сравнения снижения ВГД при добавлении дорзоламида к тимололу [28]. В исследование было включено 148 пациентов с неадекватно контролируемой открытоугольной или псевдоэкссфолиативной глаукомой или глазной гипертензией, в результате был показан аддитивный эффект снижения суточного ВГД от дорзоламида у пациентов, получавших тимолол. Через три месяца наблюдалось снижение суточного ВГД на 20% для группы дорзоламид плюс тимолол. Оценка по методу наименьших квадратов среднего суточного снижения внутриглазного давления через три месяца составила  $-4,44$  мм рт. ст. ( $P < 0,001$ ) [28].

Аналогичные результаты были получены в исследовании с участием 17 пациентов — тимолол плюс дорзоламид два раза в день. После трех месяцев лечения снижение ВГД наблюдалось на 15,6% [29].

Проводилось ретроспективное изучение влияния дорзоламида и бринзоламида на зрительную функцию (в первую очередь на поле зрения) при открытоугольной глаукоме и глазной гипертензии [30]. Исследование European Glaucoma Prevention Study, в котором дорзоламид сравнивался с плацебо, не выявило значительного защитного эффекта препарата в отношении возникновения глаукомы у пациентов с глазной гипертензией. В двух других долгосрочных исследованиях сообщалось о превосходстве добавления дорзоламида над монотерапией тимололом и превосходстве комбинации дорзоламида и тимолола над бринзоламидом и тимололом с точки зрения улучшения глазного кровотока (ретробульбарная цветная доплерография — параметры CDI), а также с точки зрения сохранения поля зрения у больных глаукомой давностью от 4 до 5 лет [30].

Для лечения открытоугольной глаукомы в последние годы важную роль приобрели фиксированные комбинации различных веществ, снижающих ВГД. Использование фиксированных комбинаций снижает количество ежедневных инстилляций, что повышает комплаентность лечения и при этом снижает воздействие консервантов на глаз [31]. Все имеющиеся публикации, касающиеся фиксированных комбинаций дорзоламида или бринзоламида (обычно они представлены на

фармацевтическом рынке препаратами в комбинации с бета-адреноблокатором тимололом), можно условно разбить на следующие категории: 1) исследования эффективности и побочных эффектов фиксированной комбинации в сравнении с монотерапией отдельными компонентами; 2) сравнение эффективности и побочных эффектов комбинации дорзоламид+тимолол и комбинации бринзоламид+тимолол; 3) сравнение комбинации дорзоламид+тимолол с представителями других групп (бримонидин+тимолол или латанопрост).

Совершенно предсказуемо комбинации дорзоламид/тимолол и бримонидин/тимолол были эффективнее, чем монотерапия отдельными компонентами этих комбинаций [32–37]. При этом эффективность в снижении ВГД обеих комбинаций была одинакова [31, 38]. Переносимость комбинации тимолола с бринзоламидом была лучше, чем с дорзоламидом из-за меньшего раздражающего действия на глаз бринзоламида [31, 38].

Эффективность и переносимость пациентами комбинаций дорзоламид/тимолол и бримонидин/тимолол примерно одинаковы, что косвенно свидетельствует о практически равной клинической эффективности ингибиторов карбоангидразы и альфа2-адренергических агонистов [39]. Эффективность в снижении ВГД комбинации дорзоламид/тимолол была, в целом, эквивалентна монотерапии латанопростом [40], но при этом латанопрост лучше переносился пациентами. Это исследование подтверждает обоснованность клинических рекомендаций, рекомендующих при глаукоме препараты простагландинов в качестве препаратов выбора [2, 3]. Обращено внимание также на фармацевтические особенности комбинаций — сравнивались фиксированные комбинации дорзоламид/тимолол с консервантом (DTFC) и DTFC без консервантов (PF) [41]. Обнаружено, что PF DTFC эквивалентна по эффективности DTFC и за счет улучшения переносимости и приверженности имеет преимущества у пациентов с глаукомой, страдающих заболеванием глазной поверхности [41].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы карбоангидразы при лечении глаукомы отличаются достаточно высокой клинической эффективностью в снижении ВГД и (особенно, ИКА II поколения — бринзоламид и дорзоламид) малым риском серьезных побочных эффектов. Они являются альтернативными средствами при невозможности применения препаратов выбора — офтальмологических препаратов группы простагландинов или бета-адреноблокаторов. При недостаточной эффективности монотерапии глаукомы бета-адреноблокаторами рационально применение фиксированных комбинаций бринзоламида или дорзоламида с тимололом. Бринзоламид, при этом, предпочтительнее дорзоламида из-за меньшего риска раздражающего действия на глаз и фармакоэкономических преимуществ.

Работа подготовлена в рамках государственного задания Министерства просвещения РФ на НИР «Разработка инновационного лекарственного средства для лечения открытоугольной глаукомы путем селективного ингибирования карбоангидразы II» (073–00109–22–02).

Работа выполнена в содружестве с научным отделом института фармации Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль.

## Литература

1. Tham YC, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121: 2081–2090.
2. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern 2020 (American Academy of Ophthalmology). Available from URL: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/primary-open-angle-glaucoma-ppp>
3. NICE guideline [NG81] Published: 01 November 2017. Available from URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng81/chapter/Recommendations#treatment>
4. Brunton L Laurence. Goodmann & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Laurence L. Bruce A Chabner, Randa Hilal-Dandan, Björn C Knollmann. 13th Ed, N. Y.: McGraw-Hill. 2018; 451, 1262 p.
5. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 1295–1304.
6. Whitson JT. Glaucoma: A review of adjunctive therapy and new management strategies. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8: 3237–3249.
7. McKinnon SJ, Goldberg LD, Peeples P, et al. Current management of glaucoma and the need for complete therapy. *Am J Manag Care*. 2008;14: 20–27.
8. Li T, Lindsley K, Rouse B, et al. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: A systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016; 123: 129–140.
9. Boland MV, Ervin AM, Friedman DS, et al. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 271–279.
10. van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2005; 112: 1177–1185.
11. Cheng JW, Cai JP, Wei RL. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology*. 2009; 116: 1243–1249.
12. Maus TL, Larsson LI, McLaren JW, Brubaker RF. Comparison of dorzolamide and acetazolamide as suppressors of aqueous humor flow in humans. *Arch Ophthalmol*. 1997 Jan; 115 (1): 45–9.
13. Stewart W, Halper L, Johnson-Pratt L, Polis A, Hartenbaum D. Tolerability and efficacy of dorzolamide versus acetazolamide added to timolol. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2002 Jun; 18(3): 211–20.
14. Hutzelmann JE, Polis AB, Michael AJ, Adamsons IA. A comparison of the efficacy and tolerability of dorzolamide and acetazolamide as adjunctive therapy to timolol. Oral to Topical CAI Study Group. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998 Dec; 76(6): 717–22.
15. Epelde Gonzalo F, Llibre Bombardó J, Martínez Pérez J. Acetazolamide induced acute renal failure without evidence of renal obstruction. *An Med Interna*. 1998 Aug; 15 (8): 451.
16. Kodjikian L, Durand B, Burillon C, Rouberol F, Grange JD, Renaudier P. Acetazolamide-induced thrombocytopenia. *Arch Ophthalmol*. 2004 Oct; 122 (10): 1543–4.
17. Szawarski P, Hall-Thompson B. Acetazolamide-induced myopia at altitude. *Wilderness Environ Med*. 2009 Fall; 20 (3): 300–1.
18. Batke M, Cappell MS. Adynamic ileus and acute colonic pseudo-obstruction. *Med Clin North Am*. 2008 May; 92 (3): 649–70.
19. Her Y, Kil MS, Park JH, Kim CW, Kim SS. Stevens-Johnson syndrome induced by acetazolamide. *J Dermatol*. 2011 Mar; 38 (3): 272–5.
20. Yuanzhi Liu, Junyi Zhao, Xiaoyan Zhong, Qiming Wei, Yilan Huang. 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 Jun 25; 10: 679.
21. Feldman RM, Tanna AP, Gross RL, Chuang AZ, Baker L, Reynolds A, Prager TC, Additivity Study Group. Comparison of the ocular hypotensive efficacy of adjunctive brimonidine 0.15% or brinzolamide 1% in combination with travoprost 0.004%. *Ophthalmology*. 2007 Jul; 114 (7): 1248–54.
22. Bournias T, Lai J. Brimonidine tartrate 0.15%, dorzolamide hydrochloride 2%, and brinzolamide 1% compared as adjunctive therapy to prostaglandin analogs// *Ophthalmology*. 2009 Sep; 116 (9): 1719–24.
23. Katsuya Miura, Kunio Ito, Chikahiro Okawa, Kota Sugimoto, Koichi Matsunaga, Yukitaka Uji. Comparison of ocular hypotensive effect and safety of brinzolamide and timolol added to latanoprost. *J Glaucoma*. Apr-May 2008; 17 (3): 233–7.
24. Liu JH, Medeiros FA, Slight JR, Weinreb RN. Comparing diurnal and nocturnal effects of brinzolamide and timolol on intraocular pressure in patients receiving latanoprost monotherapy. *Ophthalmology*. 2009 Mar; 116 (3): 449–54.
25. Cvetkovic R, Perry C. Brinzolamide: a review of its use in the management of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*. 2003; 20 (12): 919–47.
26. Rouland JF, Le Pen C, Gouveia Pinto C, Berto P, Berdeaux G. Cost-minimisation study of dorzolamide versus brinzolamide in the treatment of ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: in four European countries. *Pharmacoeconomics*. 2003; 21 (3): 201–13.
27. Strahman E, Tipping R, Vogel R. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol, and betaxolol. International Dorzolamide Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1995 Aug; 113(8): 1009–16.
28. Petounis A, Mylopoulos N, Kandarakis A, Andreanos D, Dimitrakoulias N. Comparison of the additive intraocular pressure-lowering effect of latanoprost and dorzolamide when added to timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a randomized, open-label, multicenter study in Greece. *J Glaucoma*. 2001 Aug; 10 (4): 316–24.
29. Polo V, Larrosa JM, Gomez ML, Pablo L, Honrubia FM. Latanoprost versus combined therapy with timolol plus dorzolamide: IOP-lowering effect in open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001 Feb; 79 (1): 6–9.
30. Gugleta K. Topical carbonic anhydrase inhibitors and visual function in glaucoma and ocular hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2010.
31. Holló G, Bozkurt B, Irkec M. Brinzolamide/timolol fixed combination: a new ocular suspension for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Aug; 10 (12): 2015–24.
32. Frampton JE, Perry CM. Topical dorzolamide 2%/timolol 0.5% ophthalmic solution: a review of its use in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*. 2006; 23 (12): 977–95.
33. Katz G, Dubiner H, Samples J, Vold S, Sall K. Three-month randomized trial of fixed-combination brinzolamide, 1%, and brimonidine, 0.2%. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Jun; 131 (6): 724–30.
34. Realini T, Nguyen QH, Katz G, Dubiner H. Fixed-combination brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% vs monotherapy with brinzolamide or brimonidine in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: results of a pooled analysis of two phase 3 studies. *Eye (Lond)*. 2013 Jul; 27 (7): 841–7.
35. Quang H, Nguyen, Matthew G. McMeney, Tony Realini, Jess T. Whitson, Stephen M. Goode. Phase 3 Randomized 3-Month Trial with an Ongoing 3-Month Safety Extension of Fixed-Combination Brinzolamide 1%/Brimonidine 0.2%. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013 Apr; 29 (3): 290–297.
36. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, Adamsons IA. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology*. 1999 Dec; 106 (12 Suppl): 10–6.
37. Ormrod D, McClellan K. Topical dorzolamide 2%/timolol 0.5%: a review of its use in the treatment of open-angle glaucoma. *Drugs Aging*. 2000 Dec; 17 (6): 477–96.
38. Manni G, Denis Ph, Chew P, Sharpe ED, Orengo-Nania S, Coote MA, Laganovska G, Volksone L, Zeyen T, Filatori I, James J, Aung T. 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*. Apr-May 2009; 18 (4): 293–300.

39. Hatanaka M, Grigera DE, Barbosa WL, Jordao M, Susanna R Jr. An eight-week, multicentric, randomized, interventional, open-label, phase 4, parallel comparison of the efficacy and tolerability of the fixed combination of timolol maleate 0.5%/brimonidine tartrate 0.2% versus fixed combination of timolol maleate 0.5%/dorzolamide 2% in patients with elevated intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2008 Dec; 17 (8): 674–9.
40. Remo Susanna Jr, Wang-Pui Sheu, Latin American Glaucoma Society. Comparison of latanoprost with fixed-combination dorzolamide and timolol in adult patients with elevated intraocular pressure: an eight-week, randomized, open-label, parallel-group, multicenter study in Latin America. *Clin Ther*. 2004 May; 26 (5): 755–68.
41. Konstas AG, Schmetterer L, Katsanos A, Hutnik CM, Holló G, Quaranta L, Teus M, Uusitalo H, Pfeiffer N, Katz G. Dorzolamide/Timolol Fixed Combination: Learning from the Past and Looking Toward the Future. *Adv Ther*. 2021 Jan; 38 (1): 24–51.

## References

1. Tham YC, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014, 121: 2081–2090.
2. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern 2020 (American Academy of Ophthalmology). Available from URL: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/primary-open-angle-glaucoma-ppp>
3. NICE guideline [NG81] Published: 01 November 2017. Available from URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng81/chapter/Recommendations#treatment>
4. Brunton L Laurence. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Laurence L. Bruce A Chabner, Randa Hilal-Dandan, Björn C Knollmann. 13th Ed, N. Y.: McGraw-Hill. 2018; 451, 1262 p.
5. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 1295–1304.
6. Whitson JT. Glaucoma: A review of adjunctive therapy and new management strategies. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8: 3237–3249.
7. McKinnon SJ, Goldberg LD, Peeples P, et al. Current management of glaucoma and the need for complete therapy. *Am J Manag Care*. 2008;14: 20–27.
8. Li T, Lindsley K, Rouse B, et al. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: A systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016; 123: 129–140.
9. Boland MV, Ervin AM, Friedman DS, et al. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 271–279.
10. van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2005; 112: 1177–1185.
11. Cheng JW, Cai JP, Wei RL. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology*. 2009; 116: 1243–1249.
12. Maus TL, Larsson LI, McLaren JW, Brubaker RF. Comparison of dorzolamide and acetazolamide as suppressors of aqueous humor flow in humans. *Arch Ophthalmol*. 1997 Jan; 115 (1): 45–9.
13. Stewart W, Halper L, Johnson-Pratt L, Polis A, Hartenbaum D. Tolerability and efficacy of dorzolamide versus acetazolamide added to timolol. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2002 Jun; 18(3): 211–20.
14. Hutzelmann JE, Polis AB, Michael AJ, Adamsons IA. A comparison of the efficacy and tolerability of dorzolamide and acetazolamide as adjunctive therapy to timolol. *Oral to Topical CAI Study Group*. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998 Dec; 76(6): 717–22.
15. Epelde Gonzalo F, Llibre Bombardó J, Martínez Pérez J. Acetazolamide induced acute renal failure without evidence of renal obstruction. *An Med Interna*. 1998 Aug; 15 (8): 451.
16. Kodjikian L, Durand B, Burillon C, Rouberol F, Grange JD, Renaudier P. Acetazolamide-induced thrombocytopenia. *Arch Ophthalmol*. 2004 Oct; 122 (10): 1543–4.
17. Szawarski P, Hall-Thompson B. Acetazolamide-induced myopia at altitude. *Wilderness Environ Med*. 2009 Fall; 20 (3): 300–1.
18. Batke M, Cappell MS. Adynamic ileus and acute colonic pseudo-obstruction. *Med Clin North Am*. 2008 May; 92 (3): 649–70.
19. Her Y, Kil MS, Park JH, Kim CW, Kim SS. Stevens-Johnson syndrome induced by acetazolamide. *J Dermatol*. 2011 Mar; 38 (3): 272–5.
20. Yuanzhi Liu, Junyi Zhao, Xiaoyan Zhong, Qiming Wei, Yilan Huang. 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 Jun 25; 10: 679.
21. Feldman RM, Tanna AP, Gross RL, Chuang AZ, Baker L, Reynolds A, Prager TC, Additivity Study Group. Comparison of the ocular hypotensive efficacy of adjunctive brimonidine 0.15% or brinzolamide 1% in combination with travoprost 0.004%. *Ophthalmology*. 2007 Jul; 114 (7): 1248–54.
22. Bournias T, Lai J. Brimonidine tartrate 0.15%, dorzolamide hydrochloride 2%, and brinzolamide 1% compared as adjunctive therapy to prostaglandin analogs// *Ophthalmology*. 2009 Sep; 116 (9): 1719–24.
23. Katsuya Miura, Kunio Ito, Chikahiro Okawa, Kota Sugimoto, Koichi Matsunaga, Yukitaka Uji. Comparison of ocular hypotensive effect and safety of brinzolamide and timolol added to latanoprost. *J Glaucoma*. Apr-May 2008; 17 (3): 233–7.
24. Liu JH, Medeiros FA, Slight JR, Weinreb RN. Comparing diurnal and nocturnal effects of brinzolamide and timolol on intraocular pressure in patients receiving latanoprost monotherapy. *Ophthalmology*. 2009 Mar; 116 (3): 449–54.
25. Cvetkovic R, Perry C. Brinzolamide: a review of its use in the management of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*. 2003; 20 (12): 919–47.
26. Rouland JF, Le Pen C, Gouveia Pinto C, Berto P, Berdeaux G. Cost-minimisation study of dorzolamide versus brinzolamide in the treatment of ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: in four European countries. *Pharmacoeconomics*. 2003; 21 (3): 201–13.
27. Strahlman E, Tipping R, Vogel R. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol, and betaxolol. *International Dorzolamide Study Group*. *Arch Ophthalmol*. 1995 Aug; 113(8): 1009–16.
28. Petounis A, Mylopoulos N, Kandarakis A, Andreanos D, Dimitrakoulis N. Comparison of the additive intraocular pressure-lowering effect of latanoprost and dorzolamide when added to timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a randomized, open-label, multicenter study in Greece. *J Glaucoma*. 2001 Aug; 10 (4): 316–24.
29. Polo V, Larrosa JM, Gomez ML, Pablo L, Honrubia FM. Latanoprost versus combined therapy with timolol plus dorzolamide: IOP-lowering effect in open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001 Feb; 79 (1): 6–9.
30. Gugleta K. Topical carbonic anhydrase inhibitors and visual function in glaucoma and ocular hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2010.
31. Holló G, Bozkurt B, Irkec M. Brinzolamide/timolol fixed combination: a new ocular suspension for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Aug; 10 (12): 2015–24.
32. Frampton JE, Perry CM. Topical dorzolamide 2%/timolol 0.5% ophthalmic solution: a review of its use in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*. 2006; 23 (12): 977–95.
33. Katz G, Dubiner H, Samples J, Vold S, Sall K. Three-month randomized trial of fixed-combination brinzolamide, 1%, and brimonidine, 0.2%. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Jun; 131 (6): 724–30.
34. Realini T, Nguyen QH, Katz G, Dubiner H. Fixed-combination brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% vs monotherapy with

- brinzolamide or brimonidine in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: results of a pooled analysis of two phase 3 studies. *Eye (Lond)*. 2013 Jul; 27 (7): 841–7.
35. Quang H, Nguyen, Matthew G, McMenemy, Tony Realini, Jess T, Whitson, Stephen M, Goode. Phase 3 Randomized 3-Month Trial with an Ongoing 3-Month Safety Extension of Fixed-Combination Brinzolamide 1%/Brimonidine 0.2%. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013 Apr; 29 (3): 290–297.
36. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, Adamsons IA. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology*. 1999 Dec; 106 (12 Suppl): 10–6.
37. Ormrod D, McClellan K. Topical dorzolamide 2%/timolol 0.5%: a review of its use in the treatment of open-angle glaucoma. *Drugs Aging*. 2000 Dec; 17 (6): 477–96.
38. Manni G, Denis Ph, Chew P, Sharpe ED, Orengo-Nania S, Coote MA, Laganovska G, Volkson L, Zeyen T, Filatori I, James J, Aung T. 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*. Apr-May 2009; 18 (4): 293–300.
39. Hatanaka M, Grigera DE, Barbosa WL, Jordao M, Susanna RJr. An eight-week, multicentric, randomized, interventional, open-label, phase 4, parallel comparison of the efficacy and tolerability of the fixed combination of timolol maleate 0.5%/brimonidine tartrate 0.2% versus fixed combination of timolol maleate 0.5%/dorzolamide 2% in patients with elevated intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2008 Dec; 17 (8): 674–9.
40. Remo Susanna Jr, Wang-Pui Sheu, Latin American Glaucoma Society. Comparison of latanoprost with fixed-combination dorzolamide and timolol in adult patients with elevated intraocular pressure: an eight-week, randomized, open-label, parallel-group, multicenter study in Latin America. *Clin Ther*. 2004 May; 26 (5): 755–68.
41. Konstas AG, Schmetterer L, Katsanos A, Hutnik CM, Holló G, Quaranta L, Teus M, Uusitalo H, Pfeiffer N, Katz G. Dorzolamide/Timolol Fixed Combination: Learning from the Past and Looking Toward the Future. *Adv Ther*. 2021 Jan; 38 (1): 24–51.