

Альфа-адреномиметики в контексте современных представлений о мониторинге и лечении глаукомы

В.П. Еричев¹, С.Ю. Петров¹, А.В. Волжанин¹, Д.М. Сафонова¹, Т.В. Яременко², С.А. Казарян³

¹ФГБНУ «НИИГБ», Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Республика Армения

РЕЗЮМЕ

В обзоре описана история изучения непосредственного и опосредованного (путем снижения внутриглазного давления (ВГД)) нейропротекторного действия бримонидина в контексте современных представлений о мониторинге и лечении глаукомы. Бримонидин относится к селективным альфа-2-адренергическим агонистам и является одним из препаратов первого выбора при лечении глаукомы. В качестве гипотензивного препарата он снижает секрецию водянистой влаги цилиарным телом и улучшает ее отток через увеосклеральный путь, способствуя достижению целевого ВГД. Как прямой нейропротектор, бримонидин предотвращает гибель ганглиозных клеток сетчатки при развитии глаукомной оптической нейропатии. В ряде работ *in vitro* и *in vivo* описан механизм предотвращения митохондриальной дисфункции и эксайтотоксичного поражения клеток сетчатки в условиях ишемического поражения. Бримонидин воздействует на NMDA-рецепторы, ингибирует экспрессию проапоптотических белков, инициирует нейротрофические процессы и нормализует процесс окислительного фосфорилирования, предотвращая развитие митохондриальной дисфункции. Современная концепция лечения глаукомы предполагает сохранение зрительных функций больного путем предотвращения гибели ганглиозных клеток сетчатки. Основными задачами, стоящими на пути к этой цели, являются пожизненный регулярный мониторинг полей зрения и нейропротекторная терапия. Применение бримонидина позволяет достичь целевого ВГД и предотвратить гибель клеток сетчатки, обеспечивая сохранение зрительных функций у пациентов с глаукомой.

Ключевые слова: глаукома, внутриглазное давление, нейропротекция, поля зрения, мониторинг, бримонидин, Люксфен.

Для цитирования: Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В. и др. Альфа-адреномиметики в контексте современных представлений о мониторинге и лечении глаукомы. Клиническая офтальмология. 2019;19(2):87–91.

Alpha-adrenergic receptor agonists in terms of modern views on glaucoma monitoring and treatment

V.P. Erichev¹, S.Yu. Petrov¹, A.V. Volzhanin¹, D.M. Safonova¹, T.V. Yaremenko², S.A. Kazaryan³

¹Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

²Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, Erevan, Republic of Armenia

ABSTRACT

The article reviews historical aspects of direct and indirect (by reducing intraocular pressure (IOP)) neuroprotective effect of brimonidine in terms of modern views on glaucoma monitoring and treatment. Brimonidine, a selective alpha-adrenergic receptor agonist, is the first-line treatment choice for glaucoma. This agent reduces IOP by decreasing aqueous humor production and improving uveoscleral outflow. The result is the achievement of target IOP. Brimonidine prevents ganglionic cell death in glaucomatous optic neuropathy. Several *in vitro* and *in vivo* studies describe the mechanism of preventing mitochondrial dysfunction and excitotoxic retinal cell damage in ischemia. Brimonidine affects NMDA receptors, inhibits proapoptotic protein expression, activates neurotrophic processes, and normalizes oxidative phosphorylation thus preventing mitochondrial dysfunction. According to the modern concept, the aim of glaucoma treatment is to avoid vision loss by preventing ganglionic cell death. Therefore, life-long visual field monitoring and neuroprotective therapy are required. Brimonidine provides target IOP and prevents retinal cell death thus preserving vision in glaucoma.

Keywords: glaucoma, intraocular pressure, neuroprotection, visual field, monitoring, brimonidine, Luxfen.

For citation: Erichev V.P., Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. et al. Alpha-adrenergic receptor agonists in terms of modern views on glaucoma monitoring and treatment. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2019;19(2):87–91.

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома является наиболее распространенной причиной необратимого снижения зрения [1]. По мере развития офтальмологии понимание патогенеза глаукомы эволюционировало от снижения зрения, ассоциированного

с повышением внутриглазного давления (ВГД), к развитию оптической нейропатии. В рамках современной концепции ключевым фактором патогенеза глаукомы является апоптоз ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). На сегодняшний день единственным модифицируемым фактором ри-

ска развития глаукомы остается снижение ВГД (непрямая нейропротекция) [2]. Однако, по данным ряда исследований, в частности CNTGS (Collaborative Normal Tension Glaucoma Study; 160 глаз, рандомизированных в группы лечения и контроля), часть пациентов с глаукомой, несмотря на эффективный контроль ВГД, продолжают терять зрение [3]. Вследствие этого факта все чаще высказывается предположение о важной роли в развитии глаукомы факторов риска, не зависящих от ВГД. Непосредственное медикаментозное воздействие на механизм апоптоза ГКС является прямой нейропротекцией.

СТРУКТУРНОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПРИ ГЛАУКОМЕ

При развитии глаукомы поражение зрительных функций ассоциируется с поражением комплекса ГКС [4], поражение фоторецепторов при глаукоме не было подтверждено [5]. Основным механизмом гибели ГКС является эксайтотоксичность (англ. to excite — возбуждать, активировать) — патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA- и AMPA-рецепторы (N-метил-D-аспартат; α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота). Впервые эксайтотоксичность была описана Lucas в эксперименте на мышах в 1957 г. [6], а в 1996 г. Dreyer показал повышение уровня глутамата в стекловидном теле больных с глаукомой [7]. Возникающее при эксайтотоксичности излишнее поступление ионов кальция в клетку активирует ряд ферментов (фосфолипаз, эндонуклеаз, протеаз), разрушающих цитозольные структуры и инициирующих апоптоз. Наиболее ярким примером эндогенного эксайтотоксина является глутамат (соль глутаминовой кислоты) — самый распространенный возбуждающий нейротрансмиттер в нервной системе позвоночных.

Все больше данных указывают на то, что нейродегенерация сетчатки вследствие эксайтотоксичности глутамата и/или вызываемого им окислительного стресса связана с дисфункцией митохондриальной ДНК (мтДНК) [8–10]. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе этих эффектов, еще недостаточно изучены.

В I триместре беременности аксоны ГКС находят свой путь к таламусу (у приматов — к среднему мозгу) благодаря экспрессии определенных генов [11], электрическим импульсам [12] и влиянию глии [13]. Не достигшие своей цели аксоны подвергаются апоптозу [14], достигшие же под воздействием нейротрофинов формируют в таламусе проекцию их топографического взаиморасположения. Благодаря такому тесному взаимодействию гибель конкретного аксона при глаукомной нейропатии сопровождается гибелью соседних ГКС [15]. Таким образом, исходное количество ГКС определяется выжившими в процессе эмбриогенеза клетками. Сравнительно большее количество ГКС могло бы отсрочить появление клинических признаков глаукомы, однако это преимущество нивелируется более выраженной реакцией на подъем ВГД в больших дисках зрительного нерва, ассоциированных с большим объемом ГКС [16].

Европейское руководство по глаукоме 2014 г. описывает динамику изменения количества ГКС как основной критерий для определения принципов лечения глаукомы: в здоровых глазах без глаукомы при естественной возрастной убыли ГКС их количество никогда не снижается до уровня, при котором происходит значимое ухудшение зрения. При

ускоренной гибели ГКС, характерной для глаукомы, их критически низкий уровень достигается в течение жизни, приводя сначала к дефектам поля зрения и затем к слепоте [17].

Изменения полей зрения у больных глаукомой являются классическим примером ассоциации структурного (секторальные поражения слоя нервных волокон) и функционального поражения глаза. Современные методы исследования позволяют заново осмыслить классическую триаду Грефе, более полно изучив взаимосвязь между ростом ВГД, изменением полей зрения и поражением ГКС [18, 19]. Снижение светочувствительности сетчатки и появление выпадений поля зрения, наблюдаемых на статической периметрии, коррелирует с истончением ГКС и слоя нервных волокон сетчатки (коэффициент детерминации при регрессионном анализе R^2 составляет 0,303 и 0,406 соответственно), верифицируемых при оптической когерентной томографии [20]. Относительный риск (отношение риска события в одной группе относительно риска в другой группе) развития дефектов полей зрения при прогрессирующем истончении слоя нервных волокон сетчатки при использовании различных методов оценки составляет 3,95–8,44 (при использовании критериев Early Manifest Glaucoma Trial) [21]. Скорость прогрессирования растет на 0,02% в год на каждый децибел снижения светочувствительности [22]. Особенности поражения сетчатки при глаукоме — характерные аркуатные дефекты светочувствительности в центральной области и дефекты в нижнеазальной области (наиболее снижающие качество жизни [23]) — используются при разработке алгоритмов тестовых программ для периметров и программ определения прогрессирования [19, 24]. Наличие псевдоэксфолиаций, большой возраст и большее среднее ВГД ассоциируются с более быстрым прогрессированием заболевания. Однако в выборке из 362 пациентов с динамикой ВГД в течение 7,8 года с 20,15 до 18,10 мм рт. ст. негативный тренд наблюдался в 89% случаев. При этом динамика снижения светочувствительности варьировала от -30,4 до +1,6 децибела в год, с пиками на -0,3 и -0,7 децибела в год [25].

Изменения зрительных функций значительно снижают качество жизни больных: при опросе 3700 больных с офтальмологическими заболеваниями пациентами с глаукомой оценили свое состояние на 62,6 балла из 100, что заметно ниже, чем при других распространенных заболеваниях глаз (78,1 балла при нарушениях рефракции, 74,4 — при катаракте, 72,7 — при ретиальной патологии) [26]. При тестировании по опроснику SF36 с дифференцированными шкалами у пациентов с глаукомой выявлена самая низкая категория жизненной активности (vitality), социальной активности и эмоционального состояния (social functioning, role-emotional functioning) [27]. Поражение бинокулярного зрения значимо влияет на качество жизни: потеря бинокулярной светочувствительности на 0,1 децибел в год увеличивает риск значимого снижения качества жизни почти на треть [28]; снижение бинокулярной светочувствительности на 1 децибел приводит к снижению качества жизни примерно на 2,8 балла из 100 (согласно результатам тестирования по опроснику NEI VFQ-25) [29]. При обобщении ряда исследований, посвященных качеству жизни у пациентов с глаукомой, становится ясно, что даже сам факт диагностирования неизлечимой болезни, потенциально приводящей к слепоте, может снизить качество жизни, а способность пациентов к самообслуживанию и сохранению привычной ежедневной активности прямо зависит от светочувствительности [30].

Исходя из вышесказанного современные руководства по глаукоме постулируют целью ее лечения сохранение зрительных функций путем предотвращения гибели ГКС [17, 31]. Задачами, требующими решения на пути к этой цели, являются нейропротекторное лечение (как опосредованное путем достижения целевого ВГД, так и прямое) и мониторинг полей зрения. Необходимо использовать программы порогового исследования поля зрения автоматических статических периметров (30–2 или 24–2 для Humphrey, G1 или G2 для Octopus); в надпороговых скрининговых режимах или при кинетической периметрии по Гольдману мелкие дефекты часто остаются невыявленными, теряясь среди границ изоптеров [32, 33]. Чтобы установить скорость гибели ГКС у пациентов с впервые выявленной глаукомой, Европейское глаукомное руководство предписывает проводить статическую периметрию по крайней мере трижды в первые два года; автоматические методы оценки прогрессирования (event analysis, trend analysis) требуют как минимум пять исследований для расчета. Определив стадию заболевания, скорость прогрессирования и целевое ВГД, при дальнейшем наблюдении возможно проводить статическую периметрию 2 раза в год или реже.

Клиническая эффективность бримонидина

Нами рассмотрена история изучения непосредственно и опосредованного (путем снижения ВГД) нейропротекторного действия бримонидина в контексте современных представлений о мониторинге и лечении глаукомы.

Гипотензивное действие

Бримонидин является селективным альфа-2-адренергическим агонистом, совмещающим в себе опосредованное (путем снижения ВГД) и прямое нейропротекторное действие. Ингибирование аденилатциклазы агонистами альфа-2-адренергических рецепторов снижает продукцию циклического АМФ и, соответственно, продукцию внутриглазной жидкости цилиарным телом. Как и другие селективные агонисты адренергических рецепторов, бримонидин оказывает быстрое гипотензивное действие, наступающее в течение 20 мин после инстилляций и достигающее максимума в течение 1–2 ч. Вероятнее всего, быстрота снижения офтальмотонуса обусловлена сужением кровеносных сосудов цилиарного тела с последующим уменьшением его объема и снижением секреции внутриглазной жидкости [34]. Впоследствии сосудосуживающее действие препарата постепенно ослабевает и кровоток восстанавливается. Длительный гипотензивный эффект препарата обусловлен увеличением увеосклерального оттока, развивающегося параллельно с восстановлением кровотока и продукции внутриглазной жидкости [35].

Наряду с более высокой селективностью бримонидин обладает меньшей липофильностью, чем другие препараты его фармакологической группы. Это свойство препятствует его диффузии через эпителиальный барьер роговицы и конъюнктивы, а также системному всасыванию через кровоток, что предотвращает возникновение спектра побочных явлений, наблюдающихся, например, у более липофильного клонидина [36].

Бримонидин был запатентован в 1972 г. и представлен для широкого использования в офтальмологии в 1996 г. Во время преклинических испытаний на кроликах, обезьянах и крысах была выявлена его высокая селективность:

связывание с альфа-2-адренорецепторами в 1000 раз превышает связывание с альфа-1-адренорецепторами, что позволяет минимизировать его влияние на сердечно-сосудистую и респираторную системы. Его селективность к альфа-2-рецепторам была в 7–12 раз выше, чем у клонидина. Кроме того, в отличие от аналогов, бримонидин не вызывает мириаза [37]. По результатам исследования гипотензивного эффекта и побочных явлений бримонидина в концентрациях 0,08, 0,2, и 0,5% (194 пациентов) оптимальной с точки зрения переносимости и гипотензивного потенциала была признана дозировка бримонидина 0,2% [38].

При сравнении эффективности бримонидина 0,2% и тимолола 0,5% в двух независимых исследованиях (всего 1300 пациентов) оба лекарства показали удовлетворительную и сопоставимую гипотензивную эффективность и переносимость при разной выраженности побочных реакций — более частых аллергических проявлениях при использовании бримонидина, и выраженном снижении ЧСС в группе использования тимолола. Применение бримонидина сопровождалось более выраженным пиковым снижением ВГД, тимолол же обладал более низкой фазой плато [39, 40].

При назначении бримонидина пациентам с декомпенсированным ВГД на максимальном гипотензивном режиме офтальмотонус снижался на 16–32%, у 80% испытуемых уровень компенсации ВГД сохранялся через 6 мес. при хорошей переносимости препарата [41].

В ряде публикаций отмечается тропность бримонидина к меланину. Высказывалось предположение, что меланин выступает резервуаром для бримонидина, накапливая его, а затем высвобождая в окружающие ткани. В сравнительном исследовании пигментированных кроликов и альбиносов была подтверждена различная скорость накопления препарата [42]. Установлено, что бримонидин аккумулируется в радужке, цилиарном теле и хориоретинальном комплексе даже после однократного закапывания. Таким образом, эффект аккумуляции потенцируется со временем, позволяя за несколько недель повысить концентрацию препарата в указанных структурах в 17 раз. Эта способность к накоплению также позволяет предположить, что местная терапия бримонидином может создавать в заднем отрезке глаза концентрацию, достаточную для нейропротекторного воздействия [36, 43].

Примером этого воздействия являются результаты исследования 2011 г., в ходе которого 190 пациентам с глаукомой нормального давления, получавшим тимолол или бримонидин, каждые 4 мес. выполняли периметрию. Были получены данные, показывающие, что на длительных сроках наблюдения (до 48 мес.) количество пациентов с ухудшением полей зрения в 4 раза выше при использовании монотерапии тимололом, чем при назначении бримонидина [44]. Ранее были проведены исследования, в ходе которых у пациентов с открытоугольной глаукомой было показано улучшение контрастной чувствительности после 3 мес. терапии бримонидином [45], а также улучшение светочувствительности сетчатки при использовании бримонидина [46]. В другой работе была отмечена тенденция замедления ухудшения полей зрения у пациентов с дистрофией сетчатки, получавших бримонидин более 24 мес. [47].

Нейропротекторное действие

Нейропротекторное действие бримонидина основывается на защите ГКС от эксайтотоксичности глутамата. Основным механизмом нейропротекции является опосре-

дованная функциональная модуляция NMDA-рецепторов и кальциевых каналов сетчатки с сохранением транспорта в ГКС в условиях острой ишемии; также путем воздействия на альфа-2-адренорецепторы бримонидин предотвращает избыточный выброс и/или повышает резорбцию глутамата, значительно снижая его уровень в стекловидном теле.

Нейропротекторное действие бримонидина было показано в ряде экспериментальных работ. В исследованиях *in vivo* грызунам с индуцированной ишемией зрительного нерва введение бримонидина интраперитонеально, интравитреально и в виде капель уменьшало поражение сетчатки [48, 49]. Интравитреальное введение малой дозы (0,85–34 мМ) бримонидина здоровым грызунам спровоцировало выраженную экспрессию в ГКС эндогенного нейротрофического фактора (BDNF — brain-derived neurotrophic factor) [50]. В системах культивирования *in vitro* на изолированной сетчатке мышей также был показан антиоксидантный аспект нейропротекторного действия бримонидина. Бримонидин влияет на активацию NMDA-рецепторов ГКС [51] и изменение активности кальциевых L-каналов во внутреннем плексиформном слое [52].

При подробном исследовании нейропротекторного механизма бримонидина показано, что он влияет на большинство звеньев патогенеза ишемического повреждения сетчатки, приводящих к апоптозу, — митохондриальную дисфункцию, повреждение мтДНК, нарушение окислительного фосфорилирования. В ишемизированной сетчатке бримонидин значительно снижает уровень Вах (проапоптотический белок семейства Bcl-2, регулирующий митохондриальную проницаемость) и предотвращает избыточную экспрессию супероксиддисмутазы, однако увеличивает экспрессию белков Bcl-xL и pBad (внутриклеточные проапоптотические факторы). Опосредованная активация бримонидином альфа-2-рецепторов активирует пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и протеинкиназы/Akt, которые увеличивают факторы выживания, включая Bcl-2 и Bcl-xL [53]. Непосредственное влияние бримонидина на эксайтотоксичность реализуется через ингибирование экспрессии субъединиц NR1 и NR2, формирующих NMDA-рецептор [52]. Кроме того, Bcl-xL способствует митохондриальному аденинуклеотидному обмену и предотвращает гиперполяризацию митохондрий, поддерживая проницаемость их мембран [54]. Можно предположить, что бримонидин способствует выживанию ГКС, ингибируя апоптоз за счет изменения экспрессии Bcl-xL и pBad. Возможно, повышенная экспрессия Bcl-xL и pBad может представлять собой эндогенный механизм репарации против пути апоптоза, а бримонидин может способствовать блокаде Вах-опосредованного повышения проницаемости мембран митохондрий либо развитию митохондриального гомеостаза при ишемическом повреждении сетчатки.

Эти результаты свидетельствуют о том, что применение бримонидина может инициировать выживание ГКС путем блокады окислительного стресса, вызванного глутаматной эксайтотоксичностью. Сохранение окислительного фосфорилирования с помощью бримонидина может предотвратить развитие митохондриальной дисфункции в условиях ишемии. Можно предположить, что потенциальные механизмы, лежащие в основе этого действия бримонидина, в будущем смогут стать основой новых терапевтических стратегий для предотвращения нейродегенерации в условиях дисфункции митохондрий при ишемическом повреждении сетчатки.

В России бримонидин в концентрации 0,2% представлен препаратом Люксфен® (Bausch & Lomb Inc). Данный препарат предназначен для инстилляций в конъюнктивальный мешок 2 р./сут. Важно отметить, что помимо действующего вещества, в состав Люксфена входит поливиниловый спирт, выполняющий увлажняющую функцию и минимизирующий риск развития синдрома «сухого глаза» при длительном использовании. Непосредственное нейропротекторное действие бримонидина в сочетании с гипотензивным эффектом позволяет приостановить процесс глаукомного поражения, предотвратить гибель ГКС и таким образом сохранить зрительные функции пациентов.

Литература/References

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081–2090. DOI:10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
2. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *The British journal of ophthalmology*. 2006;90(3):262–267. DOI:10.1136/bjo.2005.081224.
3. Anderson D.R., Drance S.M., Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(6):699–708. DOI:10.1016/S0002-9394(01)00964-3.
4. Kendall K.R., Quigley H.A., Kerrigan L.A. et al. Primary open-angle glaucoma is not associated with photoreceptor loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(1):200–205.
5. Wygnanski T., Desatnik H., Quigley H.A., Glovinsky Y. Comparison of ganglion cell loss and cone loss in experimental glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1995;120(2):184–189. DOI:10.1016/S0002-9394(14)72606-6.
6. Lucas D.R., Newhouse J.P. The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *AMA archives of ophthalmology*. 1957;58(2):193–201. DOI:10.1001/archophth.1957.00940010205006.
7. Dreyer E.B., Zurakowski D., Schumer R.A. et al. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Archives of ophthalmology*. 1996;114(3):299–305. DOI:10.1001/archophth.1996.01100130295012.
8. Chan A.S., Saraswathy S., Rehak M. et al. Neuroglobin protection in retinal ischemia. *Investigative ophthalmology and visual science*. 2012;53(2):704–711. DOI:10.1167/iovs.11-7408.
9. Lee S., Van Bergen N.J., Kong G.Y. et al. Mitochondrial dysfunction in glaucoma and emerging bioenergetic therapies. *Experimental eye research*. 2011;93(2):204–212. DOI:10.1016/j.exer.2010.07.015.
10. Wheeler L.A., Gil D.W., WoldeMussie E. Role of alpha-2 adrenergic receptors in neuroprotection and glaucoma. *Survey of ophthalmology*. 2001;45(Suppl. 3):S290–294; discussion S295–296. DOI:10.1016/S0039-6257(03)00004-3.
11. Kunzevitzky N.J., Almeida M.V., Duan Y. et al. Foxn4 is required for retinal ganglion cell distal axon patterning. *Mol Cell Neurosci*. 2011;46(4):731–741. DOI:10.1016/j.mcn.2011.02.004.
12. Goldberg J.L., Espinosa J.S., Xu Y. et al. Retinal ganglion cells do not extend axons by default: promotion by neurotrophic signaling and electrical activity. *Neuron*. 2002;33(5):689–702. DOI:10.1016/S0896-6273(02)00602-5.
13. Ray T.A., Kay J.N. Following directions from the retina to the brain. *Neuron*. 2015;86(4):855–857. DOI:10.1016/j.neuron.2015.05.017.
14. Galli-Resta L., Ensini M. An intrinsic time limit between genesis and death of individual neurons in the developing retinal ganglion cell layer. *J Neurosci*. 1996;16(7):2318–2324. DOI:10.1523/JNEUROSCI.16-07-02318.1996.
15. Radius R.L., Anderson D.R. The course of axons through the retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(6):1154–1158. DOI:10.1001/archophth.1979.01020010608021.
16. Quigley H.A., Varma R., Tielsch J.M. et al. The relationship between optic disc area and open-angle glaucoma: the Baltimore Eye Study. *J Glaucoma*. 1999;8(6):347–352. DOI: 10.1097/00061198-199912000-00002.
17. Terminology and guidelines for glaucoma: European glaucoma society. 4th edition. Savona, Italy; 2014.
18. Foster P.J., Buhrmann R., Quigley H.A., Johnson G.J. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(2):238–242. DOI: /10.1136/bjo.86.2.238.
19. Hood D.C., Raza A.S., de Moraes C.G. et al. Glaucomatous damage of the macula. *Progress in retinal and eye research*. 2013;32:1–21. DOI:10.1016/j.preteyeres.2012.08.003.
20. Kim E.K., Park H.L., Park C.K. Relationship between Retinal Inner Nuclear Layer Thickness and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. *Sci Rep*. 2017;7(1):5543. DOI:10.1038/s41598-017-05282-4.
21. Yu M., Lin C., Weinreb R.N. et al. Risk of Visual Field Progression in Glaucoma Patients with Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Thinning: A 5-Year Prospective Study. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1201–1210. DOI:10.1016/j.ophtha.2016.02.017.
22. Rao H.L., Kumar A.U., Babu J.G. et al. Relationship between severity of visual field loss at presentation and rate of visual field progression in glaucoma. *Ophthalmology*. 2011;118(2):249–253. DOI:10.1016/j.ophtha.2010.05.027.
23. Abe R.Y., Diniz-Filho A., Costa V.P. et al. The Impact of Location of Progressive Visual Field Loss on Longitudinal Changes in Quality of Life of Patients with Glaucoma. *Ophthalmology*. 2016;123(3):552–557. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.10.046.

24. Shon K., Wollstein G., Schuman J.S., Sung K.R. Prediction of glaucomatous visual field progression: pointwise analysis. *Current eye research*. 2014;39(7):705–710. DOI: 10.3109/02713683.2013.867353.
25. Heijl A., Buchholz P., Norrgren G., Bengtsson B. Rates of visual field progression in clinical glaucoma care. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(5):406–412. DOI:10.1111/j.1755-3768.2012.02492.x.
26. Nutheti R., Shamanna B.R., Nirmalan P.K. et al. Impact of impaired vision and eye disease on quality of life in Andhra Pradesh. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(11):4742–4748. DOI:10.1167/iov.06-0020.
27. Mills T., Law S.K., Walt J. et al. Quality of life in glaucoma and three other chronic diseases: a systematic literature review. *Drugs Aging*. 2009;26(11):933–950. DOI:10.2165/11316830-000000000-00000.
28. Lisboa R., Chun Y.S., Zangwill L.M. et al. Association between rates of binocular visual field loss and vision-related quality of life in patients with glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(4):486–494. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2013.2602.
29. Medeiros F.A., Gracitelli C.P., Boer E.R. et al. Longitudinal changes in quality of life and rates of progressive visual field loss in glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2015;122(2):293–301. DOI:10.1016/j.ophtha.2014.08.014.
30. Quaranta L., Riva I., Gerardi C. et al. Quality of Life in Glaucoma: A Review of the Literature. *Adv Ther*. 2016;33(6):959–981. DOI:10.1007/s12325-016-0333-6.
31. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание, исправленное и дополненное. Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
[National glaucoma guidelines for physicians, 3rd ed. E.A. Egorov, Yu.S. Astakhov, V.P. Erichev, editors. M., GEOTAR-Media; 2015 (in Russ.).]
32. Aulhorn E., Harms H. Early Visual Field Defects in Glaucoma. In: Leydhecker W., editor. *Symposium, Tutzing Castle, August 1966, held in Connection with the 20th International Congress of Ophthalmology*. Basel: Karger; 1967. DOI:10.1159/000389404.
33. Racette L., Fischer M., Bebie H. et al. Visual field digest. A guide to perimetry and the Octopus perimeter. 6th edition. 2016. Haag-Streit AG, Köniz, Switzerland.
34. Rahman M.Q., Ramaesh K., Montgomery D.M. Brimonidine for glaucoma. *Expert opinion on drug safety*. 2010;9(3):483–491. DOI:10.1517/14740331003709736.
35. Toris C.B., Camras C.B., Yablonski M.E. Acute versus chronic effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *American journal of ophthalmology*. 1999;128(1):8–14. DOI:10.1016/S0002-9394(99)00076-8.
36. Acheampong A.A., Shackleton M., Tang-Liu D.D. Comparative ocular pharmacokinetics of brimonidine after a single dose application to the eyes of albino and pigmented rabbits. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 1995;23(7):708–712. DOI: 10.1124/dmd.30.4.421.
37. Burke J., Schwartz M. Preclinical evaluation of brimonidine. *Survey of ophthalmology*. 1996;41(Suppl. 1):S9–18. DOI:10.1016/S0039-6257(96)82027-3.
38. Derick R.J., Robin A.L., Walters T.R. et al. Brimonidine tartrate: a one-month dose response study. *Ophthalmology*. 1997;104(1):131–136. DOI:10.1016/S0161-6420(97)30349-2.
39. Katz L.J. Brimonidine tartrate 0.2% twice daily vs timolol 0.5% twice daily: 1-year results in glaucoma patients. *Brimonidine Study Group. American journal of ophthalmology*. 1999;127(1):20–26. DOI:10.1016/S0002-9394(98)00286-4.
40. LeBlanc R.P. 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;105(10):1960–1967. DOI:10.1016/S0161-6420(98)91048-X.
41. Schwartzberg G.W., Buys Y.M. Efficacy of brimonidine 0.2% as adjunctive therapy for patients with glaucoma inadequately controlled with otherwise maximal medical therapy. *Ophthalmology*. 1999;106(8):1616–1620. DOI:10.1016/S0161-6420(99)90461-X.
42. Acheampong A.A., Small D., Baumgarten V. et al. Formulation effects on ocular absorption of brimonidine in rabbit eyes. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2002;18(4):325–337. DOI:10.1089/10807680260218498.
43. Acheampong A.A., Shackleton M., John B. et al. Distribution of brimonidine into anterior and posterior tissues of monkey, rabbit, and rat eyes. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2002;30(4):421–429. DOI:10.1124/dmd.30.4.421.
44. Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S., Ritch R., Gardinera S.T. Randomized Trial of Brimonidine Versus Timolol in Preserving Visual Function: Results From the Low-pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 2011;151:671–681. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.09.026.
45. Evans D.W., Hosking S.L., Gherghel D., Bartlett J.D. Contrast sensitivity improves after brimonidine therapy in primary open angle glaucoma: a case for neuroprotection. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1463–1465. DOI: 10.1136/bjo.87.12.1463.
46. Ruiz Lapuente C., Ruiz Lapuente A., Link B. Influence of topical brimonidine on visual field in glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2001;11 Suppl 2:S67–71. DOI: 10.1177/112067210101102509.
47. Merin S., Obolensky A., Farber M.D., Chowder I. A pilot study of topical treatment with an alpha2-agonist in patients with retinal dystrophies. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008;24(1):80–86. DOI: 10.1089/jop.2007.0022.
48. Goldenberg-Cohen N., Dadon-Bar-El S., Hasanreisoglu M. et al. Possible neuroprotective effect of brimonidine in a mouse model of ischaemic optic neuropathy. *Clinical and experimental ophthalmology*. 2009;37(7):718–729. DOI:10.1111/j.1442-9071.2009.02108.x.
49. Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D. et al. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Molecular neurodegeneration*. 2011;6(1):4. DOI:10.1186/1750-1326-6-4.
50. Gao H., Qiao X., Cantor L.B., WuDunn D. Up-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression by brimonidine in rat retinal ganglion cells. *Archives of ophthalmology*. 2002;120(6):797–803. DOI:10.1001/archophth.2002.9.
51. Dong C.J., Guo Y., Agey P. et al. Alpha2 adrenergic modulation of NMDA receptor function as a major mechanism of RGC protection in experimental glaucoma and retinal excitotoxicity. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(10):4515–4522. DOI:10.1167/iov.08-2078.
52. Dong C.J., Guo Y., Wheeler L., Hare W.A. Alpha2 adrenergic receptor-mediated modulation of cytosolic Ca⁺⁺ signals at the inner plexiform layer of the rat retina. *Investigative ophthalmology and visual science*. 2007;48(3):1410–1415. DOI:10.1167/iov.06-0890.
53. Lai R.K., Chun T., Hasson D. et al. Alpha-2 adrenoceptor agonist protects retinal function after acute retinal ischemic injury in the rat. *Visual neuroscience*. 2002;19(2):175–185. DOI:10.1017/S0952523802191152.
54. Vander Heiden M.G., Chandel N.S., Schumacker P.T., Thompson C.B. Bcl-xL prevents cell death following growth factor withdrawal by facilitating mitochondrial ATP/ADP exchange. *Molecular cell*. 1999;3(2):159–167. DOI:10.1016/S1097-2765(00)80307-X.

Сведения об авторах:

Еричев Валерий Петрович — д.м.н., профессор, заведующий отделом глаукомы, ORCID iD 0000-0001-6842-7164;

Петров Сергей Юрьевич — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID iD 0000-0001-6922-0464;

Волжанин Андрей Вячеславович — аспирант, ORCID iD 0000-0002-1421-8882;

Сафонова Дарья Максимовна — к.м.н., младший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-5082-1494;

Яременко Тамара Владимировна — аспирант, ORCID iD 0000-0002-3094-1958;

Серж Арамович Казарян — ординатор, ORCID iD 0000-0003-2258-2964.

1ФГБНУ «НИИГБ». 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11а.

2ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

3Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци. 0025, Республика Армения, Ереван, ул. Коряна, д. 2.

Контактная информация: Волжанин Андрей Вячеславович, e-mail: avolzhanin@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 11.04.2019.**

About the authors:

1Valery P. Erichev — MD, PhD, Professor, Head of Glaucoma Department, ORCID iD 0000-0001-6842-7164;

1Sergey Yu. Petrov — MD, PhD, Leading Research Associate of Glaucoma Department, ORCID iD 0000-0001-6922-0464;

1Andrey V. Volzhanin — postgraduate, ORCID iD 0000-0002-1421-8882;

1Darya M. Safonova — MD, PhD, Junior Research Associate of Modern Treatmen in Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-5082-1494;

2Tamara V. Yaremenko — postgraduate, ORCID iD 0000-0002-3094-1958;

3Serzh A. Kazaryan — resident, ORCID iD 0000-0003-2258-2964.

1Reseach Institute of Eye Diseases. 11A Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation.

2Sechenov University. 8 Trubeckaya Str., Moscow, 119146, Russian Federation.

3Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University. 2 Koryuna str., Erevan, 0025, Republic of Armenia.

Contact information: Andrey V. Volzhanin, e-mail: avolzhanin@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 11.04.2019.**