

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 615.225.2.03:617.7-007.681].015.4

О.А. Киселева, С.А. Макуха, Л.В. Якубова

ВЛИЯНИЕ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ГЕМОДИНАМИКУ ГЛАЗА

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва

На основе совокупности доказательств причастности нарушений глазного кровотока к патогенезу глаукомы существует большой интерес в исследовании влияния антиглаукомных препаратов на различные сосуды глаза. Действие гипотензивных препаратов на глазной кровоток и различные сосуды глаза в клинических исследованиях изучалось самыми различными методами.

Настоящий обзор обобщает результаты наиболее важных исследований, посвященных влиянию гипотензивных препаратов (М-холиномиметиков, бета-блокаторов, ингибиторов карбоангидразы, простагландинов), на кровоток в различных отделах глаза в эксперименте, у здоровых людей и у больных глазной гипертензией и глаукомой.

Ключевые слова: глаукома, гипотензивные препараты, гемодинамика глаза

О.А. Kiseleva, S.A. Makukha, L.V. Yakubova

THE INFLUENCE OF HYPOTENSIVE PREPARATIONS ON OCULAR HEMODYNAMICS

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases Ministry of Health of the Russian Federation, 105062, Moscow, Russian Federation

The totality of evidence of the role of the blood flow in the eye in pathogenesis of glaucoma account for the ever increasing interest in the investigations of the influence of anti-glaucoma medications on various eye vessels. The effect of anti-glaucoma preparations on various eye vessels was investigated in a clinical study with the use of a variety of different methods. The present review was designed to summarize the results of the most important experimental and clinical research on the influence of hypotensive agents, such as M-cholinomimetics, beta-blockers, carboanhydrase inhibitors, and prostaglandins, on the blood circulation in different eye compartments in experiment, in healthy subjects, and patients with ocular hypertension and glaucoma.

Key words: glaucoma, hypotensive agents, ocular hemodynamics

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — это хроническая, прогрессирующая оптиконейропатия. Основные патогенетические этапы глаукомного процесса хорошо известны и укладываются в две основные теории: механическую и сосудистую. Последние 20 лет обе теории патогенеза глаукомного поражения признаются правильными и проявляющимися у большинства больных глаукомой синергично. Однако точные причинно-следственные связи между ними до конца не выяснены.

Повышенное внутриглазное давление рассматривается как основной фактор риска при глаукоме и его снижение как наиболее доступная для достижения цель при лечении глаукомной оптической нейропатии (ГОН). В литературе имеются подтверждения того, что использование местной гипотензивной терапии приводит к стабилизации зрительных функций у больных глаукомой не только за счет снижения внутриглазного давления (ВГД), но и по причине возможного влияния на гемодинамику глаза [1].

Имеющиеся при ПОУГ изменения сосудов конъюнктивы, геморрагии диска зрительного нерва (ДЗН), глиозоподобные повреждения сетчатки, сужение ретинальных сосудов на ДЗН, а также случаи развития подобной глаукомной экскавации при других состояниях, ведущих к ишемии головки зрительного нерва (неартериитная передняя ишемическая нейропатия, оптическая нейропатия Лебера), позволяют предполагать участие сосудистого фактора в развитии ГОН.

Большое количество печатных работ по гемодинамике глаза при ПОУГ с использованием различных методов ее исследования подтверждает, что скорость кровотока у многих больных глаукомой снижена в различных сосудах. При этом подразумевается и снижение объемного кровотока, точное определение которого *in vivo* пока представляет большие трудности.

На основе совокупности доказательств причастности нарушений глазного кровотока к патогенезу глаукомы существует большой интерес в исследовании влияния антиглаукомных препаратов на различные сосуды глаза. Действие гипотензивных препаратов на

Методы исследования глазной гемодинамики

Метод исследования	Область применения	Исследуемые параметры
ЦДК	Глазничная артерия, ЦАС, ЗКЦА	Скорость кровотока (систолическая, диастолическая, индекс резистентности)
СЛО	Сосуды сетчатки, сосуды хориоидеи	Артерио-венозное время прохождения
РФГ	Капилляры сетчатки	Объем, скорость кровотока
ЛДВ	Сосуды сетчатки	Скорость кровотока
ООД	ЦАС, цилиарные артерии	Перфузионное давление
Плетизмография	Объем глазного яблока	Систолический прирост пульсового объема крови
Наблюдение эноптического феномена голубого	Перимакуляные капилляры	Скорость кровотока
ЛДФ	Сосуды ДЗН	Кровоток в капиллярах

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4—7 — ЦДК — цветное доплеровское картирование; СЛО — сканирующая лазерная офтальмоскопия; РФГ — ретинальная флоуметрия Гейдельберга; ЛДВ — лазерная доплер-велоимметрия; ООД — окулоосциллодинамография; ЛДФ — лазер-доплер-флоуметрия; ЦАС — центральная артерия сетчатки; ЗКЦА — задние короткие цилиарные артерии.

глазной кровотока и различные сосуды глаза в клинических исследованиях изучались самыми различными методами, которые представлены в табл. 1 [2—4].

М-холиномиметики и глазное кровообращение

Пилокарпин является парасимпатомиметиком (агонистом мускариновых рецепторов), механизм действия которого на отток внутриглазной жидкости заключается в его деблокирующем действии на УПК и шлеммов канал, через прямое воздействие на М-3 мускариновые рецепторы, располагающиеся в радужке, цилиарной мышце и цилиарном эпителии. Известно, что под влиянием миотиков тонус цилиарной мышцы повышается, трабекула натягивается, шлеммов канал расширяется и его заблокированные участки открываются. Некоторое значение также имеет увеличение проницаемости внутренней стенки синуса, вызванное ее натяжением. Кроме того, влияние препарата на М-3 мускариновые рецепторы, расположенные на эндотелии сосудов, приводит к выделению оксида азота (NO), который, проникая в гладкие мышцы, может оказывать вазодилатирующее действие [5, 6].

Исследуя влияние 4 % раствора пилокарпина на кровообращение в глазах кроликов методом меченых микросфер, К. Green и Т. Hatchet [цит. 2] обнаружили сужение сосудов переднего отдела глаз и отсутствие

изменений со стороны сосудов сетчатки и хориоидеи. Тогда как, А. Alm и соавт. [цит. 2] на глазах обезьян с использованием радиоактивных микросфер показал сосудорасширяющий эффект 4% раствора пилокарпина, который выражался в двукратном увеличении кровотока в сосудах переднего отдела глаза. Противоречивые результаты были опубликованы и в отношении влияния пилокарпина на гемодинамику глаз больных глазной гипертензией (ГГ). В то время как М. Shaikh и J. Mars [цит. 2] описали значительное увеличение пульсового объема крови глазного яблока при использовании 2% раствора пилокарпина, Т. Mittag и соавт. [16] не наблюдали никаких существенных изменений в амплитуде глазного пульса после применения даже 4% раствора пилокарпина.

Единственное исследование по оценке влияния 1% раствора пилокарпина на гемодинамику глаза больных глаукомой было выполнено К. Claridge и S. Smith [7], которые измеряли пульсовую кровотока у 18 больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), применявших комбинацию 1% раствора пилокарпина и 0,5% раствора тимолола. Через 2 нед после отмены пилокарпина не было отмечено никаких существенных изменений пульсового кровотока, несмотря на значительное повышение ВГД. Это позволило авторам предположить, что пилокарпин не оказывает прямого влияния на глазное кровообращение.

Таблица 2

Влияние пилокарпина на гемодинамику глаз здоровых, больных глазной гипертензией и первичной открытоугольной глаукомой

Объект исследования	Метод исследования	Автор, год	Результат
Здоровые люди	ЦДК	Лоскутов И.А., 2002	Без изменений
”	ООД	Pullinat L.E., 1988	”
”	”	Stodmeister R., 1988	”
”	ЦДК	Schmetterer L., 1997	”
ГГ	ПГК	Shaikh M.H., 2001	Увеличение
”	”	Mittag T.W., 1994	Без изменений
ПОУГ	”	Claridge K.G., 1993	”

Примечание. ПГК — пульсация глазного кровотока.

Таблица 3

Сравнение влияния бетаксолола и тимолола на поля зрения больных глаукомой

Автор и год	Бетаксолол лучше	Тимолол лучше	Бетаксолол = Тимолол
Messmer C. et al., 1991	+	-	-
Collignon-Brach J., 1992	+	-	-
Collignon-Brach J., 1994	+	-	-
Kaiser H.J. et al., 1994	+	-	-
Tasindi E., Talu H., 1997	+	-	-
Drance S.M., 1998	(+)	-	+
Vainio-Jylha E., Vuori M.L., 1999	-	-	+
Watson P.G. et al., 2001	-	-	+
Araie M. et al., 2003	(+)	-	+
Rainer G. et al., 2003	(+)	-	-
Ohtake Y. et al., 2004	+	-	-
Sponsel W.E., 2004	+	-	-
Miki H., Miki K., 2004	+	-	-

Примечание. (+) — незначительно лучше.

Таким образом, количество работ, посвященных изучению влияния М-холиномиметиков на глазное кровообращение очень небольшое, а их результаты неоднозначны (табл. 2).

Бета-блокаторы и глазное кровообращение

Лекарства, которые связываются с бета-рецепторами, но не активируют их, известны как бета-адренергические антагонисты или бета-блокаторы. Теория бета-адренергической рецепции была создана в 1948 г. [8]. Фармакодинамические эффекты бета-блокады многообразны, поскольку клетки, содержащие бета-адренергические рецепторы, широко представлены во всем организме. Возбуждение бета-2-рецепторов вызывает расслабление скелетных мышц, гладких мышц бронхов и кровеносных сосудов. В зависимости от специфики влияния на бета-1- или бета-2-рецепторы бета-блокаторы классифицируются как неселективные (когда они одинаково связываются с обоими рецепторами) или селективные (если они имеют большее средство к конкретным рецепторам).

Бета-рецепторы широко представлены в глазу, включая трабекулярную ткань, эпителий хрусталика и цилиарные, хориоидальные и даже ретинальные артерии. Все бета-блокаторы, используемые для лечения больных глаукомой, объединяет то, что все они снижают продукцию внутриглазной жидкости (ВГЖ) и уменьшают кровоток в капиллярах цилиарных отростков. В экспериментальных работах на изолированной задней цилиарной артерии было обнаружено, что стимуляция бета-адренергических рецепторов приводит к сокращению сосудистой стенки [9].

Наиболее доступными для клинического применения во всем мире стали тимолол и бетаксолол. С этим связано большое количество экспериментальных и клинических обобщающих сравнительных исследований данных препаратов. Сравнение гипотензивной эффективности 0,5% раствора бетаксолола и 0,5%

раствора тимолола показало, что бетаксолол в некоторых исследованиях был равен тимололу, но никогда не был эффективнее тимолола в уровне снижения внутриглазного давления [4].

Однако в непродолжительных и долгосрочных исследованиях сроком до 2 лет поля зрения у пациентов, получавших бетаксолол сохранялись лучше. Оказалось, бетаксолол лучше или так же как тимолол, способствует сохранению зрительных функций больных глаукомой, хотя меньше снижает давление. Результаты некоторых долгосрочных исследований, посвященных сравнению влияния тимолола и бетаксолола на поля зрения больных глаукомой представлены в табл. 3.

Наиболее вероятным было предположить, что нейрорепротекторный эффект от применения бетаксолола связан с его вазоактивными свойствами как блокатора кальциевых каналов [9].

Бетаксолол рассматривается также как препарат, обладающий прямым нейрорепротекторным действием, так как может блокировать поступление кальция в клетку, тем самым предохраняя ее от гибели. Однако результаты многочисленных исследований по изучению состояния глазной гемодинамики на фоне лечения бета-блокаторами оказались противоречивы как в лабораторных, так и в клинических условиях.

Так как тимолол остается «золотым стандартом» препарата для снижения ВГД, с которым сравниваются все новые антиглаукомные препараты, и поскольку неселективные бета-блокаторы обладают потенциальным сосудосуживающим эффектом, влияние тимолола на различные сосуды глаз больных глаукомой было широко исследовано. При этом на каждое исследование, подтверждающее возможное отрицательное воздействие тимолола, два других исследования указывают на отсутствие влияния или даже на положительный эффект этого препарата на глазной кровоток.

Исследуя влияние 0,5% раствора тимолола на кровообращение переднего отдела глаз кроликов (сосуды цилиарного тела, радужной оболочки) методом меченых микросфер, E.M. Van Buskirk и соавт., K. Watanabe, G.C. Chiou и соавт., Y. Tamaki и соавт. [цит. 2] выявили снижение перфузии. Напротив, K. Green и соавт., W.M. Jay и соавт. [цит. 2] не выявили индуцированного 0,5% раствором тимолола снижения кровообращения в сосудах переднего отдела глаз кроликов. В то же время G.C. Chiou и соавт. [цит. 2], используя технику меченых микросфер, выявили двухфазное действие L-тимолола (в начале действия препарата — снижение кровообращения, далее — его увеличение).

Исследуя влияние 0,5% раствора тимолола на кровообращение сосудов сетчатки, хориоидеи и ДЗН в глазах кроликов техникой меченых микросфер, G.C. Chiou и соавт., W.M. Jay и соавт. выявили улучшение кровотока в этих сосудах [цит. 2]. Напротив, K. Green и соавт., а также в последующие годы G.C. Chiou и соавт., используя аналогичный метод исследования, не выявили статистически значимых изменений кровотока в сосудах тех же структур глаза животных [цит. 2]. Анализ влияния 0,5% раствора тимолола на кровообращение сетчатки, сосудистой оболочки и ДЗН у людей также дает противоречивые результаты (табл. 4). Исследования с использованием ЛДВ, ЛДФ или измерений пульсации кровотока

Влияние тимолола на гемодинамику глаз здоровых, больных глазной гипертензией и первичной открытоугольной глаукомой

Объект исследования	Метод исследования	Автор, год	Результат
Здоровые люди	ЛДВ, ЛДФ	Schmetterer L., 1997	Снижение
”	”	Yoshida A., 1998	”
”	”	Haefliger I.O., 1999	”
”	ЛДВ	Yoshida A., 1991	Без перемен
”	ЛСМ	Ishikawa Y., 1996	”
”	ЛДВ	Grunwald J.E., 1990, 1991	Увеличение
”	СЛО	Wolf S., 1989	”
”	”	Arend O., 1998	”
”	ФАГ	Arend O., 1998	”
”	Плетизмография	Yoshida A., 1991	Снижение
”	”	Yamazaki S., 1992	Без перемен
”	”	Sponsel W.E., 2000	”
”	ЦДК	Steirgwald Jr., 1993, 2001	Увеличение
”	”	Schmetterer L., 1997	Без перемен
ГНД	ЛДВ	Truckenbrodt C., 1992	”
ПОУГ	ЦДК	Курышева Н.И., 2001	”
”	”	Лоскутов И.А., 2002	”
”	РФГ	Lubeck P., 2001	”
ПОУГ, ГНД	ЦДК	Harris A., 1995	”
”	”	Nicolela M.T., 1996	”
”	”	Evans D.W., 1999	”
ПОУГ	ЦДК(RI)	Altan-Yaycioglu R., 2001	Увеличение
”	”	Bergstrand I.C., 2001	Снижение
ГГ	ЦДК	Bergstrand I.C., 2001	Без перемен
ПОУГ	Плетизмография	Trew D.R., Smith S.E., 1991	”
”	”	Claridge K.G., Smith S.E., 1994	”
ПОУГ	”	Morsman C.D., 1995	”
ПОУГ	”	Vertugno M., 1998	”
ПОУГ	”	Boles-Carenini A., 1994	Снижение

Примечание. Здесь и в табл. 6 — ЛСМ — лазер-спекл-метод; ФАГ — флюоресцентная ангиография; RI — индекс резистентности сосудов.

сосудистой оболочки и ДЗН здоровых добровольцев выявили, что 0,5% раствор тимолола может отрицательно влиять на показатели кровообращения хориоидеи, сетчатки и перипапиллярной зоны [16]. Напротив, А. Yoshida и соавт. с использованием ЛДВ, и Y. Ishikawa и соавт. с помощью лазерной спекл-флоуметрии определили, что 0,5% раствор тимолола не вызывает изменений кровотока сетчатки и ДЗН в глазах без глаукомы [цит. 2].

Изучение влияния 0,5% раствора тимолола на кровоток в ЦАС здоровых добровольцев методом ЦДК дало разные результаты в разных исследованиях: с одной стороны — увеличение [10, 11], с другой — отсутствие изменения скорости кровотока [12].

В исследованиях о влиянии 0,5% раствора тимолола на кровоток в сосудах сетчатки у пациентов с офтальмогипертензией J.E. Grunwald и соавт., используя метод лазерной доплер-велоиметрии, выявили увеличение кровотока, тогда как R.-F. Wang и соавт. не

выявили статистически значимых изменений кровотока у таких больных [цит. 2].

В 2001 г. I.C. Bergstrand и соавт., исследуя влияние 0,5% раствора тимолола на кровоток в ЦАС методом ЦДК, сопоставили результаты, полученные в 2 исследуемых группах — больных ПОУГ и пациентов с глазной гипертензией [цит. 2]. Авторы выявили значительное увеличение конечной диастолической скорости и снижение RI в 1-й группе, но не смогли обнаружить тот же результат во 2-й исследуемой группе.

Существует ряд исследований по изучению изменения пульсового глазного кровотока под влиянием 0,5% раствора тимолола у больных ПОУГ [7, 13, 14]. Авторы не выявили каких-либо изменений в результате исследований. Напротив, A. Boles-Carenini и соавт. в своих исследованиях подтвердили снижение этого показателя в аналогичном по структуре исследовании [цит. 2].

Влияние бетаксолола на гемодинамику глаз здоровых, больных глазной гипертензией и первичной открытоугольной глаукомой

Объект исследования	Метод исследования	Автор, год	Результат
Здоровые люди	ЦДК	Schmetterer L., 1997	Без перемен
ГГ	”	Steirgwalz Jr., 2001	Увеличение
ПОУГ	”	Курьшева Н.И., 2001	”
”	”	Лоскутов И.А., 2002	”
”	Плетизмография	Morsman C.D., 1995	Снижение
”	”	Boles-Carenini A., 1994	Без перемен
ГНД	ЦДК	Harris A., 2000	”
”	”	Harris A., 1995	”

Гипотеза, что бетаксолол — селективный бета-блокатор — может улучшать глазной кровоток, избегая вазоконстрикции, как у неселективных бета-блокаторов, побудило нескольких авторов к исследованию влияния этого препарата на различные сосуды в эксперименте и в клинике (табл. 5).

Суммируя результаты экспериментальных исследований можно сделать следующие выводы: влияние 0,5% раствора бетаксолола на кровоток в сосудах хориоидеи глаз кроликов имело противоположные результаты, одни авторы (J.H. Kim и соавт.) выявили снижение показателей скорости кровотока, другие (J.W. Keil, P. Patel) подобных изменений не выявили [цит. 2].

Исследуя кровоток в сосудах ДЗН глаз кроликов методом лазерного спекла, M. Araie и K. Muta, выявили значительное увеличение скорости кровотока, в то время как S. Orgul подобных результатов не получил [цит. 2]. Влияние 0,5% раствора бетаксолола на кровоток у здоровых добровольцев в сосудах сетчатки изучалось несколькими исследователями различными методами: Y. Ishikawa и Y. Tamaki — методом лазерного спекла, L.E. Pullinat и R. Stodtmeister — методом окуло-осцилло-динамографии, A. Harris — методом плетизмографии, I.O. Naefliger — с помощью ретинального флоуметра Гейдельберга [цит. 2].

В результате этих исследований не было выявлено статистически значимых изменений кровотока в сосудах сетчатки здоровых глаз на фоне влияния бетаксолола. Напротив, существуют исследования, подтверждающие усиление кровотока в сосудах сетчатки после использования 0,5% раствора бетаксолола у здоровых добровольцев (O. Arend и соавт., A. Yoshida и соавт., Y. Tamaki и соавт.) [цит. 2].

Исследуя у здоровых добровольцев кровоток ДЗН методом ЦДК, L. Schmetterer и соавт. не выявили статистически значимых изменений, в то время как A. Yoshida и соавт., Y. Tamaki и соавт. выявили усиление микроциркуляции ДЗН при длительном использовании 0,5% раствора бетаксолола [цит. 2].

Исследования C.D. Morsman и соавт., изучающих изменения пульсового кровотока больных ПОУГ, выявили снижение его показателей, в то время как A. Boles-Carenini и соавт. не выявили статистически значимых изменений [цит. 2].

Исследуя ретробульбарную гемодинамику методом ЦДК больных глаукомой нормального давления (ГНД), A. Harris [16, 17] и больных ПОУГ D.W. Evans

[15, 16] получили различные результаты — отсутствие статистически значимых изменений в первом случае и ухудшение гемодинамических параметров во втором. При этом RI в глазничной артерии больных ПОУГ достоверно снижался, а у больных ГНД не изменялся.

Изучение кровотока в ЦАС больных, получавших 0,5% раствор бетаксолола, методом доплеровского картирования показало также неодинаковые результаты при обследовании больных ПОУГ — снижение RI [18], больных ГНД — отсутствие изменений [19].

После рассмотрения результатов клинических исследований влияния бета-блокаторов на гемодинамику различных сегментов глаза в норме и при глаукоме становится понятно, что вопрос о сосудистых эффектах бета-блокаторов остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Аналоги простагландина F2-альфа и глазное кровообращение

Открытие влияния простагландинов (ПГ) на офтальмотонус позволило начать их использование в качестве терапевтических препаратов. В последние годы было выявлено несколько типов простагландиновых рецепторов, специфичных для разных классов ПГ. Наиболее широко в тканях глазного яблока человека представлены FP-рецепторы, которые были обнаружены в цилиарной мышце и эпителии, в трабекулярной ткани, в меланоцитах радужки и в эпителии капсулы хрусталика. Ряд исследователей обнаружили, что при местном применении простагландины E и F вызывают снижение ВГД. Эффект простагландинов F и особенно их аналогов оказался более выраженным. Снижение офтальмотонуса при местном применении ПГ происходит вследствие усиления увеосклерального оттока водянистой влаги.

Согласно последним данным, усиление увеосклерального оттока связано с разрежением экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) ресничной мышцы. Взаимодействуя со специфическими рецепторами, простагландины F2a вызывают усиление секреции матричных металлопротеаз (ММП) в тканях цилиарной мышцы. ММП секретируются, как неактивные проэнзимы, экстрацеллюлярно они превращаются в активные ферменты, которые могут разрушать фибриллы коллагена, в результате чего происходит разрежение ЭЦМ.

Таблица 6

Влияние латанопроста на гемодинамику глаз здоровых, больных глазной гипертензией и первичной открытоугольной глаукомой

Объект исследования	Метод исследования	Автор, год	Результат
Здоровые люди	Плетизмография	Geyer O., 2001	Увеличение
”	”	Sponsel W., 2002	”
”	”	Kuba G.B., 2001	Без перемен
”	ФАГ	Seong G.J., 1999	”
”	ЛСМ	Ishii K., Tamaki Y., 2001	Увеличение
”	ЦДК	Tamaki Y., 2001	Без перемен
ПОУГ	”	Лоскутов И.А., 2002	Увеличение
”	”	Nicolela M.T., 1996	Без перемен
”	Плетизмография	Vetrugno M., 1998	Увеличение/снижение
ГНД	”	McKibbin M., 1999	Увеличение
ПОУГ	”	Georgopoulos G.T., 2000	”

ПГ являются активными веществами и в малых количествах выполняют регуляторную роль в клетках и тканях. Так, в результате исследований была выявлена способность простагландинов F2a и E2 в малых (пороговых) дозах уменьшать спазм сосудов, а в больших дозах увеличивать его [20].

Регулирующее влияние ПГ осуществляется через моделирование активности (повышение или понижение) рецепторов клеток, изменение образования внутриклеточного медиатора цАМФ, изменение кинетики кальция в клетке.

Латанопрост является аналогом простагландина F2a, первым из разработанных и одним из самых эффективных препаратов этой группы. Поскольку многие естественные простагландины оказывают заметное воздействие на сердечно-сосудистую систему, предполагается, что синтетические простагландины могут оказывать влияние на сосуды глаза.

Экспериментальные исследования на животных (глаза кроликов) методом меченых микросфер не выявили статистически значимых изменений регионарного кровотока при использовании латанопроста, за исключением переднего отдела глаза, где отмечалось увеличение кровотока [21, 22]. Однако исследования K. Ishii и M. Agaie и соавт. показали увеличение кровотока в сосудах ДЗН обезьян и кроликов при закапывании латанопроста [цит. 2].

Результаты клинических исследований влияния

латанопроста на гемодинамику глаз здоровых добровольцев и больных ПОУГ представлены в табл. 6.

Исследуя пульсовую кровотоку глаз здоровых добровольцев, O. Geyer, W.E. Sponsel, G.B. Kuba обнаружили увеличение его показателей [цит. 2]. Напротив, G.J. Seong не выявил статистически значимых изменений кровотока в сетчатке, ДЗН или перипапиллярной области при измерении с помощью ретинального флоуметра Гейдельберга [цит. 2].

Существует несколько исследований, в которых оценивалось влияние аналогов простагландинов на глазную кровотоку больных глаукомой. M.T. Nicolela и соавт. пришли к выводу, что в целом местное применение латанопроста приводит к статистически значимому снижению ВГД без изменения гемодинамики в ретробульбарных сосудах [цит. 2].

Напротив, M. Vetrugno в своем исследовании, сравнивая влияние латанопроста и 0,5% раствора тимолола на пульсовую кровотоку 24 глаз больных ПОУГ после 6 мес лечения, выявил увеличение его объема в первый день на 55,8% в глазах пациентов, получавших латанопрост, и последующее его снижение до 22,6% к концу наблюдения [цит. 2]. Тимолол не показал влияния на пульсовую кровотоку при сравнимом с латанопростом снижении внутриглазного давления.

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение возможности влияния синтетических простагландинов на гемодинамику глаз больных глаукомой.

Таблица 7

Влияние дорзоламида на гемодинамику глаз здоровых, больных глазной гипертензией и первичной открытоугольной глаукомой

Объект исследования	Метод исследования	Автор, год	Результат
Здоровые люди	СЛО	Harris A., 1996	Увеличение
”	ЛДВ	Grunwald J.E., 1997	Без перемен
ПОУГ	ЦДК	Лоскутов И.А., 2002	Увеличение (ЦАС)
”	”	Harris A., 1999, 2000	Без перемен
”	”	Martinez A., 1999	Увеличение
”	СЛО	Avunduk A.M., 2001	Без перемен

Ингибиторы карбоангидразы и глазное кровообращение

Установлено, что фермент карбоангидраза содержится в цилиарном теле и принимает активное участие в образовании водянистой влаги. Механизм действия всех ингибиторов карбоангидразы заключается в уменьшении активности фермента карбоангидразы, которая катализирует гидратацию и дегидратацию углекислого газа. Гидратация углекислого газа — главный процесс в цилиарных отростках, обеспечивающий продукцию водянистой влаги с помощью активного транспорта ионов натрия от цилиарных эпителиальных клеток в заднюю камеру глаза. Уменьшение активности этого фермента приводит к снижению скорости секреции ВГЖ.

В экспериментальных работах Х. Martin и Н. Malina, Т. Wilson была обнаружена сосудорасширяющая способность препаратов ингибиторов карбоангидразы, что связывают с развитием метаболического ацидоза [цит. 15].

Наиболее эффективными ингибиторами карбоангидразы являются некоторые сульфаниламиды. Одним из таких препаратов, которые значительно снижают ВГД при местном применении, является дорзоламид.

При исследовании влияния дорзоламида на кровоток в сосудах сетчатки здоровых людей методами сканирующей лазерной офтальмоскопии и лазерной доплер-велосимметрией были выявлены как способность препарата увеличивать показатели кровотока [23], так и отсутствие какого-либо эффекта от его применения [24] (табл. 7).

Изучение влияния дорзоламида на кровоток в центральной артерии сетчатки и глазной артерии больных глаукомой с использованием метода ЦДК и СЛО в двух независимых исследованиях показало, что препарат не изменяет скоростные показатели в этих сосудах [19, 25, 26]. В то время как Т. Martinez и соавт. в аналогичном исследовании установили повышение показателей линейной скорости кровотока в этих же сосудах глаз [цит. 2].

Обзор доступной литературы показал отсутствие работ, посвященных оценке влияния гипотензивных препаратов на гемодинамику глаз у детей с врожденной глаукомой. Единичное исследование у больных с ювенильной глаукомой, применявших комбинацию 0,5% раствора тимолола и 2% раствора дорзоламида, было выполнено С. Costagliola и соавт. [27], которые методом ЛДФ определили улучшение кровообращения в зоне нейроретинального пояса, темпоральной и назальной ретинальных перипапиллярных областей на фоне применения данных препаратов.

Заключение

Исследования разных авторов влияния на глазное кровообращение различных групп гипотензивных препаратов заставляют предположить, что наряду со свойством снижать внутриглазное давление, препараты могут обладать какими-то дополнительными свойствами, которые позволяют им более эффективно сохранять зрительные функции больных глаукомой.

Авторы исследований, выявивших положительные с их точки зрения изменения каких-либо пара-

метров кровотока глаз делают вывод, что они могут быть обусловлены сосудистыми эффектами гипотензивных препаратов. Однако анализ всех исследований по воздействию гипотензивных препаратов на гемодинамику глаз в эксперименте и клинике, показывает, что методы исследования глазного кровообращения *in vivo* имеют множество недостатков. Основная проблема понимания исследований в области гемодинамики глаза состоит в том, что результаты разных методов практически не поддаются сравнению. Разные методы исследуют гемодинамику глазного яблока на свой лад, при этом давая информацию о различных участках кровоснабжения от глазничной артерии до капилляров сетчатки. Прямое сравнение результатов таких исследований практически невозможно.

После рассмотрения результатов клинических исследований влияния местных гипотензивных препаратов на гемодинамику различных сегментов глаза в норме и при глаукоме, становится понятно, что вопрос о сосудистых эффектах препаратов остается открытым и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакинский П.П. Влияние консервативной терапии и хирургического лечения на регионарную гемодинамику глаза при ПОУГ: Дисс. М.; 2000.
2. Costa Vital P. The effects of antiglaucoma and systemic medications on ocular blood flow. *Progr. Retin. Eye Res.* 2003; 22 (6): 769—805.
3. Flammer J., Konieczka K., Flammer A.J. The role of ocular blood in the pathogenesis of glaucomatous damage. *US Ophthalmol. Rev.* 2011; 4 (2): 84—7.
4. Grieshaber M.C., Flammer J. Blood flow in glaucoma. *Curr Opin. Ophthalmol.* 2005; 16 (3): 79—83.
5. Лоскутов И.А. Роль нарушений микроциркуляции в сосудах глаза в патогенезе глаукоматозной нейропатии: Дисс. М.: 2002.
6. Messerly J. Parasympathetic drugs in the eye. In: Orgul S., Flammer J., eds. *Pharmacotherapy in glaucoma*. Bern: Verlag Hans Huber; 2000: 127—35.
7. Claridge K.G., Smith S.E. Diurnal variation in pulsatile ocular blood flow in normal and glaucomatous eyes. *Surv. Ophthalmol.* 1994; 38 (3): 198—205.
8. Ермакова В.Н. Экспериментальное и клинико-фармакологическое изучение глазных форм адренергических и антиадренергических средств и применение их в лечении глаукомы: Дисс. М.; 1991.
9. Курьшова Н.И. Бетаксол в лечении первичной глаукомы. *Глаукома.* 2006; 2: 73—6.
10. Steigerwalt Jr R.D., Belcaro G., Cesarone M.R., Laurora G., DeSanctis M.T., Milazzo M. Doppler ultrasonography of the central retinal artery in normal treated with topical timolol. *Eye.* 1993; 7 (3): 403—6.
11. Steigerwalt Jr R.D., Laurora G., Belcaro G.V., Cesarone M.R., DeSanctis M.T., Incandela L., Minicucci R. Ocular, retrobulbar blood flow in ocular hypertensives treated with topical timolol, betaxolol and carteolol. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2001; 17 (6): 537—44.
12. Schmetterer L., Strenn K., Findl O., Breiteneder H., Graselli U., Agnetter E., Eichler H.G., Wolz M. Effects of antiglaucoma drugs on ocular hemodynamics in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1997; 61 (5): 583—95.
13. Morsman C.D., Bosem M.E., Lusky M., Weinreb R.N. The effect of topical beta-adrenoceptor blocking agents on pulsatile ocular blood flow. *Eye.* 1995; 9 (3): 344—7.
14. Trew D.R., Smith S.E. Postural studies in pulsatile ocular blood flow: 11 chronic open angle glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1991; 75 (2): 71—5.
15. Evans D.W., Harris A., Cantor L.B. Primary open-angle glaucoma patients characterized by ocular vasospasm demonstrate a

- different ocular vascular response to timolol versus betaxolol. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 1999; 15 (6): 479—87.
16. *Griehaber M.C., Flammer J.* Is the medication used to achieve the target intraocular pressure in glaucoma therapy of relevance? — An exemplary analysis on the basis of two beta-blockers. *Progr. Retin. Eye Res.* 2010; 29 (1): 79—93.
 17. *Harris A., Spaeth G.L., Sergott R.C., Katz L.J., Cantor L.B., Martin B.J.* Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal-tension glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1995; 120 (2): 168—75.
 18. *Altan-Yaycioglu R., Turder G., Akdol S., Izgi B.* The effects of beta-blockers on ocular blood flow in patients with primary open angle glaucoma: a color doppler imaging study. *Eur. J. Ophthalmol.* 2001; 11 (1): 37—46.
 19. *Harris A., Arend O., Chung H.S., Kagemann L., Cantor L., Martin B.* A comparative study of betaxolol and dorzolamide effect on ocular circulation in normal-tension glaucoma patients. *Ophthalmology.* 2000; 107 (3): 430—4.
 20. *Schmidt K.-G.* Prostaglandin receptors in ocular tissues and their pharmacological influenced, In: Orgul S., Flammer J., eds. *Pharmacotherapy in glaucoma.* Bern: Verlag Hans Huber. 2000: 159—65.
 21. *Stjernschantz J., Selen G., Astin M., Karlsson M., Resul B.* Effect of latanoprost on regional blood flow and capillary permeability in the monkey eye. *Arch. Ophthalmol.* 1999; 117 (10): 1363—7.
 22. *Stjernschantz J., Selen G., Astin M., Resul B.* Microvascular affects of selective prostaglandin analogues in the eye with special reference to latanoprost and glaucoma treatment. *Progr. Retin. Eye Res.* 2000; 19 (4): 459—96.
 23. *Harris A., Arend O., Arend S., Martin B.* Effects of topical dorzolamide on retinal and retrobulbar hemodynamics. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1996; 74 (6): 569—72.
 24. *Grunwald J.E., Mathur S., Dupont J.* Effects of dorzolamide hydrochloride 2% on the retinal circulation. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1997; 75 (3): 236—8.
 25. *Avunduk A.M., Sari A., Akyol N., Ozturk O., Kapicioglu Z., Erdol H., Imamoglu H.I.* The one-month effects of topical betaxolol, dorzolamide and apraclonidine on ocular blood flow velocities in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica.* 2001; 215 (5): 361—5.
 26. *Harris A., Arend O., Kagemann L., Garrett M., Chung H., Martin B.* Dorzolamide, visual function and ocular hemodynamics in normal-tension glaucoma. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 1999; 15 (3): 189—97.
 27. *Costagliola C., Campa C.* Effect of 2% dorzolamide on retinal blood flow: a study on juvenile primary open-angle glaucoma patients already receiving 0,5% timolol. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 63 (3): 376—9.
- REFERENCES
1. *Bakshinskij P.P.* Influence of conservative therapy and surgical treatment on regionary haemo dynamics of eye at POUG: Diss. Moscow; 2000 (in Russian).
 2. *Costa Vital P.* The effects of antiglaucoma and systemic medications on ocular blood flow. *Progr. Retin. Eye Res.* 2003; 22 (6): 769—805.
 3. *Flammer J., Konieczka K., Flammer A.J.* The role of ocular blood in the pathogenesis of glaucomatous damage. *US Ophthalm. Rev.* 2011; 4 (2): 84—7.
 4. *Griehaber M.C., Flammer J.* Blood flow in glaucoma. *Curr Opin. Ophthalmol.* 2005; 16 (3): 79—83.
 5. *Loskutov L.A.* Role of violations of microcirculation in eye vessels in pathogenesis of glaucomatous neuropathy: Diss. Moscow; 2002 (in Russian).
 6. *Messierly J.* Parasympathetic drugs in the eye. In: Orgul S., Flammer J., eds. *Pharmacotherapy in glaucoma.* Bern: Verlag Hans Huber; 2000: 127—35.
 7. *Claridge K.G., Smith S.E.* Diurnal variation in pulsatile ocular blood flow in normal and glaucomatous eyes. *Surv. Ophthalmol.* 1994; 38 (3): 198—205.
 8. *Ermakova V.N.* Experimental and kliniko-pharmacological studying of eye forms of adrenergicheskoy and antiadrenergicheskoy means and applications in glaucoma treatment: Diss. Moscow; 1991 (in Russian).
 9. *Kuryshcheva N.I.* Betaksolol in treatment of primary glaucoma. *Glaucoma.* 2006; 2: 73—6 (in Russian).
 10. *Steigerwalt Jr R.D., Belcaro G., Cesarone M.R., Laurora G., DeSanctis M.T., Milazzo M.* Doppler ultrasonography of the central retinal artery in normal treated with topical timolol. *Eye.* 1993; 7 (3): 403—6.
 11. *Steigerwalt Jr R.D., Laurora G., Belcaro G.V., Ceserone M.R., DeSanctis M.T., Incandela L., Minicucci R.* Ocular, retrobulbar blood flow in ocular hypertensives treated with topical timolol, betaxolol and carteolol. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2001; 17 (6): 537—44.
 12. *Schmitterer L., Strenn K., Findl O., Breiteneder H., Graselli U., Agneter E., Eichler H.G., Wolzt M.* Effects of antiglaucoma drugs on ocular hemodynamics in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1997; 61 (5): 583—95.
 13. *Morsman C.D., Bosen M.E., Lusky M., Weinreb R.N.* The effect of topical beta-adrenoceptor blocking agents on pulsatile ocular blood flow. *Eye.* 1995; 9 (3): 344—7.
 14. *Trew D.R., Smith S.E.* Postural studies in pulsatile ocular blood flow: 11 chronic open angle glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1991; 75 (2): 71—5.
 15. *Evans D.W., Harris A., Cantor L.B.* Primary open-angle glaucoma patients characterized by ocular vasospasm demonstrate a different ocular vascular response to timolol versus betaxolol. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 1999; 15 (6): 479—87.
 16. *Griehaber M.C., Flammer J.* Is the medication used to achieve the target intraocular pressure in glaucoma therapy of relevance? — An exemplary analysis on the basis of two beta-blockers. *Progr. Retin. Eye Res.* 2010; 29 (1): 79—93.
 17. *Harris A., Spaeth G.L., Sergott R.C., Katz L.J., Cantor L.B., Martin B.J.* Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal-tension glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1995; 120 (2): 168—75.
 18. *Altan-Yaycioglu R., Turder G., Akdol S., Izgi B.* The effects of beta-blockers on ocular blood flow in patients with primary open angle glaucoma: a color doppler imaging study. *Eur. J. Ophthalmol.* 2001; 11 (1): 37—46.
 19. *Harris A., Arend O., Chung H.S., Kagemann L., Cantor L., Martin B.* A comparative study of betaxolol and dorzolamide effect on ocular circulation in normal-tension glaucoma patients. *Ophthalmology.* 2000; 107 (3): 430—4.
 20. *Schmidt K.-G.* Prostaglandin receptors in ocular tissues and their pharmacological influenced, In: Orgul S., Flammer J., eds. *Pharmacotherapy in glaucoma.* Bern: Verlag Hans Huber. 2000: 159—65.
 21. *Stjernschantz J., Selen G., Astin M., Karlsson M., Resul B.* Effect of latanoprost on regional blood flow and capillary permeability in the monkey eye. *Arch. Ophthalmol.* 1999; 117 (10): 1363—7.
 22. *Stjernschantz J., Selen G., Astin M., Resul B.* Microvascular affects of selective prostaglandin analogues in the eye with special reference to latanoprost and glaucoma treatment. *Progr. Retin. Eye Res.* 2000; 19 (4): 459—96.
 23. *Harris A., Arend O., Arend S., Martin B.* Effects of topical dorzolamide on retinal and retrobulbar hemodynamics. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1996; 74 (6): 569—72.
 24. *Grunwald J.E., Mathur S., Dupont J.* Effects of dorzolamide hydrochloride 2% on the retinal circulation. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1997; 75 (3): 236—8.
 25. *Avunduk A.M., Sari A., Akyol N., Ozturk O., Kapicioglu Z., Erdol H., Imamoglu H.I.* The one-month effects of topical betaxolol, dorzolamide and apraclonidine on ocular blood flow velocities in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica.* 2001; 215 (5): 361—5.
 26. *Harris A., Arend O., Kagemann L., Garrett M., Chung H., Martin B.* Dorzolamide, visual function and ocular hemodynamics in normal-tension glaucoma. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 1999; 15 (3): 189—97.
 27. *Costagliola C., Campa C.* Effect of 2% dorzolamide on retinal blood flow: a study on juvenile primary open-angle glaucoma patients already receiving 0,5% timolol. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 63 (3): 376—9.