

# Оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации бринзоламида 1% и тимолола 0,5% в лечении первичной открытоугольной глаукомы

Сидорова А.В., зав. отделением хирургического лечения глаукомы;

Старостина А.В., к.м.н., научный сотрудник отдела хирургического лечения глаукомы;

Бурлаков К.С., клинический ординатор;

Кокаева Е.А., клинический ординатор;

Булдаков И.А., клинический ординатор.

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ,  
127486, Российская Федерация, Москва, Бескудниковский бульвар, 59А.

**Финансирование:** авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.  
**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Для цитирования:** Сидорова А.В., Старостина А.В., Бурлаков К.С., Кокаева Е.А., Булдаков И.А.

Оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации бринзоламида 1% и тимолола 0,5% в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома.* 2023; 22(1):85-91.

## Резюме

**ЦЕЛЬ.** Оценка влияния перехода пациентов, нуждающихся в фиксированной комбинации гипотензивных капель, с глазных капель бринзоламид 1% и тимолол 0,5% (Азарга, Alcon Laboratories Inc, США) на фиксированную комбинацию бринзоламида 1% и тимолола 0,5% (Бринарга, Sentiss Pharma, Индия), изучение потенциального влияния на переносимость и комплаентность, сравнение терапевтического эффекта двух комбинаций.

**МЕТОДЫ.** Пациенты были переведены с комбинации глазных капель бринзоламида 1% и тимолола 0,5% (Азарга) на фиксированную комбинацию бринзоламида 1% и тимолола 0,5% (Бринарга). Был использован опросник для выявления возможных побочных эффектов, а также проведены инструментальные методы исследования.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Тридцать шесть пациентов (14 мужчин и 22 женщины в возрасте 41–89 лет) были опрошены

и обследованы на контрольных приемах. Сравнение тяжести и постоянства побочных эффектов двух типов фиксированных комбинаций показало, что оба препарата можно считать безопасными и эффективными консервативными методами лечения глаукомы.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Фиксированная комбинация бринзоламида 1% и тимолола 0,5% (Бринарга) по эффективности снижения ВГД соответствует комбинации бринзоламида 1% и тимолола 0,5% (Азарга). Выраженных побочных реакций выявлено не было, они соответствовали таковым до смены терапии. Таким образом, комбинацию бринзоламид 1% и тимолол 0,5% (Бринарга) можно рассматривать как эффективное и безопасное средство для лечения глаукомы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** глаукома, бринзоламид, тимолол, Бринарга, Азарга.

## Для контактов:

Старостина Анна Владимировна, e-mail: [anna.mntk@mail.ru](mailto:anna.mntk@mail.ru)

## ORIGINAL ARTICLE

# Evaluation of the efficacy and tolerability of 1% brinzolamide and 0.5% timolol fixed combination in the treatment of primary open-angle glaucoma

**SIDOROVA A.V.**, Head of the Glaucoma Surgery Department;

**STAROSTINA A.V.**, Cand. Sci. (Med.), researcher at the Glaucoma Surgery Department;

**BURLAKOV K.S.**, clinical resident;

**КОКАЕВА Е.А.**, clinical resident;

**BULDAKOV I.A.**, clinical resident.

S.N. Fedorov National Medical Research Center "MNTK "Eye Microsurgery", 59A Beskudnikovskiy Blvd., Moscow, Russian Federation, 127486.

**Funding:** the authors received no specific funding for this work.

**Conflicts of Interest:** none declared.

**For citations:** Sidorova A.V., Starostina A.V., Burlakov K.S., Kokaeva E.A., Buldakov I.A. Evaluation of the efficacy and tolerability of 1% brinzolamide and 0.5% timolol fixed combination in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2023; 22(1):85-91.

## Abstract

**PURPOSE.** To evaluate the effect of switching patients requiring a fixed combination of hypotensive eye drops from brinzolamide 1%/timolol 0.5% Azarga (Alcon Laboratories Inc, USA) to brinzolamide 1%/timolol 0.5% Brinarga (Santiva Pharma, India), as well as to study the potential impact on tolerability and compliance, and compare the therapeutic effect of these two combinations.

**METHODS.** Patients were switched from brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination eye drops Azarga to brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination eye drops Brinarga. In addition to the conventional instrumental examination methods, a questionnaire was used to identify potential side effects.

**RESULTS.** Thirty-six patients (14 men and 22 women aged 41–89 years) were interviewed and examined in control

appointments. A comparison of the severity and persistence of side effects of two types of fixed combination eye drops showed that brinzolamide 1%/timolol 0.5% (Brinarga) and brinzolamide 1%/timolol 0.5% (Azarga) can be considered as safe and effective conservative methods of glaucoma treatment.

**CONCLUSION.** The fixed combination of brinzolamide 1%/timolol 0.5% (Brinarga) is comparable to brinzolamide 1%/timolol 0.5% (Azarga) in terms of the IOP reduction effectiveness. No pronounced adverse reactions were detected, which was comparable to the status before the change of therapy. Thus, the combination of brinzolamide 1%/timolol 0.5% (Brinarga) can be considered as an effective and safe treatment option for glaucoma patients.

**KEYWORDS:** glaucoma, brinzolamide 1%, timolol 0.5%, Brinarga, Azarga.

Глаукома по настоящее время остается одним из наиболее важных социально значимых заболеваний зрения, приводящих к слепоте и инвалидизации населения, в том числе трудоспособного возраста. Согласно данным мета-анализа 2021 года, проведенного GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators и Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study, в 2020 году глаукома занимала второе место среди причин слепоты у людей старше 50 лет [1]. Снижение повышенного внутриглазного давления (ВГД) является единственным установленным модифицируемым фактором риска, который позволяет

стабилизировать течение глаукомы и снизить риск оптической нейропатии [2–4]. Местные бета-адреноблокаторы (БАБ) и ингибиторы карбоангидразы (ИКА) являются общепринятыми методами лечения, снижающими выработку внутриглазной жидкости [5, 6]. Однако исследования показали, что почти 40% пациентов потребуются комбинация двух или более препаратов из разных групп для снижения ВГД на 20% и более [4].

Сложные схемы применения лекарств, требующие использования большого количества флаконов, могут снизить приверженность пациентов к консервативному лечению [7–9]. Также одно-

временное закапывание нескольких видов капель может вызвать эффект вымывания, если они не распределены должным образом по времени [10]. Для решения этих проблем были разработаны комбинированные лекарственные формы, что позволило не только повысить гипотензивный эффект и улучшить приверженность пациентов к лечению, но и уменьшить число осложнений и побочных реакций. Одной из наиболее распространенных фиксированных комбинаций является сочетание бринзоламида 1% и тимолола 0,5%. Оригинальный препарат — Азарга (Alcon Laboratories Inc, США), недавно появившийся на рынке дженерик — Бринарга (Сентисс Фарма, Индия).

Тимолол является неселективным БАБ, который воздействует на бета-адренергические рецепторы, расположенные на непигментированном реснитчатом эпителии и сосудах. Тем самым он ограничивает активный транспорт водянистой влаги и уменьшает ее выработку; при длительном лечении секреция может снизиться на 40–50% [11].

Бринзоламид относится к группе ИКА, селективно угнетающих активность карбоангидразы II. Карбоангидраза — фермент, участвующий в процессе гидратации диоксида углерода и дегидратации угольной кислоты. В организме человека этот фермент представлен различными изоферментными формами, наиболее активной из которых является карбоангидраза II, первоначально обнаруженная в эритроцитах, а затем и в клетках других тканей, включая ткани глаза. Ингибирование карбоангидразы ресничного тела глаза приводит к снижению секреции внутриглазной жидкости (преимущественно за счет уменьшения образования ионов бикарбоната с последующим снижением транспорта натрия и жидкости). Снижение ВГД, по данным различных источников, составляет 18–20% от исходного показателя. По данным литературы, бринзоламид 1% является наиболее безопасным представителем группы ИКА, который в меньшей степени вызывает побочные реакции, обладая при этом лучшей переносимостью [12, 13]. Бринзоламид 1% увеличивает скорость кровотока в центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях, повышает показатели ретинального кровотока и хориоидальной гемодинамики, обладая при этом нейротропными свойствами [14–16]. Применение бринзоламида 1% совместно с другими препаратами приводит к потенцированию их действия, в частности, его применение с тимололом 0,5% позволяет снизить ВГД до 30–32%.

## Материалы и методы

Тридцать шесть пациентов (14 мужчин и 22 женщины в возрасте 41–89 лет; 52 глаза) с подтвержденным диагнозом первичная открытоугольная

глаукома начальной, развитой и далеко зашедшей стадий, получающие медикаментозное лечение фиксированной комбинацией бринзоламида 1% и тимолола 0,5% (Азарга), были переведены на бринзоламид 1% и тимолол 0,5% (Бринарга).

Пациенты находились под наблюдением 8 недель, в течение которых на 1-й, 2-й, 4-й и 8-й неделях они были обследованы и опрошены. Оценка производилась по предложенному нами опроснику, включающего в себя закрытые вопросы, с целью определения наличия или отсутствия конкретного побочного эффекта. Если был выявлен побочный эффект, то проводилась субъективная оценка степени проявления по пятибалльной шкале. Также пациентам проводились инструментальные методы обследования: острота зрения, бесконтактная тонометрия, компьютерная периметрия, оптическая когерентная томография (ОКТ), тест Норна (время разрыва слезной пленки).

## Результаты

На осмотре до замены фиксированной комбинации гипотензивных капель с кратностью закапывания 2 раза в день ВГД по данным пневмотонометрии было в пределах  $16,2 \pm 2,0$  мм рт.ст. По данным обследования (остроты зрения, компьютерной периметрии, ОКТ) начальной стадии глаукомы соответствовало 15 глаз, развитой — 21, далеко зашедшей — 16 глаз. Острота зрения составила от 0,4 до 1,0.

Биомикроскопически проявлений аллергии в обследуемых глазах обнаружено не было. При проведении теста на время разрыва слезной пленки (проба Норна) было выявлено незначительное снижение показателей ( $10,7 \pm 1,8$  с), при этом в 36,5% случаев (19 глаз) пациенты пользовались бесконсервантными слезозаменителями. После осмотра и обследования пациенты были переведены на комбинацию бринзоламида 1% и тимолола 0,5% (Бринарга) с прежней кратностью инстилляций — 2 раза в день.

На первом контрольном приеме, через неделю после замены одной фиксированной комбинации на другую, у 10 пациентов по данным опроса было выявлено «размытие» изображения, которое проходило в течение 10 минут после инстилляций, сравнимое с побочным эффектом от использованного ранее препарата. Других побочных эффектов отмечено не было. По данным бесконтактной тонометрии, показатели ВГД находились в пределах  $15,7 \pm 2,4$  мм рт.ст. При биомикроскопии покраснения и фолликулярной реакции со стороны конъюнктивы век обнаружено не было. Показатели пробы Норна составили  $11 \pm 1,5$  с.

На втором контрольном осмотре (через две недели после замены капель) существенных изменений по сравнению с данными первого осмотра

Таблица 1. Используемый опросник.  
Table 1. The questionnaire used in the study.

Опросник (выберите один вариант) / Questionnaire (choose one answer)	
<b>1. Жжение / Burning sensation</b>	
При использовании Ваших новых капель появлялось ли у Вас чувство жжения? <i>Have you experienced burning sensations when using the new eye drops?</i>	да/нет <i>yes/no</i>
Были ли похожие ощущения при использовании прошлых капель? <i>Did you have similar sensations with previously used eye drops?</i>	да/нет <i>yes/no</i>
Оцените новые капли на предмет жжения по сравнению с предыдущими каплями (поставьте цифру от 1 до 5) <i>Score the intensity of burning compared to previously used eye drops (from 1 to 5)</i>	1 — намного меньше / <i>much lower</i> 2 — незначительно меньше / <i>slightly lower</i> 3 — столько же / <i>same</i> 4 — незначительно больше / <i>slightly higher</i> 5 — намного больше / <i>much higher</i>
Оцените, как долго длится жжение по сравнению с предыдущими каплями (поставьте цифру от 1 до 5) <i>Score the duration of burning from new eyedrops compared to previously used eye drops (from 1 to 5)</i>	1 — намного меньше / <i>much shorter</i> 2 — незначительно меньше / <i>slightly shorter</i> 3 — столько же / <i>same</i> 4 — незначительно больше / <i>slightly longer</i> 5 — намного больше / <i>much longer</i>
<b>2. Размытие / Blurriness</b>	
При использовании Ваших новых капель отмечали ли Вы ухудшение зрения, размытие изображения? <i>Have you noticed a decrease in vision quality, image blurriness when using the new eye drops?</i>	да/нет <i>yes/no</i>
Были ли похожие ощущения при использовании прошлых капель? <i>Did you have similar sensations with previously used eye drops?</i>	да/нет <i>yes/no</i>
Оцените свои новые капли на предмет ухудшения зрения и размытия изображения по сравнению с вашими предыдущими каплями <i>Score the new eye drops for magnitude of vision decrease and blurriness compared to previously used ones</i>	1 — намного меньше / <i>much lower</i> 2 — незначительно меньше / <i>slightly lower</i> 3 — столько же / <i>same</i> 4 — незначительно больше / <i>slightly higher</i> 5 — намного больше / <i>much higher</i>
Оцените, как долго сохраняется размытость по сравнению с вашими предыдущими каплями <i>Score the duration of blurriness compared to previously used eye drops</i>	1 — намного меньше / <i>much shorter</i> 2 — незначительно меньше / <i>slightly shorter</i> 3 — столько же / <i>same</i> 4 — незначительно больше / <i>slightly longer</i> 5 — намного больше / <i>much longer</i>

Продолжение таблицы 1 на стр. 89 / Table 1 continues on p. 89

отмечено не было. Повышения показателей ВГД и снижение времени разрыва слезной пленки также выявлено не было.

Через четыре недели после замены гипотензивных капель изменений по данным опроса были получены следующие данные: «размытие» изображения отмечали 12 пациентов при применении Бринарги, при этом данный побочный эффект при применении предыдущей комбинации отмечали

16 пациентов; жжения, покраснения глазной поверхности, появления привкуса ни один из пациентов не отметил. ВГД было компенсировано и составляло  $15,9 \pm 2,1$  мм рт.ст. Данные остроты зрения и компьютерной периметрии соответствовали показателям до замены фиксированной комбинации гипотензивных капель.

На втором месяце исследования была проведена проверка остроты зрения, компьютерная пери-

## 3. Покраснение / Redness

При использовании Ваших новых капель отмечали ли Вы покраснение глаз?  
Have you experienced redness after using the new eye drops?

да/нет  
yes/no

Были ли похожие жалобы при использовании прошлых капель?  
Did you have similar sensations with previously used eye drops?

да/нет  
yes/no

Оцените степень покраснения глаз от использования новых капель по сравнению с Вашими старыми каплями  
Score the new eye drops for degree of redness compared to previously used eye drops

1 — намного меньше / *much lower*  
2 — незначительно меньше / *slightly lower*  
3 — столько же / *same*  
4 — незначительно больше / *slightly higher*  
5 — намного больше / *much higher*

Сравните длительность покраснения по сравнению со старыми каплями  
Compare the duration of redness with previously used eye drops

1 — намного меньше / *much shorter*  
2 — незначительно меньше / *slightly shorter*  
3 — столько же / *same*  
4 — незначительно больше / *slightly longer*  
5 — намного больше / *much longer*

## 4. Привкус / Taste

С тех пор, как вы используете свои новые капли, появлялся ли необычный привкус после закапывания?  
Have you felt an unusual taste in your mouth after using the new eye drops?

да/нет  
yes/no

Появлялись ли привкус после использования предыдущих капель?  
Did you have an after-taste from previously used eye drops?

да/нет  
yes/no

Сравните Ваши новые капли со старыми каплями на предмет появления привкуса  
Score the new eye drops for after-taste compared to previously used eye drops

1 — намного меньше / *much less*  
2 — незначительно меньше / *slightly less*  
3 — столько же / *same*  
4 — незначительно больше / *slightly more*  
5 — намного больше / *much more*

## 5. Общее впечатление / General impression

Были ли Вами замечены отличия в удобстве использования флакона? (размер, мягкость флакона)  
Have you noticed any differences in how convenient the bottle with the eyedrops is? (size, softness)

1 — да, флакон Азарга удобнее / *yes, Azaerga's bottle is more convenient*  
2 — да, флакон Бринарга удобнее / *yes, Brinarga's bottle is more convenient*  
3 — нет / *no*

Пожалуйста, оцените Ваше общее впечатление от новых капель по сравнению со старыми каплями  
Score your general impression of the new eye drops compared to previously used ones

1 — вы предпочитаете Бринарга / *prefer Brinarga*  
2 — без разницы / *no preference*  
3 — Азарга / *prefer Azarga*

метрия и ОКТ, данные которых показали отсутствие отрицательной динамики глаукомного процесса и соответствовали данным до замены гипотензивных капель. Показатели ВГД оставались в пределах  $16,0 \pm 1,8$  мм рт.ст.

По данным опросника, 15 пациентов отметили удобство использования флакона новой гипотензивной комбинации глазных капель, которое заключалось в более мягком материале флакона, требующего меньшего усилия при закапывании.

## Обсуждение

В исследовании Кабак М. и соавт. было проведено сравнение безопасности и эффективности в снижении внутриглазного давления фиксированной комбинации бринзоламида 1% и тимолола 0,5% с монотерапией бринзоламидом 1% или тимололом 0,5% отдельно у пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией [17]. Было показано, что фиксированная комбинация

приводила к статистически и клинически значимому снижению ВГД в диапазоне от 8,0 до 8,7 мм рт.ст. (29,6–33,5%), в то время как эффективность отдельного применения бринзоламида 1% либо тимолола 0,5% была существенно ниже и составила 5,1–5,6 мм рт.ст. (18,9–20,8%) и 5,7–6,9 мм рт.ст. (22,8–26,1%), соответственно.

Ines Lanzl и Thomas Raber в своем исследовании оценивали эффективность и переносимость перехода 14 025 пациентов с какого-либо предшествующего лечения на фиксированную комбинацию бринзоламида 1% и тимолола 0,5% [18]. Через 4–6 недель после перехода на фиксированную комбинацию у пациентов наблюдалось дополнительное снижение ВГД на  $3,9 \pm 4,3$  мм рт.ст. Субъективно пациенты оценивали переносимость бринзоламида 1% и тимолола 0,5% более положительно, чем предыдущую терапию (87% против 53,7% положительных оценок) и сообщили о высокой оценке удовлетворенности при использовании новой фиксированной комбинации.

Трехмесячное рандомизированное исследование Sezgin Akcaу и соавт., в котором сравнивалась эффективность бринзоламида 1% и тимолола 0,5% и дорзоламида 2% и тимолола 0,5%, показало статистически значимое схожее снижение ВГД по сравнению с исходным уровнем в обеих группах [19].

## Литература

- GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health* 2021; 9(2):e144-e160. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30489-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30489-7).
- Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2003; 44(9):3783-3789. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0077>
- Czudowska MA, Ramdas WD, Wolfs RC, Hofman A, De Jong PT, Vingerling JR, Jansoni NM. Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2010; 117(9):1705-1712. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.01.034>
- Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J. 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; 120(6):701-713; discussion 829-830. <https://doi.org/10.1001/archophth.120.6.701>.
- Dailey RA, Brubaker RF, Bourne WM. The effects of timolol maleate and acetazolamide on the rate of aqueous formation in normal human subjects. *Am J Ophthalmol* 1982; 93:232-237. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(82\)90419-6](https://doi.org/10.1016/0002-9394(82)90419-6)
- Costagliola C, Omo R, Romano R, et al. Pharmacotherapy of intraocular pressure – part II. Carbonic anhydrase inhibitors, prostaglandin analogues and prostamides. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:2859-2870. <https://doi.org/10.1517/14656560903300129>.
- Tsai JC, McClure CA, Ramos SE, et al. Compliance barriers in glaucoma: a systematic classification. *J Glaucoma* 2003; 12:393-398. <https://doi.org/10.1097/00061198-200310000-00001>

Использование бринзоламида 1% и тимолола 0,5% было более переносимым с точки зрения комфорта пациентов, что проявлялось значительно меньшим раздражением глаз (0,5% против 15,7%).

## Заключение

Фиксированная комбинация бринзоламида 1% и тимолола 0,5% (Бринарга) по эффективности снижения ВГД соответствует комбинации бринзоламида 1% и тимолола 0,5% (Азарга). Выраженных побочных реакций выявлено не было, они соответствовали таковым до смены терапии. Таким образом, комбинацию бринзоламида 1% и тимолола 0,5% (Бринарга) можно рассматривать как эффективное и безопасное средство для лечения глаукомы.

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Сидорова А.В., Старостина А.В.

Сбор и обработка материала: Старостина А.В., Макарова А.В., Бурлаков К.С.

Статистическая обработка: Макарова А.В., Бурлаков К.С.

Написание статьи: Старостина А.В., Макарова А.В., Бурлаков К.С.

Редактирование: Сидорова А.В., Старостина А.В.

## References

- GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health* 2021; 9(2):e144-e160. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30489-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30489-7).
- Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2003; 44(9):3783-3789. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0077>
- Czudowska MA, Ramdas WD, Wolfs RC, Hofman A, De Jong PT, Vingerling JR, Jansoni NM. Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2010; 117(9):1705-1712. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.01.034>
- Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J. 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; 120(6):701-713; discussion 829-830. <https://doi.org/10.1001/archophth.120.6.701>.
- Dailey RA, Brubaker RF, Bourne WM. The effects of timolol maleate and acetazolamide on the rate of aqueous formation in normal human subjects. *Am J Ophthalmol* 1982; 93:232-237. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(82\)90419-6](https://doi.org/10.1016/0002-9394(82)90419-6)
- Costagliola C, Omo R, Romano R, et al. Pharmacotherapy of intraocular pressure – part II. Carbonic anhydrase inhibitors, prostaglandin analogues and prostamides. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:2859-2870. <https://doi.org/10.1517/14656560903300129>.
- Tsai JC, McClure CA, Ramos SE, et al. Compliance barriers in glaucoma: a systematic classification. *J Glaucoma* 2003; 12:393-398. <https://doi.org/10.1097/00061198-200310000-00001>

8. Robin AL, Covert D. Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? *Ophthalmology* 2005; 112: 863-868.  
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.12.026>
9. Robin AL, Novack GD, Covert DW, et al. Adherence in glaucoma: objective measurements of once daily and adjunctive medication use. *Am J Ophthalmology* 2007; 144:533-540.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.06.012>
10. Fechtner RD, Realini T. Fixed combinations of topical glaucoma medications. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15:132-135.  
<https://doi.org/10.1097/00055735-200404000-00013>
11. Negri L, Ferreras A, Iester M. Timolol 0.1% in Glaucomatous Patients: Efficacy, Tolerance, and Quality of Life. *J Ophthalmol* 2019; 2019:4146124.  
<https://doi.org/10.1155/2019/4146124>
12. Silver L.H. Ocular comfort of brinzolamide 1.0% ophthalmic suspension compared with dorzolamide 2.0% ophthalmic solution: results from two multicenter comfort studies. Brinzolamide Comfort Study Group. *Surv Ophthalmol* 2000; 44(2):141-145.  
[https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(99\)00111-3](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(99)00111-3)
13. Barnebey H., Kwok S.Y. Patients' acceptance of a switch from dorzolamide to brinzolamide for the treatment of glaucoma in a clinical practice setting. *Clinical therapeutics* 2000; 22(10):1204-1212.  
[https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(00\)83063-5](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(00)83063-5)
14. Курышева Н.И. Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 1. *Офтальмология* 2020; 17(3s):542-549.  
<https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-542-549>
15. John H., Liu et al. Nocturnal IOP-lowering Effect of Brinzolamide versus Timolol. *Ophthalmology* 2009; 116(3):449-454.  
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.09.054>
16. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Под ред. Е.А. Егорова, В.П. Еричева. М: ГЭОТАР-Медиа 2019; 384.
17. Kaback M, Scoper SV, Arzeno G, James JE, Hua SY, Salem C, Dickerson JE, Landry TA, Bergamini MV; Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Study Group. Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination compared with brinzolamide 1% and timolol 0.5%. *Ophthalmology* 2008; 115(10):1728-34, 1734.e1-2.  
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.04.011>
18. Lanzl I, Raber T. Efficacy and tolerability of the fixed combination of brinzolamide 1% and timolol 0.5% in daily practice. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5:291-298.  
<https://doi.org/10.2147/OPHTH.S16355>
19. Sezgin Akçay Bİ, Güney E, Bozkurt KT, Unlü C, Akçali G. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29(10):882-886.  
<https://doi.org/10.1089/jop.2013.0102>
8. Robin AL, Covert D. Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? *Ophthalmology* 2005; 112: 863-868.  
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.12.026>
9. Robin AL, Novack GD, Covert DW, et al. Adherence in glaucoma: objective measurements of once daily and adjunctive medication use. *Am J Ophthalmology* 2007; 144:533-540.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.06.012>
10. Fechtner RD, Realini T. Fixed combinations of topical glaucoma medications. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15:132-135.  
<https://doi.org/10.1097/00055735-200404000-00013>
11. Negri L, Ferreras A, Iester M. Timolol 0.1% in Glaucomatous Patients: Efficacy, Tolerance, and Quality of Life. *J Ophthalmol* 2019; 2019:4146124.  
<https://doi.org/10.1155/2019/4146124>
12. Silver L.H. Ocular comfort of brinzolamide 1.0% ophthalmic suspension compared with dorzolamide 2.0% ophthalmic solution: results from two multicenter comfort studies. Brinzolamide Comfort Study Group. *Surv Ophthalmol* 2000; 44(2):141-145.  
[https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(99\)00111-3](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(99)00111-3)
13. Barnebey H., Kwok S.Y. Patients' acceptance of a switch from dorzolamide to brinzolamide for the treatment of glaucoma in a clinical practice setting. *Clinical therapeutics* 2000; 22(10):1204-1212.  
[https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(00\)83063-5](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(00)83063-5)
14. Kurysheva N.I. Carbonic Anhydrase Inhibitors in the Treatment of Glaucoma. Review. Part I. *Ophthalmology in Russia* 2020;17(3s):542-549.  
<https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-542-549>
15. John H., Liu et al. Nocturnal IOP-lowering Effect of Brinzolamide versus Timolol. *Ophthalmology* 2009; 116(3):449-454.  
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.09.054>
16. National glaucoma guidelines for practitioners. Edited by Egorov E.A., Erichev V.P. Moscow, Geotar-Media Publ., 2019. 384 p.
17. Kaback M, Scoper SV, Arzeno G, James JE, Hua SY, Salem C, Dickerson JE, Landry TA, Bergamini MV; Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Study Group. Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination compared with brinzolamide 1% and timolol 0.5%. *Ophthalmology* 2008; 115(10):1728-34, 1734.e1-2.  
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.04.011>
18. Lanzl I, Raber T. Efficacy and tolerability of the fixed combination of brinzolamide 1% and timolol 0.5% in daily practice. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5:291-298.  
<https://doi.org/10.2147/OPHTH.S16355>
19. Sezgin Akçay Bİ, Güney E, Bozkurt KT, Unlü C, Akçali G. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29(10):882-886.  
<https://doi.org/10.1089/jop.2013.0102>