

# Фармакотерапия глаукомы с точки зрения доказательной медицины

© Федоров В. Н.<sup>1</sup>, Вдовиченко В. П.<sup>2</sup>, Корсаков М. К.<sup>3</sup>, Страхов В. В.<sup>1</sup>,  
Попова А. А.<sup>3</sup>, Хохлов А. Л.<sup>1</sup>, Сулейманов С. Ш.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

<sup>2</sup> — Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

<sup>3</sup> — Центр трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, Ярославль, Российская Федерация

<sup>4</sup> — Российско-японский медицинский центр САИКО, Хабаровск, Российская Федерация

**Аннотация.** Глаукома — заболевание, связанное с повышением внутриглазного давления (ВГД). Из фармакологических средств для лечения глаукомы различают препараты первой (наиболее эффективны и безопасны) и второй линии лечения. К первой линии лечения относятся аналоги простагландинов и бета-адреноблокаторы. Используемые в настоящее время аналоги простагландинов (латанопрост, биматопрост, тафлупрост и травопрост) являются аналогами PG F<sub>2α</sub>, осуществляющие своё действие через стимуляцию рецепторов FP. Их отличает оптимальное соотношение эффективности и риска побочного действия. Они удобны для пациента, т. к. для лечебного действия достаточно назначения 1 раз в день. Вследствие этого лечение глаукомы рационально начинать с одного из препаратов данной группы. С точки зрения фармакоэкономики наиболее доступным препаратом простагландинов является латанопрост, который в целом столь же эффективен, как и другие аналоги простагландинов. β-адреноблокаторы снижают продукцию ВГЖ, образование которой контролируется β<sub>1</sub>- и β<sub>2</sub>-адренорецепторами. Поэтому неселективные β-блокаторы (тимолол, левобунолол, метипранолол и картеолол) имеют фармакодинамическое преимущество перед селективными антагонистами β<sub>1</sub>-адренорецепторов (бетаксолол). Проведённые клинические исследования β-блокаторов показали, что, учитывая стоимость, эффективность и безопасность, тимолол оказался наиболее предпочтителен в терапии глаукомы. При наличии медицинских противопоказаний к применению препаратов первой линии или для усиления их эффективности используются α<sub>2</sub>-адреномиметики (апраклонидин и бримонидин), ингибиторы карбоангидразы (как правило, местного действия: дорзоламид и бринзоламид), M-холиномиметики (пилокарпин, карбахол и эхотиофат), а также ингибиторы Rho-киназы (рипасудил).

**Ключевые слова:** внутриглазное давление; глаукома открытоугольная; глаукома закрытоугольная; аналоги простагландинов; бета-адреноблокаторы; альфа-2 адреномиметики; ингибиторы карбоангидразы

**Для цитирования:** Федоров В. Н., Вдовиченко В. П., Корсаков М. К., Страхов В. В., Попова А. А., Хохлов А. Л., Сулейманов С. Ш. Фармакотерапия глаукомы с точки зрения доказательной медицины. *Качественная клиническая практика*. 2023;(3):44–54. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-44-54>

**Поступила:** 14 июня 2023 г. **Принята:** 22 июня 2023 г. **Опубликована:** 30 сентября 2023 г.

## Pharmacotherapy of glaucoma in terms of evidence-based medicine

© Vladimir N. Fedorov<sup>1</sup>, Vladimir P. Vdovichenko<sup>2</sup>, Michael K. Korsakov<sup>3</sup>, Vladimir V. Strakhov<sup>1</sup>, Anastasia A. Popova<sup>3</sup>,  
Alexander L. Khokhlov<sup>1</sup>, Salavat S. Suleymanov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> — FSBEI HE "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

<sup>2</sup> — Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>3</sup> — M.V. Dorogov Pharmaceutical Technology Transfer Center YSPU after K.D. Ushinsky, Yaroslavl, Russian Federation

<sup>4</sup> — Russian-Japanese Medical Center "SAIKO", Khabarovsk, Russian Federation

**Abstract.** Glaucoma is a disease associated with increased intraocular pressure (IOP). Of the pharmacological agents for treating glaucoma, there are drugs of the first (most effective and safe) and second-line treatment. First-line treatment includes prostaglandin analogs and beta-blockers. The currently used prostaglandin analogs (latanoprost, bimatoprost, tafluprost and travoprost) are PG F<sub>2α</sub> analogs that act through stimulation of FP receptors. They are distinguished by the optimal ratio of effectiveness and risk of side effects. They are convenient for the patient because for the therapeutic effect, it is enough to prescribe 1 time per day. As a result, it is rational to start the treatment of glaucoma with a drug in this group. In terms of pharmacoeconomics, the most affordable prostaglandin drug is latanoprost, which is generally as effective as other prostaglandin analogs. β-adrenergic blockers reduce the production of intraocular fluid, the formation of which is controlled by β<sub>1</sub>- and β<sub>2</sub>-adrenergic receptors. Therefore, non-selective β-blockers (timolol, levobunolol, metipranolol, and carteolol) have a pharmacodynamic advantage over selective β<sub>1</sub>-adrenergic antagonists (betaxolol). Conducted clinical studies of β-blockers have shown that given the cost, efficacy and safety, timolol was the most preferable treatment for glaucoma. In the presence of medical contraindications to the use of

first-line drugs or to enhance their effectiveness,  $\alpha_2$ -agonists (apraclonidine and brimonidine), carbonic anhydrase inhibitors (usually local action: dorzolamide and brinzolamide), M-cholinomimetics (pilocarpine, carbachol and echothiopate), and also Rho-kinase inhibitors (ripasudil)

**Keywords:** intraocular pressure; glaucoma open-angle; glaucoma closed-angle; prostaglandin analogs; beta-blockers; alpha-2 adrenomimetics; carbonic anhydrase inhibitors

**For citation:** Fedorov VN, Vdovichenko VP, Korsakov MK, Strakhov VV, Popova AA, Khokhlov AI, Suleymanov SS. Pharmacotherapy of glaucoma in terms of evidence-based medicine. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(3):44–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-44-54>

**Received:** June 14, 2023. **Accepted:** June 22, 2023. **Published:** September 30, 2023

## Введение / Introduction

Глаукома — заболевание, связанное с повышением внутриглазного давления (ВГД). Без лечения повышенное ВГД приводит к повреждению сетчатки и зрительного нерва с ограничением полей зрения и в конечном итоге к слепоте [1, 2]. Глобальная распространённость глаукомы среди населения в возрасте 40–80 лет составляет 3,54% [3]. В Российской Федерации официальная заболеваемость глаукомой составляет 0,91 на 1000 взрослого населения, что практически вдвое меньше предполагаемых расчётных показателей. Распространённость первичной инвалидности вследствие глаукомы составляет 0,35 на 1000 взрослого населения, причём у 80,9% больных диагностируется открытоугольная глаукома [1].

Различают два основных типа глаукомы: открытоугольная и закрытоугольная (или узкоугольная) [1, 2]. Закрытоугольная форма связана с неглубокой передней камерой, в которой расширенная радужка может перекрывать дренажный путь оттока под углом между роговицей и цилиарным телом [1]. Эта форма связана с резким и болезненным повышением ВГД, которое необходимо в экстренном порядке контролировать с помощью лекарств или предотвращать хирургическим удалением части радужки (иридэктомия) [1].

На долю открытоугольной глаукомы приходится от 72,3 до 96,1% всех форм глауком. Она является хроническим заболеванием, и лечение в основном носит фармакологический характер [1, 4, 5].

Ведущий симптом заболевания — повышение внутриглазного давления (ВГД). Внутриглазное давление при открытоугольной глаукоме повышается медленно и постепенно по мере нарастания сопротивления оттоку внутриглазной жидкости (ВГЖ). В начальный период повышение ВГД носит непостоянный характер, затем становится стойким.

Поскольку ВГД зависит от соотношения между двумя процессами — продукцией внутриглазной жидкости и её оттоком из глазного яблока, то направ-

ление терапии открытоугольной глаукомы заключается в двух направлениях: 1) уменьшение секреции внутриглазной жидкости; 2) усиление её оттока [1, 4, 5]. Ранняя диагностика и эффективное лечение способны замедлить прогрессирование заболевания и предотвратить необратимый распад зрительных функций [4].

Из **фармакологических средств** для лечения глаукомы различают препараты первой (наиболее эффективны и безопасны) и второй линии лечения. К первой линии лечения относятся аналоги простагландинов и бета-адреноблокаторы.

**Аналоги простагландинов.** Простагландины — это небольшие молекулы, образующиеся в организме из арахидоновой кислоты, которые играют роль во множестве биологических процессов, включая воспаление, модуляцию боли, аллергию и формирование костей и многое другое [13]. Используемые в настоящее время аналоги простагландинов (латанопрост, биматопрост, тафлупрост и травопрост) являются аналогами PG F<sub>2α</sub>, осуществляющие своё действие через стимуляцию рецепторов FP [13]. В настоящее время продолжают исследования и других рецепторов простагландинов с использованием таких соединений, как сулпростон (синтетический аналог простагландина E<sub>2</sub>, стимулирующий главным образом EP<sub>3</sub>-рецепторы) или илопрост (синтетический аналог простагландина IP<sub>2</sub>, стимулирующий IP-рецепторы) [13].

От прочих противоглаукомных средств аналоги простагландинов отличаются оптимальным соотношением эффективности (высокая) и риска побочного действия (низкий). Кроме того, они удобны для пациента, т. к. для лечебного действия достаточно назначения 1 раз в день [1, 5, 9–12]. Вследствие этого лечение глаукомы рационально начинать с одного из препаратов данной группы [5].

С точки зрения фармакоэкономики и «кошелька» больного человека наиболее доступным препаратом простагландинов является латанопрост — пролекарство на основе сложного эфира простагландина (PG) F<sub>2α</sub> [13, 14]. Он лучше всасывается, чем исходное

соединение, через роговицу, а максимальная концентрация активного лекарственного средства находится в водянистой влаге через 1–2 часа после местного введения (15–30 нг/мл). Снижение ВГД, наблюдаемое при применении латанопроста, начинается через 3–4 часа, достигает максимума через 8–12 часов и сохраняется не менее 24 часов [15]. Метаболизм препарата происходит в основном в печени.

Латанопрост (0,005%) был очень хорошо изучен в ходе клинических испытаний и метаанализов, которые показали, что он в целом столь же эффективен, как и другие аналоги простагландинов (биматопрост, травопрост и тафлупрост). Так, один из крупных мета-анализов включал 411 пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией, получавших в течение 12 недель латанопрост, биматопрост или травопрост [16]. Среднее снижение ВГД составило  $8,6 \pm 0,3$  мм рт. ст. с латанопростом,  $8,7 \pm 0,3$  мм рт. ст. с биматопростом и  $8,0 \pm 0,3$  мм рт. ст. при использовании травопроста. Между всеми тремя препаратами не наблюдалось значительных различий в снижении ВГД утром, в полдень, 16:00 и 20:00 или в изменениях средних суточных уровней ВГД. Исследование с участием 48 пациентов с открытоугольной глаукомой также не выявило статистически значимых различий между латанопростом и биматопростом в снижении ВГД в 8:00, 10:00, 13:00, 16:00, 20:00, 23:00 и 3:00 через 8 недель [17].

Двойное слепое перекрёстное исследование, в котором определялись циркадные изменения ВГД у 44 пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией выявило, что через 1 месяц латанопрост, биматопрост и травопрост были одинаково эффективны в снижении ВГД без существенных различий между ними [18]. В другом двойном слепом исследовании (64 пациента с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией) в любой временной точке, измеренной на 14-й или 29-й день тоже не было обнаружено статистически значимых различий в снижении ВГД между латанопростом (20–31%) и биматопростом (26–34%) [19].

В перекрёстном исследовании оценивалось снижение ВГД у 54 пациентов с закрытоугольной глаукомой, получавших латанопрост или биматопрост в течение 6 недель. В конце лечения среднее значение ВГД снизилось на  $8,4 \pm 3,8$  мм рт. ст., без существенных различий между группами [20].

Два более старых мета-анализа, каждый из которых включал более 1000 пациентов, также не выявили статистически значимых различий в эффективности снижения ВГД между латанопростом и биматопростом или травопростом [34, 35].

Применение травопроста, биматопроста и латанопроста у 69 пациентов с глаукомой или глазной гипертензией способствовало уменьшению центральной толщины роговицы ( $p < 0,001$ ) после среднего периода наблюдения в течение 17 месяцев [25–27]. Результаты лечения латанопростом ( $-14,95 \pm 5,04$  мкм), биматопростом ( $-17,00 \pm 6,23$  мкм) и травопростом ( $-15,73 \pm 3,25$  мкм) не отличались статистически [27].

И, наконец, сравнение латанопроста с тафлупростом в рандомизированном двойном слепом исследовании фазы III, включавшем в себя 533 пациента с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией, тоже не выявило различий в их эффективности в снижении ВГД [29]. Оба вещества существенно снизили ВГД: через 24 месяца после приёма латанопроста оно снизилось на 7,7 мм рт. ст., а при приёме тафлупроста — на 7,1 мм рт. ст. Эффект латанопроста был несколько больше, однако то, что тафлупрост не уступает ему в снижении суточного ВГД было показано с помощью дисперсионного анализа и с помощью анализа ковариации (верхние пределы 95% доверительных интервалов 1,38 и 1,52 соответственно). Предел не меньшей эффективности составлял 1,5 мм рт. ст. [29]. Однако заслуживает внимания, что при этом 18 пациентов прекратили приём тафлупроста из-за его недостаточной эффективности, что значительно больше (3 пациента), чем в группе латанопроста [29]. Ещё один мета-анализ, сравнивающий эффективность тафлупроста и латанопроста также дал заключение о сопоставимом действии на снижение ВГД при открытоугольной глаукоме и глазной гипертензии [36].

Однако следует также отметить, что в некоторых исследованиях латанопрост уступал по эффективности иным производным простагландина. Так, исследование с участием 232 пациентов с глаукомой или глазной гипертензией показало, что биматопрост более значительно снижает ВГД, чем латанопрост в полдень ( $p = 0,021$ ), однако не в 8 часов утра (основной параметр эффективности), 16 или 20 часов после 3 месяцев лечения [21]. В 7-недельном двойном слепом перекрёстном исследовании с участием 44 пациентов с открытоугольной глаукомой биматопрост был значительно эффективнее латанопроста в отношении суточной кривой ВГД только в 18:00 ( $p = 0,008$ ), но не в остальные сроки исследования [22]. В трёхмесячном двойном слепом исследовании с участием 60 пациентов с глаукомой нормального давления среднее 24-часовое ВГД также было ниже ( $p = 0,01$ ) при приёме биматопроста ( $16,7 \pm 2,4$  мм рт. ст.), чем латанопроста ( $17,3 \pm 2,8$  мм рт. ст.). Значительные межгрупповые различия в среднем сниже-

нии ВГД в пользу биматопроста наблюдались в 8:00 ( $p \leq 0,033$ ), но не в полдень или 16:00 [23]. И, наконец, 6-месячное исследование с участием 269 пациентов с глаукомой или глазной гипертензией показало, что биматопрост более эффективен, чем латанопрост, в снижении ВГД во всех временных точках ( $p < 0,004$ ) [24]. Несмотря на это, в настоящее время сложился консенсус в том, что статистически значимых различий между различными представителями простагландинов нет [5, 14, 34].

Таким образом, большинство мета-анализов и клинических исследований, проведённых для оценки сравнительной эффективности различных производных простагландинов, показали, что они примерно равны по клинической эффективности в лечении глаукомы. В то же время латанопрост имеет хорошие краткосрочные и долгосрочные профили безопасности и переносимости [14]. Как и другие простагландины, он не обладает системным действием, но может вызывать побочные эффекты со стороны глаз, такие как гиперемия конъюнктивы, пигментация радужной оболочки глаза, периокулярной кожи, гипертрихоз, а также раздражение глаз [14]. Латанопрост переносится значительно лучше, чем биматопрост или травопрост [16, 21, 22, 24, 32, 37–39]. Тафлупрост и латанопрост не отличались по частоте ощущения инородного тела, раздражения глаз, боли в глазах, гиперпигментации радужной оболочки, сухости глаз и зуда в глазах, однако тафлупрост хуже переносился пациентами из-за большей частоты гиперемии конъюнктивы [36]. Пациенты, получавшие латанопрост, лучше соблюдают режим приёма и продолжают терапию дольше, чем пациенты, получающие другие препараты лечения глаукомы [40–42]. Недавно был разработан улучшенный состав латанопроста без консерванта бензалкония хлорида. Он так же эффективен, как и обычный латанопрост, имеет меньшую частоту возникновения гиперемии и может храниться при комнатной температуре [43, 44].

Таким образом, латанопрост, возможно, имеет наилучшее соотношение эффективности и переносимости среди аналогов простагландинов, доступных для лечения глаукомы, и поэтому обладает достаточно хорошей комплаентностью [14].

**$\beta$ -адреноблокаторы.** К препаратам первого ряда относятся также  $\beta$ -адреноблокаторы, которые занимают второе место по значению в лечении глаукомы [5].

Секреция ВГЖ эпителием цилиарного тела стимулируется ц-АМФ, которая продуцируется клетками радужки.  $\beta$ -адреноблокаторы, препятствуя активации G-белка, связанного с адренорецептором, на-

рушают возможность активировать аденилатциклазу, что снижает степень образования ц-АМФ [5]. В структурах радужки продукция ВГЖ на 75–90% контролируется  $\beta_2$ -адренорецепторами и в значительно меньшей степени  $\beta_1$ -адренорецепторами.

Поскольку неселективные  $\beta$ -блокаторы (тимолол, левобунолол, метипранолол и картеолол) связываются с обоими подтипами рецепторов ( $\beta_1$  и  $\beta_2$ ), то они имеют фармакодинамическое преимущество перед селективными антагонистами  $\beta_1$ -адренорецепторов (бетаксолол). Однако у селективных антагонистов  $\beta_1$ -адренорецепторов имеется преимущество в безопасности приёма — они реже вызывают затруднение дыхания из-за блокады лёгочных  $\beta_2$ -адренорецепторов [5].

Бета-адреноблокаторы в практике лечения глаукомы появились около 40 лет назад. Их терапевтическая эффективность при глаукоме и безопасность для больных была достаточно полно изучена в клинических исследованиях последних двух десятилетий XX века [45–47]. Основным выводом из данных исследований заключался в том, что тимолол, левобунолол, метипранолол и картеолол обладают сходной эффективностью в отношении снижения ВГД при глаукоме. Из них метипранолол наиболее доступен по стоимости лечения, но обладает наибольшей частотой побочных эффектов (жжение в глазах, покалывание и гранулематозный передний увеит). Контроль ВГД с помощью бетаксолола не всегда был таким хорошим, как с помощью тимолола; однако бетаксолол имеет некоторые преимущества перед тимололом и другими бета-адреноблокаторами для местного применения с точки зрения системных побочных эффектов. В то же время приём бетаксолол связан с более высокой частотой местных глазных побочных реакций, чем у тимолола [47]. Проведённые исследования также показали, что учитывая стоимость, эффективность и безопасность бета-блокаторов, тимолол из них оказался наиболее предпочтителен в терапии глаукомы [45, 46].

Большинство клинических исследований посвящены сравнительному изучению тимолола с аналогами простагландинов и ингибиторами карбангидразы.

Так, сравнивался 0,005% латанопрост (один раз в день) и 0,5% тимолола малеат (два раза в день) в качестве основной терапии у 30 пациентов с хронической первичной закрытоугольной глаукомой после лазерной иридотомии [48]. Снижение ВГД было больше у пациентов, принимавших латанопрост ( $p < 0,001$ ). В общей сложности 72% пациентов, принимавших латанопрост, и 43%, принимавших тимолол,

добились снижения ВГД более чем на 30% по сравнению с исходным уровнем. Был сделан вывод, что достигнуто большее среднее и пиковое снижение ВГД при использовании 0,005% латанопроста один раз в день по сравнению с 0,5% тимолола два раза в день [48]. Сходные результаты получены в рандомизированном двойном слепом многоцентровом 12-недельном исследовании, включавшем 275 пациентов с односторонней или двусторонней хронической закрытоугольной глаукомой (ХЗУГ), которые лечились латанопростом или тимололом [49]. Средние изменения от исходного уровня суточного ВГД в течение 12 недель составили -8,2 мм рт. ст. и -5,2 мм рт. ст. для пациентов, получавших латанопрост и тимолол соответственно (разница: -3,0 мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ). Оба препарата хорошо переносились [49].

Эффективность и безопасность латанопроста по сравнению с тимололом изучалась также и у детей с глаукомой [50]. В этом проспективном рандомизированном двойном слепом 12-недельном многоцентровом исследовании участвовало 137 пациентов (12–18 лет,  $n=48$ ; 3–12 лет,  $n=55$ ; младше 3 лет,  $n=34$ ). Стратифицированные по возрасту, диагнозу и уровню ВГД дети были рандомизированы (1:1) на носитель латанопроста в 8 утра и латанопрост 0,005% в 8 вечера или тимолол 0,5% (0,25% для лиц в возрасте <3 лет) два раза в день (8 утра, 8 вечера). Среднее снижение ВГД для латанопроста и тимолола на 12 неделе составило 7,2 и 5,7 мм рт. ст. соответственно, с разницей в 1,5 мм рт. ст. (95% ДИ, от -0,8 до 3,7;  $p=0,21$ ). Частота достижения целевого результата составила 60% для латанопроста и 52% для тимолола ( $p=0,33$ ). Таким образом, латанопрост 0,005% и тимолол обеспечивали клинически значимое снижение ВГД у педиатрических пациентов. При этом они имели благоприятные профили безопасности в течение этого 3-месячного испытания [50].

В двойном слепом проспективном перекрёстном клиническом сравнительном исследовании 36 пациентам с первичной открытоугольной глаукомой с неконтролируемым ВГД, несмотря на лечение латанопростом, применяемым один раз в день, дважды в день вводили тимолол и дорзоламид [51]. Последовательность лечения была рандомизирована. При добавлении к латанопросту и дорзоламид, и тимолол значительно снижали ВГД на циркадной кривой ( $p < 0,05$ ). Дорзоламид снижал исходные значения ВГД в каждый момент времени. Тимолол также снижал исходные значения ВГД во все моменты времени, кроме 03:00. Целевые показатели снижения составили 86% для группы дорзоламида и 61% для группы тимолола. Был сделан вывод, что обе комби-

нации эффективны в снижении ВГД, при этом процент снижения выше при режиме латанопрост плюс дорзоламид, особенно в ночное время [51].

В мета-анализе, где сравнивалась эффективность монотерапии тимололом, латанопростом, биматопростом или травопростом при открытоугольной глаукоме были включены девять рандомизированных клинических испытаний с участием 1090 пациентов [30]. Было показано, что разница в абсолютном снижении ВГД между аналогами простагландина и тимололом варьировала от 0,4 до 1,6 мм рт. ст., а по суточной кривой — от 0,9 до 2,3 мм. рт. ст. [30, 31].

С помощью мета-регрессии был проведён анализ изменения ВГД с течением времени у 2943 пациентов (18 исследований) с первичной открытоугольной глаукомой [32]. Относительные эффекты лечения оценивались с использованием сравнения смешанного лечения со случайными эффектами, чтобы сохранить рандомизацию и избежать смещения выбора. Для получения клинически значимых результатов эти анализы были объединены для получения среднего значения ВГД на фоне лечения и доли пациентов, достигших различных целевых показателей ВГД в разные моменты времени. Кроме того, оценена вероятность получить глазную гиперемию [52]. Анализ показал, что после 3 месяцев лечения у от 58 до 83% пациентов ВГД снижалось не менее чем на 20%; 70–93% пациентов имели абсолютное ВГД менее 20 мм рт. ст. При этом латанопрост и биматопрост, обладая примерно одинаковой эффективностью, обеспечивали значительно более низкое ВГД по сравнению с тимололом ( $p < 0,05$ ). Травопрост, хотя и обеспечивал более низкое среднее ВГД по сравнению с тимололом, но данное различие было незначительным. Комбинация латанопрост-тимолол обеспечивала более низкое ВГД, чем только латанопрост или только бета-блокаторы [32]. Эффективность 24-часового снижения ВГД у 386 пациентов показала статистически значимую эффективность монотерапии аналогами простагландинов, по сравнению с тимололом, бримонидином, дорзоламидом [33].

При наличии медицинских противопоказаний к применению препаратов первой линии — аналогов простагландинов или  $\beta$ -адреноблокаторов — в качестве их заменителей используются  $\alpha_2$ -адреномиметики, ингибиторы карбоангидразы (как правило, местного действия), М-холиномиметики, а также ингибиторы Rho-киназы [5].

**Альфа<sub>2</sub>-адреномиметики** обеспечивают снижение ВГД за счёт уменьшения образования внутриглазной жидкости и усиления оттока жидкости из передней камеры глаза как из-за прямой стимуляции

$\alpha_2$ -адренорецепторов, так и косвенно за счёт повышения синтеза простагландинов [5]. Основными препаратами группы являются апраклонидин и бримонидин.

Апраклонидин схож по фармакологическим свойствам с клонидином, однако он не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому практически лишён центральных эффектов (угнетение, обезболивание) и не влияет на уровень артериального давления [5]. Бримонидин — это селективный агонист  $\alpha_2$ -адренорецепторов, липофильные свойства которого позволяют легко проникать через роговицу. Оба препарата воздействуют как на пресинаптические, так и на постсинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы [5]. Связываясь с пресинаптическими рецепторами, они уменьшают в симпатических нервах освобождение норадреналина в синаптическую щель, а за счёт связывания с постсинаптическими  $\alpha_2$ -адренорецепторами снижают образование вторичного клеточного мессенжера цАМФ. Всё это способствует угнетению образования внутриглазной жидкости [5].

Степень снижения ВГД при применении апраклонидина в качестве монотерапии аналогична эффективности тимолола малеата 0,5% в течение восьми часов после введения, но меньше, чем у тимолола малеата через 12 часов после инстилляций. В качестве дополнительного вещества в комбинированном лечении глаукомы апраклонидин снижает внутриглазное давление примерно на 16% по сравнению с монотерапией малеатом тимолола. Эти клинические эффекты стабильны в течение трёх месяцев после начала терапии [52]. Апраклонидин также полезен для предотвращения временного повышения внутриглазного давления после лазерных процедур переднего сегмента глаза (т. е. на роговице, радужке и хрусталике) и внутриглазных операций. Он хорошо переносится без каких-либо серьёзных побочных эффектов; могут появиться симптомы зуда, а также жжения и признаки воспаления конъюнктивы, что быстро проходят после отмены лекарства [52].

Агонист  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов бримонидин достаточно эффективно снижает ВГД и используется в качестве монотерапии, дополнительной терапии и заместительной терапии при открытоугольной глаукоме и глазной гипертензии [53].

Исследования [54–57] показали, что 0,2% бримонидин, применяемый дважды в день при 12-месячном назначении, снижал ВГД так же, как тимолол на пиковом эффекте (через 2 часа после приёма), но уступал ему при назначении утром. Эффективность бримонидина сохранялась при длительном примене-

нии, и после четырёх лет лечения бримонидин и тимолол обеспечивали сопоставимое снижение ВГД как на пиковом, так и на минимальном уровне [58]. Фиксированная комбинация бримонидина и тимолола снижает ВГД в такой же степени, как комбинированная терапия по отдельности бримонидином и тимололом, но более удобна для пациента [60].

Дополнительным преимуществом бримонидина при лечении глаукомы и глазной гипертензии является его нейропротективная активность: он защищает ганглиозные клетки сетчатки от повреждения и гибели независимо от его воздействия на ВГД [53, 61, 62].

В настоящее время нашла применение композиция бримонидина — бримонидин-Пурит 0,1%. Она имеет более высокий pH, что улучшает биодоступность бримонидина при местном применении, поэтому бримонидин-Пурит 0,1% равно эффективен 0,2% раствору бримонидина [53].

Бримонидин безопасен и хорошо переносится, т. к., попадая в системный кровоток после местного применения, быстро метаболизируется и имеет короткий (около 2 ч) период полувыведения из плазмы [53, 55]. Так, в отличие от антагонистов  $\beta$ -адренорецепторов, его применение не имеет кардиопульмонологических противопоказаний, и бримонидин может безопасно и эффективно использоваться пациентами, получающими системную антигипертензивную терапию  $\beta$ -адреноблокаторами [53, 59]. В отличие от аналогов простагландинов, бримонидин не вызывает рост ресниц или пигментацию радужной оболочки или век [53]. Побочные эффекты, связанные с лечением бримонидином, обычно носят местный характер и включают гиперемию конъюнктивы, аллергический конъюнктивит и зуд глаз [53]. Наиболее частыми системными побочными эффектами являются сухость во рту, утомляемость или сонливость [53]. При назначении бримонидина в течение 1 года риск аллергии составляет 11,5% [57].

**Ингибиторы карбоангидразы (ИКА)** снижают ВГД за счёт угнетения активности фермента карбоангидразы в отростках цилиарного тела, что уменьшает секрецию внутриглазной жидкости [5, 63]. ИКА для лечения глаукомы подразделяются на два поколения: системные ИКА (или ИКА I поколения) и препараты для местного применения (ИКА II поколения), которые представлены дорзоламидом (2% глазные капли, а также комбинированным препаратом с 0,5% тимололом) и бринзоламидом (1% глазные капли (суспензия), а также его комбинированный препарат с 0,2% бримонидином) [5]. Дорзоламид и бринзоламид в целом равно эффективны и снижа-

ют ВГД на 15–20%, а системные ИКА ацетазоламид и метазоламид (применяются в виде таблеток) — на 20–30% [9 64, 65]. Ацетазоламид применяют также и при остром приступе глаукомы [5]. Однако несистемные ИКА более популярны из-за лучшей переносимости пациентами [5, 9].

Редкие побочные эффекты системных ингибиторов карбоангидразы включают в себя парестезии (стопы, кисти), дискомфорт в желудке, гипокалиемию, почечные камни, аллергические реакции. У ацетазоламида дискомфорт в желудке и парестезии встречаются чаще, чем у метазоламида [5]. У него же зарегистрированы и очень редкие, но иногда тяжёлые, побочные эффекты: острая почечная недостаточность, паралитический илеус, тромбоцитопения, близорукость в высокогорье, синдром Стивена-Джонсона [66–70]. Вследствие этого ИКА I поколения относят к препаратам резерва [5]. Напротив, ИКА II поколения вызывают побочные эффекты сравнительно редко — при применении дорзоламида (чаще) и бринзоламида (реже) возможны жжение, и покалывание в глазу, и системный побочный эффект — металлический вкус во рту [5].

К настоящему времени сложилась практика терапевтического применения ингибиторов карбоангидразы II поколения для повышения эффективности препаратов простагландинов или бета-адреноблокаторов. На основе ряда мета-анализов и отдельных клинических исследований был сделан вывод, что дорзоламид или бринзоламид в качестве дополнения к простагландинам или бета-адреноблокаторам эффективно снижали ВГД у пациентов с рефрактерной глаукомой или глазной гипертензией, не вызывая при этом существенных побочных реакций [71–73].

**Холинергические агонисты (миотики).** Возбуждение  $M_3$ -холинорецепторов круговой мышцы радужки приводит к её сокращению и сужению зрачка, что влечёт за собой открытие шлеммова канала и повышение оттока внутриглазной жидкости. В итоге ВГД снижается. Кроме того, возбуждение  $M_3$ -холинорецепторов цилиарной мышцы приводит к её сокращению, что также увеличивает отток из шлеммова канала [1, 5, 74]. Из препаратов этого класса в настоящее время наиболее известны пилокарпин, карбахол и эхотиофат [75]. Клинические доказательства эффективности холинергических агонистов ограничены. Так, оценка эффективности ацетилхолина и карбахола при хирургии катаракты проведена всего в двух сравнительных клинических испытаниях, опубликованных в 1971 и 1972 годах [75–77]. Рандомизированное контролируемое исследование 18 пациентов с глазной гипертензией, получавших 2%

пилокарпин в один глаз и физиологический раствор в другой глаз три раза с 10-минутными интервалами показало значительное снижение ВГД и значительное увеличение пульсирующего глазного кровотока [78]. О побочных эффектах не сообщалось. Согласно этому исследованию 2% пилокарпин может быть эффективным вариантом лечения глазной гипертензии [78]. Кроме того, в рандомизированном контролируемом исследовании у 30 пациентов, получавших низкие дозы внутрикамерного пилокарпина в стерильном ирригационном растворе (0,13 мг/мл) в один глаз и стерильный промывочный раствор в другой глаз в конце процедуры факоэмульсификации для удаления вязкоупругих веществ и стимулирования сужения зрачка, было показано, что внутрикамерный пилокарпин может быть эффективен для сужения зрачка после такой процедуры без отрицательного воздействия на эндотелий роговицы [79].

В настоящее время холинергические средства используются нечасто из-за потенциальных побочных эффектов и неудобного режима дозирования [5]. Побочные эффекты холинергических средств, чаще только местные, включают миопию, боль в глазах, спазм аккомодации и раздражение глаз [76, 80, 81]. Системные нежелательные реакции наблюдались редко и включали в себя тошноту, рвоту, брадикардию, диарею и повышенное слюноотделение и потоотделение [5, 82]. Побочные эффекты при терапии карбахолом, как правило, тяжелее и чаще, чем при назначении пилокарпина [84]. Кроме того, карбахол плохо всасывается через роговицу и обычно назначается только при неэффективности пилокарпина [85]. Эхотиофат используется редко и только при неэффективности других методов лечения глаукомы, т. к. его применение связано с повышенным риском системной токсичности и серьёзными побочными эффектами со стороны глаз (образование катаракты, отслоение сетчатки и образование кисты радужки) [71, 85].

**Ингибиторы Rho-киназы.** Рипасудил — единственный ингибитор Rho-киназы, имеющийся в настоящее время на фармацевтическом рынке, для лечения глаукомы. Rho-киназа — это серин / треониновая киназа с киназным доменом, который участвует в регуляции сокращения гладких мышц и образования стрессовых волокон [86]. Были идентифицированы две изоформы Rho-киназы: ROCK-I (ROCK  $\beta$ ) и ROCK-II (ROCK  $\alpha$ ). ROCK II играет патофизиологическую роль при глаукоме, и, следовательно, ингибиторы ROCK могут быть полезными для уменьшения потери зрения [86]. Эти ингибиторы снижают внутриглазное давление в глаукомном глазу за счёт увеличения оттока водянистой влаги через трабеку-

лярную сеть. Они также действуют как средства против рубцевания и, следовательно, предотвращают послеоперационное рубцевание [86]. Они также обладают нейропротективной активностью, механизм которой заключается в регенерации аксонов за счёт увеличения кровотока в зрительном нерве, что может быть полезно при лечении повреждений волокон зрительного нерва. Ингибиторы ROCK защищают нейроны центрального зрительного пути, прерывая апоптоз RGC, что является новым фармакологическим подходом к нейропротекции при глаукоме [86].

Эффективность и безопасность рипасудила были доказаны в проспективном открытом обсервационном исследовании у 3359 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (43,9%), глаукомой нормального давления (36,6%), вторичной глаукомой (8,7%), внутриглазной гипертензией (4,2%) и первичной закрытоугольной глаукомой (2,4%). Приём рипасудила на фоне стандартного лечения [84]. Значительное снижение ВГД через 12 месяцев в среднем до  $18,1 \pm 6,1$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) наблюдалось у пациентов при всех типах глаукомы за исключением неоваскулярной глаукомы. Значимое снижение ВГД происходило независимо от того, назначался ли он в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоглаукомными средствами, и сохранялось в течение 12 месяцев после терапии. Нежелательные реакции наблюдались у 18,6% пациентов, наиболее частыми были гиперемия конъюнктивы и блефарит. Нежелательные реакции, связанные с аллергией и/или воспалением, наблюдались у 11,6% пациентов, чаще всего при блефарите (5,6%) и конъюнктивите (4,2%) [87].

Таким образом, рипасудил оказался безопасным и эффективным у пациентов с глаукомой или внутриглазной гипертензией на фоне их обычного лечения.

В заключение можно сказать, что на сегодняшний день лекарственное воздействие на глаз является доминирующим методом контроля внутриглазного давления у пациентов с открытоугольной формой глаукомы. Правильное применение офтальмогипо-

тензивных средств позволяет осуществлять качественный контроль над течением заболевания, что препятствует или замедляет развитие необратимых процессов в структурах глаза, способствуя, таким образом, длительному сохранению зрительных функций у больного человека.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors state that there is no conflict of interest.

**Финансирование.** Данное исследование было поддержано Министерством здравоохранения Российской Федерации (государственное задание 1022051100011-8-3.1.5;3.2.17) «Разработка лекарственного препарата для лечения остроугольной глаукомы»).

**Financing.** This study was supported by the Ministry of Health of the Russian Federation (state task 1022051100011-8-3.1.5; 3.2.17) "Development of a drug for the treatment of acute-angle glaucoma").

**Участие авторов.** Федоров В. Н. — разработка идеи, анализ и компоновка собранного материала; Вдовиченко В. П. — сбор и первичный анализ материала; Корсаков М. К. — написание текста; Страхов В. В. — редактирование текста; Попова А. А. — сбор первичного материала, оформление списка литературы; Хохлов А. Л. — общая идея и планирование статьи; Сулейманов С. Ш. — первичный анализ собранного материала.

**Participation of authors.** Fedorov VN — development of ideas, analysis and layout of the collected material; Vdovichenko VP — collection and primary analysis of the material; Korsakov MK — writing the text; Strakhov VV — text editing; Popova AA — collection of primary material, preparation of a list of references; Khokhlov AL — general idea and planning of the article; Suleimanov SSh — primary analysis of the collected material.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Федоров Владимир Николаевич**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: fedorov.vladimir@hotmail.com

д. м. н., профессор, начальник научного отдела института фармации, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

**Vladimir N. Fedorov**

*Corresponding author*

e-mail: fedorov.vladimir@hotmail.com

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department of the Institute of Pharmacy FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl, Russian Federation



**Вдовиченко Владимир Петрович**

e-mail: vmariposa60@yahoo.com

к. м. н., доцент кафедры фармакологии, Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

**Корсаков Михаил Константинович**

e-mail: mkkors@mail.ru

д. х. н., профессор, директор Центра трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, Ярославль, Российская Федерация

**Страхов Владимир Витальевич**

e-mail: strakhov51@mail.ru

д. м. н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

**Попова Анастасия Александровна**

e-mail: oftakit.popova@yandex.ru

инженер-исследователь Центра трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, Ярославль, Российская Федерация

**Хохлов Александр Леонидович**

e-mail: al460935@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

SPIN-код: 9389-8926

академик РАН, д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Председатель Совета по этике при Министерстве здравоохранения РФ, Ярославль, Российская Федерация

**Судейманов Салават Шейхович**

e-mail: suleymanov-sh@mail.ru

д. м. н., профессор, директор Российско-японского медицинского центра САИКО, Хабаровск, Российская Федерация

**Vladimir P. Vdovichenko**

e-mail: vmariposa60@yahoo.com

PhD, Cand. Sci. Med., Senior Lecturer of the Department of Pharmacology Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

**Michael K. Korsakov**

e-mail: mkkors@mail.ru

Dr. Sci. (Che.), Professor, director M.V. Dorogov Pharmaceutical Technology Transfer Center YSPU after K.D. Ushinsky, Yaroslavl, Russian Federation

**Vladimir V. Strakhov**

e-mail: strakhov51@mail.ru

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of ophthalmology FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl, Russian Federation

**Anastasia A. Popova**

e-mail: oftakit.popova@yandex.ru

research engineer of M.V. Dorogov Pharmaceutical Technology Transfer Center YSPU after K.D. Ushinsky, Yaroslavl, Russian Federation

**Alexander L. Khokhlov**

e-mail: al460935@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

SPIN code: 9389-8926

academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rector of Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Acting Chairman of the Ethics Council under the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

**Salavat S. Suleymanov**

e-mail: suleymanov-sh@mail.ru

Dr. Sci. (Med.), Professor, director Russian-Japanese Medical Center "SAIKO", Khabarovsk, Russian Federation

**Список литературы / References**

1. Katzung B. G. Basic & Clinical Pharmacology, 15th Ed., McGraw-Hill, 2021. P. 122, 170, 268.
2. Musch DC, Gillespie BW, Niziol LM, et al. Intraocular pressure control and long-term visual field loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*. 2011 Sep;118(9):1766-73. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.047.
3. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2081-90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
4. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, et al. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2005 Mar;112(3):366-75. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.11.030.
5. Brunton, L. Laurence. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / Laurence L. Bruce A. Chabner, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knochmann. 13th Ed, N. Y.: McGraw-Hill, 2018 P. 171, 172, 681, 683t, 1259, 1261t.
6. Ederer F, Gaasterland DA, Dally LG, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 13. Comparison of treatment outcomes within race: 10-year results. *Ophthalmology*. 2004 Apr;111(4):651-64. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.09.025.

7. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002 Oct;120(10):1268-79. doi: 10.1001/archophth.120.10.1268.
8. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun;120(6):701-13; discussion 829-30. doi: 10.1001/archophth.120.6.701.
9. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern 2020 (American Academy of Ophthalmology): electronic access: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/primary-open-angle-glaucoma-ppp>
10. NICE guideline [NG81] Published: 01 November 2017: electronic access: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng81/chapter/Recommendations#treatment>.
11. Ishida N, Odani-Kawabata N, Shimazaki A, Hara H. Prostanoids in the therapy of glaucoma. *Cardiovasc Drug Rev*. 2006 Spring;24(1):1-10. doi: 10.1111/j.1527-3466.2006.00001.x.
12. Angeli A, Supuran CT. Prostaglandin receptor agonists as antiglaucoma agents (a patent review 2013 — 2018). *Expert Opin Ther Pat*. 2019 Oct;29(10):793-803. doi: 10.1080/13543776.2019.1661992.
13. Doucette LP, Walter MA. Prostaglandins in the eye: Function, expression, and roles in glaucoma. *Ophthalmic Genet*. 2017 Mar-Apr;38(2):108-116. doi: 10.3109/13816810.2016.1164193.
14. Alm A. Latanoprost in the treatment of glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2014 Sep 26;8:1967-85. doi: 10.2147/OPTH.S59162.
15. Camras CB, Alm A. Initial clinical studies with prostaglandins and their analogues. *Surv Ophthalmol*. 1997;41 Suppl 2:S61-S68. doi: 10.1016/s0039-6257(97)80009-4.
16. Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP; XLT Study Group. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:688-703. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00098-9.
17. Yildirim N, Sahin A, Gultekin S. The effect of latanoprost, bimatoprost, and travoprost on circadian variation of intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2008;17:36-39. doi: 10.1097/IJG.0b013e318133fb70.
18. Orzalesi N, Rossetti L, Bottoli A, Fogagnolo P. Comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on circadian intraocular pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2006;113:239-246. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.10.045.
19. DuBiner H, et al. Efficacy and safety of bimatoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 30-day comparison with latanoprost. *Surv Ophthalmol*. 2001;45 Suppl 4:S353-S360. doi: 10.1016/s0039-6257(01)00212-0.
20. How AC, Kumar RS, Chen YM, et al. A randomised crossover study comparing bimatoprost and latanoprost in subjects with primary angle closure glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2009 Jun;93(6):782-6. doi: 10.1136/bjo.2008.144535.
21. Gandolfi S, Simmons ST, Sturm R, et al. Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Adv Ther*. 2001 May-Jun;18(3):110-21. doi: 10.1007/BF02850299.
22. Konstas AG, Katsimbris JM, Lallou N, et al. Latanoprost 0.005% versus bimatoprost 0.03% in primary open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2005 Feb;112(2):262-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.08.022.
23. Dirks MS, Noecker RJ, Earl M, et al. A 3-month clinical trial comparing the IOP-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with normal-tension glaucoma. *Adv Ther*. 2006 May-Jun;23(3):385-94. doi: 10.1007/BF02850159.
24. Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT, et al. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2003 Jan;135(1):55-63. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01827-5.
25. Patwardhan AA, Khan M, Mollan SP, Haigh P. The importance of central corneal thickness measurements and decision making in general ophthalmology clinics: a masked observational study. *BMC Ophthalmology*. 2008;8:1. doi: 10.1186/1471-2415-8-1.
26. Herndon LW, Weizer JS, Stinnett SS. Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Arch Ophthalmol*. 2004 Jan;122(1):17-21. doi: 10.1001/archophth.122.1.17.
27. Zhong Y, Shen X, Yu J, et al. The comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on central corneal thickness. *Cornea*. 2011 Aug;30(8):861-4. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182000c27.
28. Maul E, Carrasco FG, Costa VP, et al. A 6-week, multicenter, randomized, double-masked, parallel-group study comparing travoprost 0.004% to latanoprost 0.005% followed by 6-week, open-label treatment with travoprost 0.004%. *Clin Ther*. 2007 Sep;29(9):1915-23. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.09.006.
29. Uusitalo H, Pillunat LE, Ropo A; Phase III Study Investigators. Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study. *Acta Ophthalmol*. 2010 Feb;88(1):12-9. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01862.x.
30. Cheng JW, Cai JP, Li Y, Wei RL. A meta-analysis of topical prostaglandin analogs in the treatment of chronic angle-closure glaucoma. *J Glaucoma*. 2009 Dec;18(9):652-7. doi: 10.1097/IJG.0b013e31819c49d4.
31. Cheng JW, Cai JP, Wei RL. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology*. 2009 Jul;116(7):1243-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.01.036.
32. Orme M, Collins S, Dakin H, et al. Mixed treatment comparison and meta-regression of the efficacy and safety of prostaglandin analogues and comparators for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2010 Mar;26(3):511-28. doi: 10.1185/03007990903498786.
33. Stewart WC, Konstas AG, Nelson LA, Kruff B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology*. 2008 Jul;115(7):1117-1122.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.10.004.
34. Denis P, Lafuma A, Khoshnood B, et al. A meta-analysis of topical prostaglandin analogues intra-ocular pressure lowering in glaucoma therapy. *Curr Med Res Opin*. 2007 Mar;23(3):601-8. doi: 10.1185/030079907X178720.
35. 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 Jul;112(7):1177-85. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.01.042.
36. Yang XT, Zhao L, Wang LJ, et al. Efficacy and safety of 0.0015% tafluprost versus 0.005% latanoprost in primary open angle glaucoma, ocular hypertension: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2020 Mar 18;13(3):474-480. doi: 10.18240/ijo.2020.03.16.
37. Aptel F, Cucherat M, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Glaucoma*. 2008 Dec;17(8):667-73. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181666557.
38. Cheng JW, Wei RL. Meta-analysis of 13 randomized controlled trials comparing bimatoprost with latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Clin Ther*. 2008 Apr;30(4):622-32. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.04.007.
39. Johnstone MA, Albert DM. Prostaglandin-induced hair growth. *Surv Ophthalmol*. 2002 Aug;47 Suppl 1:S185-202. doi: 10.1016/s0039-6257(02)00307-7.
40. Day DG, Schacknow PN, Sharpe ED, et al. A persistency and economic analysis of latanoprost, bimatoprost, or beta-blockers in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2004 Oct;20(5):383-92. doi: 10.1089/jop.2004.20.383.
41. Haverkamp F, Wuensch S, Fuchs M, Stewart WC. Intraocular pressure, safety and quality of life in glaucoma patients switching to latanoprost from adjunctive and monotherapy treatments. *Eur J Ophthalmol*. 2004 Sep-Oct;14(5):407-15. doi: 10.1177/112067210401400508.
42. Reardon G, Schwartz GF, Mozaffari E. Patient persistency with topical ocular hypotensive therapy in a managed care population. *Am J Ophthalmol*. 2004 Jan;137(1 Suppl):S3-12. doi: 10.1016/j.ajo.2003.10.035.
43. Daull P, Buggage R, Lambert G, et al. A comparative study of a preservative-free latanoprost cationic emulsion (Catioprost) and a BAK-preserved latanoprost solution in animal models. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012 Oct;28(5):515-23. doi: 10.1089/jop.2011.0245.
44. Rouland JF, Traverso CE, Stalmans I, et al. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2013 Feb;97(2):196-200. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302121.
45. Sorensen SJ, Abel SR. Comparison of the ocular beta-blockers. *Ann Pharmacother*. 1996 Jan;30(1):43-54. doi: 10.1177/106002809603000109.
46. Brooks AM, Gillies WE. Ocular beta-blockers in glaucoma management. Clinical pharmacological aspects. *Drugs Aging*. 1992 May-Jun;2(3):208-21. doi: 10.2165/00002512-199202030-00005.
47. Lesar TS. Comparison of ophthalmic beta-blocking agents. *Clin Pharm*. 1987 Jun;6(6):451-63.

48. Sihota R, Saxena R, Agarwal HC, Gulati V. Crossover comparison of timolol and latanoprost in chronic primary angle-closure glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004 Feb;122(2):185-9. doi: 10.1001/archophth.122.2.185.
49. Chiselită D, Antohi I, Medvichi R, Danielescu C. Comparative analysis of the efficacy and safety of latanoprost, travoprost and the fixed combination timolol-dorzolamide; a prospective, randomized, masked, cross-over design study. *Ophthalmologia*. 2005;49(3):39-45.
50. Franks WA, Renard JP, Cunliffe IA, Rojanapongpun P. A 6-week, double-masked, parallel-group study of the efficacy and safety of travoprost 0.004% compared with latanoprost 0.005%/timolol 0.5% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ther*. 2006 Mar;28(3):332-9. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.03.001
51. Rossetti L, Karabatsas CH, Topouzis F, et al. Comparison of the effects of bimatoprost and a fixed combination of latanoprost and timolol on circadian intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2007 Dec;114(12):2244-51. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.025.
52. Stewart WC. Wirkung und Nebenwirkungen von Apraclonidin [Effect and side effects of apraclonidine]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1996 Jul;209(1):A7-13. German.
53. Cantor LB. Brimonidine in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Ther Clin Risk Manag*. 2006 Dec;2(4):337-46. doi: 10.2147/tcrm.2006.2.4.337.
54. Schuman JS, Horwitz B, Choplin NT, et al. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. A controlled, randomized, multicenter clinical trial. Chronic Brimonidine Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997 Jul;115(7):847-52. doi: 10.1001/archophth.1997.01100160017002.
55. LeBlanc RP. Twelve-month results of an ongoing randomized trial comparing brimonidine tartrate 0.2% and timolol 0.5% given twice daily in patients with glaucoma or ocular hypertension. Brimonidine Study Group 2. *Ophthalmology*. 1998 Oct;105(10):1960-7. doi: 10.1016/s0161-6420(98)91048-x.
56. Cantor LB. The evolving pharmacotherapeutic profile of brimonidine, an alpha 2-adrenergic agonist, after four years of continuous use. *Expert Opin Pharmacother*. 2000 May;1(4):815-34. doi: 10.1517/14656566.1.4.815.
57. Katz LJ. Brimonidine tartrate 0.2% twice daily vs timolol 0.5% twice daily: 1-year results in glaucoma patients. Brimonidine Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1999 Jan;127(1):20-6. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00286-4.
58. David R. Brimonidine (Alphagan): a clinical profile four years after launch. *Eur J Ophthalmol*. 2001 Jul-Sep;11 Suppl 2:S72-7. doi: 10.1177/112067210101102s10.
59. Schuman JS. Effects of systemic beta-blocker therapy on the efficacy and safety of topical brimonidine and timolol. Brimonidine Study Groups 1 and 2. *Ophthalmology*. 2000 Jun;107(6):1171-7. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00081-6.
60. Goñi FJ; Brimonidine/Timolol Fixed Combination Study Group. 12-week study comparing the fixed combination of brimonidine and timolol with concomitant use of the individual components in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol*. 2005 Sep-Oct;15(5):581-90.
61. Tsai JC, Chang HW. Comparison of the effects of brimonidine 0.2% and timolol 0.5% on retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients: a prospective, unmasked study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2005 Dec;21(6):475-82. doi: 10.1089/jop.2005.21.475.
62. Ferencz JR, Gilady G, Harel O, Belkin M, Assia EI. Topical brimonidine reduces collateral damage caused by laser photocoagulation for choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Sep;243(9):877-80. doi: 10.1007/s00417-005-1160-7.
63. Курышева Н.И. Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 1. *Офтальмология*. 2020;17(3s):542-549. [Kuryshva NI. Carbonic Anhydrase Inhibitors in the Treatment of Glaucoma. Review. Part I. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3s):542-549. (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2020-3S-542-549.
64. Stewart WC, Halper LK, Johnson-Pratt L, et al. Tolerability and efficacy of dorzolamide versus acetazolamide added to timolol. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2002 Jun;18(3):211-20. doi: 10.1089/108076802760116133.
65. 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. doi: 10.1034/j.1600-0420.1998.760618.x.
66. Epelde Gonzalo F, Llibre Bombardó J, Martínez Pérez J. Insuficiencia renal aguda por acetazolamida sin evidencia de obstrucción renal [Acetazolamide induced acute renal failure without evidence of renal obstruction]. *An Med Interna*. 1998 Aug;15(8):451. Spanish.
67. Kodjikian L, Durand B, Burillon C, et al. Acetazolamide-induced thrombocytopenia. *Arch Ophthalmol*. 2004 Oct;122(10):1543-4. doi: 10.1001/archophth.122.10.1543.
68. Szawarski P, Hall-Thompson B. Acetazolamide-induced myopia at altitude. *Wilderness Environ Med*. 2009 Fall;20(3):300-1. doi: 10.1580/08-WEME-LE-259R1.1.
69. Batke M, Cappell MS. Adynamic ileus and acute colonic pseudo-obstruction. *Med Clin North Am*. 2008 May;92(3):649-70, ix. doi: 10.1016/j.mcna.2008.01.002.
70. Her Y, Kil MS, Park JH, et al. Stevens-Johnson syndrome induced by acetazolamide. *J Dermatol*. 2011 Mar;38(3):272-5. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00921.x.
71. Bournias TE, 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. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.03.050.
72. Miura K, Ito K, Okawa C, et al. Comparison of ocular hypotensive effect and safety of brinzolamide and timolol added to latanoprost. *J Glaucoma*. 2008 Apr-May;17(3):233-7. doi: 10.1097/IJG.0b013e31815072fe.
73. Liu Y, Zhao J, Zhong X, et al. 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. doi: 10.3389/fphar.2019.00679.
74. Pharmacology Test Prep/1500 USMLE-Style Questions & Answers // M. Babbini, M.L. Tomas. — Thieme, 2015.
75. Archer M, Steinvoort C, Oderda G. Drug Class Review Ophthalmic Cholinergic Agonists Final Report November 2015. University of Utah College of Pharmacy.
76. Beasley H. Miotics in cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1971; 69:237-44.
77. Beasley H. Mitotics in cataract surgery. *Arch Ophthalmol*. 1972 Jul;88(1):49-51. doi: 10.1001/archophth.1972.01000030051011
78. Shaikh MH, Mars JS. The acute effect of pilocarpine on pulsatile ocular blood flow in ocular hypertension. *Eye (Lond)*. 2001 Feb;15(Pt 1):63-6. doi: 10.1038/eye.2001.15.
79. Wutthiphon S, Hanutsaha P, Jenchitr W. Intracameral pilocarpine in topical phacoemulsification. *J Med Assoc Thai*. 2000 Dec;83(12):1452-7.
80. Lexi-Comp's Drug Information Handbook. Hudson, OH: Lexi-Comp; 2015.
81. McEvoy GK, Snow EK, Kester L, Litvak K, Miller J, Welsh OH, eds. AHFS 2015 Drug Information. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2015.
82. Salmon JF. Chapter 11. Glaucoma. In: Riordan-Eva P, Cunningham ET, eds. Vaughan & Asbury's General Ophthalmology. 18<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
83. Fiscella RG. Glaucoma medications: a drug-therapy review. *Manag Care*. 2002 Nov;11(11 Suppl):25-31.
84. Flach AJ, Fraunfelder FW. Chapter 22. Ophthalmic Therapeutics. In: Riordan-Eva P, Cunningham ET, eds.
85. Vaughan & Asbury's General Ophthalmology. 18<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
86. Abbi V, Piplani P. Rho-kinase (ROCK) Inhibitors — A Neuroprotective Therapeutic Paradigm with a Focus on Ocular Utility. *Curr Med Chem*. 2020;27(14):2222-2256. doi: 10.2174/0929867325666181031102829.
87. Tanihara H, Kakuda T, Sano T, et al. Safety and efficacy of ripasudil in Japanese patients with glaucoma or ocular hypertension: 12-month interim analysis of ROCK-J, a post-marketing surveillance study. *BMC Ophthalmol*. 2020 Jul 9;20(1):275. doi: 10.1186/s12886-020-01490-1. Erratum in: *BMC Ophthalmol*. 2020 Sep 4;20(1):362.