

Комплексный подход к лечению первичной открытоугольной глаукомы: фокус на нейропротекцию

М.Х. Хубецова¹, В.В. Кадышев², Б.Ф. Амбалова³

¹ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

³ГБУЗ «Правобережная ЦРКБ» МЗ РСО — Алания, Беслан, Россия

РЕЗЮМЕ

В настоящее время, согласно данным ВОЗ, глаукома занимает 2-е место в мире среди причин слепоты. На сегодняшний день установлено, что эффективное лечение глаукомы должно включать, помимо стабилизации внутриглазного давления, обязательную нейропротективную терапию. Однако применение патогенетически ориентированного лечения глаукомы может оказаться полностью неэффективным в случае крайне низкой приверженности пациентов проводимому лечению. В последнее время понятию комплаентности уделяется все больше внимания. Среди факторов, обуславливающих столь низкую комплаентность у больных первичной открытоугольной глаукомой, стоит выделить неизбежное развитие изменений глазной поверхности, вызванное необходимостью длительного применения гипотензивных препаратов.

Одним из возможных вариантов решения данной проблемы является назначение слезозаменителей, однако это приводит к увеличению числа применяемых препаратов и кратности инстилляций, что также может негативно отразиться на соблюдении пациентом предписаний врача. В этой связи крайне интересным представляется бримонидина тартрат 0,2%, обладающий выраженным гипотензивным и нейропротективным действием и содержащий поливиниловый спирт, который оказывает увлажняющее и протективное действие на глазную поверхность. Добавление бримонидина, содержащего поливиниловый спирт, способствует снижению развития симптомов синдрома «сухого глаза» при длительной терапии, он может использоваться в качестве дополнительного компонента в составе гипотензивных препаратов.

Ключевые слова: глаукома, внутриглазное давление, нейропротекция, глазная поверхность, комплаентность, бримонидин, Люксфен.

Для цитирования: Хубецова М.Х., Кадышев В.В., Амбалова Б.Ф. Комплексный подход к лечению первичной открытоугольной глаукомы: фокус на нейропротекцию. Клиническая офтальмология. 2019;19(4):224–228.

Complex treatment approach to primary open-angle glaucoma: focus on neuroprotection

M. Kh. Khubetsova¹, V.V. Kadyshev², B.F. Ambalova³

¹S.N. Fedorov NMRC "MNTK "Eye Microsurgery", Moscow, Russian Federation

²Moscow Genetic Research Center, Moscow, Russian Federation

³Right-Shore Central Regional Clinical Hospital, Beslan, Russian Federation

ABSTRACT

According to the WHO, glaucoma is now the second leading cause of blindness globally. It was demonstrated that effective treatment for glaucoma should include both IOP reduction and neuroprotection. However, even pathogenic treatment for glaucoma can be ineffective due to the poor adherence to treatment. Currently, treatment compliance is of great importance. Ocular surface disorders inevitably resulting from long-term instillations of IOP-lowering medications are among the factors affecting medication non-adherence.

Tear replacement therapy is a potential solution which, however, increases the number of medications and instillations and results in poor medication adherence. Brimonidine tartrate 0.2% provides both IOP-lowering and neuroprotective effects while polyvinyl alcohol moisturize and protects ocular surface. Polyvinyl alcohol improves dry eye symptoms in long-term therapy when adding brimonidine to glaucoma treatment.

Keywords: glaucoma, intraocular pressure, neuroprotection, ocular surface, compliance, brimonidine, Luxfen.

For citation: Khubetsova M.Kh., Kadyshev V.V., Ambalova B.F. Complex treatment approach to primary open-angle glaucoma: focus on neuroprotection. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2019;19(4):224–228.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день известно, что первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) относится к нейродегенеративным заболеваниям с характерными изменениями слоя ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), диска зрительного нерва (ДЗН) и полей зрения [1, 2].

Несмотря на значительные достижения в фармакологии и микрохирургической технике, ПОУГ до сих пор остается одной из ведущих причин слепоты и слабовидения в мире. Так, число больных глаукомой в 2010 г. составляло 60,5 млн человек, а к 2040 г., по расчетным данным, это число превысит 110 млн [3]. В Российской Федерации

по состоянию на 2017 г. насчитывают 1,329 тыс. больных глаукомой, а доля заболевания в структуре слепоты составляет 28% [4]. Столь угрожающая статистика обусловлена рядом факторов, среди них особо следует выделить сложный мультифакторный патогенез заболевания, при котором несколько патогенетических механизмов сводятся воедино, исходом чего является гибель ГКС.

Долгое время основным патогенетическим фактором ПОУГ считался повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД). В популяционных исследованиях была показана прямая зависимость между уровнем ВГД и числом больных глаукомой [5]. По некоторым оценкам, распространенность глаукомы составляет 3% среди лиц старше 40 лет и увеличивается до 10% среди лиц старше 70 лет [6]. В этой связи основные терапевтические и хирургические методы лечения глаукомы были направлены на достижение стабилизации ВГД [7, 8].

Однако в ряде исследований было показано, что, несмотря на эффективное снижение уровня ВГД, со временем наблюдается прогрессирование глаукомного процесса — у каждого пятого пациента с ПОУГ отмечается прогрессивное снижение зрительных функций [9, 10].

На сегодня установлено, что к неуклонному прогрессированию глаукомной оптической нейропатии приводит процесс вторичной трансинаптической дегенерации, при котором распространение патологического процесса наблюдается уже после устранения причинного фактора, вызвавшего гибель ГКС, в частности повышенного ВГД [11, 12]. В основе данного процесса лежит механизм патологического апоптоза, при этом крайне важным является тот факт, что в патофизиологическом пути апоптоза существуют контрольные точки, в которых его возможно прервать [13, 14]. Именно данный факт обуславливает необходимость проведения нейропротективного лечения на фоне стабилизированного ВГД.

Таким образом, основные направления лечения ПОУГ должны базироваться на трех основных принципах: снижение уровня ВГД до «давления цели», поддержание и улучшение глазного кровотока, нейроретинопротекция.

Следовательно, поиск препарата, обладающего гипотензивным и нейропротективным действием, является крайне актуальным. В этой связи особо следует выделить препарат бримонидин — селективный агонист α_2 -адренергических рецепторов, обладающий комплексным гипотензивным и нейропротективным действием.

ГИПОТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ

Предшественником селективных α_2 -адреномиметиков является клонидин, полученный в 1960-х гг. Boehringer Ingelheim и Helmut Stähle при попытке разработать антиконгестант [15]. Вскоре было выявлено, что клонидин способен понижать ВГД, однако, несмотря на достижение искомого действия, отмечался ряд побочных эффектов, обусловленных воздействием клонидина как на α_2 -, так и на α_1 -адренорецепторы, а также высокой липофильностью данного препарата и, как следствие, способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [16].

Наличие выраженного гипотензивного эффекта обусловило проведение дальнейших разработок, направленных на повышение селективности к α_2 -адренорецепторам и снижение липофильности нового препарата. Бримонидин представляет собой α_2 -агонист третьего поколения, экспериментально было доказано, что селективность бримонидина к α_2 -адренорецепторам в 1780 раз выше, чем к α_1 -адренорецепторам. В 1996 г. бримонидин был одобрен FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов в США) для лечения ПОУГ [17].

Особенностью, обуславливающей выраженность гипотензивного эффекта бримонидина, является двойной механизм снижения ВГД — за счет влияния на продукцию внутриглазной жидкости и увеосклеральный отток. Активация пресинаптических α_2 -адренорецепторов приводит к снижению высвобождения катехоламинов и циклического аденозинмонофосфата в эпителии цилиарного тела и, как следствие, к уменьшению продукции внутриглазной жидкости [18, 19].

Также α_2 -агонисты модулируют экспрессию и ферментативную активность матричных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ, стимулируя тем самым деградацию внеклеточного матрикса трабекулярной сети и снижая сопротивление увеосклеральному оттоку [20].

Гипотензивное действие бримонидина начинается через 20 мин после инстилляции, достигая максимума через 2 ч, и сохраняется в течение 10–14 ч [20]. Средние показатели снижения пикового уровня ВГД через 2–3 ч после применения составляют приблизительно 6 мм рт. ст., а через 10–14 ч — около 4 мм рт. ст. [21, 22].

В исследовании, проведенном Н.В. Dubiner et al., участвовало 127 пациентов с ПОУГ, из которых 55 были с впервые выявленной ПОУГ и ранее не применяли гипотензивные капли. По результатам проведенного исследования было выявлено, что среди пациентов, ранее не применявших лечение, в группе с бримонидином снижение ВГД более 20% было достигнуто в 88% случаев, в группе с латанопростом — лишь в 59%. Напротив, в группе пациентов, ранее применявших гипотензивное лечение, снижение ВГД более 20% наблюдалось у 88% пациентов, переведенных на латанопрост, по сравнению с 74% пациентов, применявших бримонидин [23].

Т.Е. Bourgnias et al. обнаружили, что добавление бримонидина к аналогам простагландинов обеспечивает более выраженный эффект снижения ВГД по сравнению с таковым при добавлении дорзоламида 2% или бринзоламида 1% [24].

Два многоцентровых исследования, опубликованных С.Г. De Moraes et al. и Т. Krupin T. et al., продемонстрировали, что местное применение (2 р./сут) 0,2% раствора бримонидина тартрата позволяет более эффективно сохранять зрительные функции и замедлить прогрессирование заболевания по сравнению с аналогичным применением 0,5% раствора тимолола малеата у пациентов с ПОУГ [25, 26].

На фармацевтическом рынке присутствуют 0,1%, 0,15% и 0,2% растворы бримонидина. Эти растворы сравнимы по степени снижения ВГД, в некоторых случаях чуть лучше был 0,2% раствор [27]. При этом практически все исследования, в которых было продемонстрировано нейропротективное действие у пациентов с глаукомой, проводились с использованием 0,2% раствора бримонидина [25, 26].

На фармацевтическом рынке присутствуют 0,1%, 0,15% и 0,2% растворы бримонидина. Эти растворы сравнимы по степени снижения ВГД, в некоторых случаях чуть лучше был 0,2% раствор [27]. При этом практически все исследования, в которых было продемонстрировано нейропротективное действие у пациентов с глаукомой, проводились с использованием 0,2% раствора бримонидина [25, 26].

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ

В зависимости от характера действия нейропротекция бывает прямая и непрямая. К непрямой нейропротек-

ции относят снижение ВГД и улучшение гемодинамики. Препараты прямого нейропротективного действия обладают непосредственными защитными свойствами в отношении сетчатки, а именно защищают нейроны сетчатки и волокна зрительного нерва, блокируя основные факторы повреждения клеток [28].

На сегодняшний день установлено, что прямые нейропротективные препараты должны соответствовать ряду критериев: наличие специфических рецепторов на целевых объектах воздействия (сетчатка, зрительный нерв), высокая проникающая способность по отношению к внутренним структурам глаза при местном применении, а также способность запускать механизмы внутриклеточных изменений, усиливающих устойчивость к апоптозу [29].

Не вызывает сомнений тот факт, что при отсутствии специфических рецепторов нейропротективный агент не сможет реализовать свое действие. В экспериментальных исследованиях было показано наличие α_2 -адренергических рецепторов в сетчатке и зрительном нерве глаза крыс, обезьян и человека [30]. L.A. Wheeler et al. методом иммуногистохимии продемонстрировали наличие α_2 -адренорецепторов в слое ГКС, внутреннем ядерном слое сетчатки глаза крыс [31].

В доклинических исследованиях было выявлено, что минимальная концентрация бримонидина, необходимая для активации α_2 -адренорецепторов, составляет 2 нмоль, что соответствует 0,88 нг/мл [30].

Установлено, что при местном применении бримонидин проникает в задний сегмент глаза обезьян и кроликов в концентрациях, достаточных для активации α_2 -адренорецепторов. В частности, после инстилляции бримонидина тартрата 0,5% (5 мг/мл) в эксперименте на обезьянах и кроликах концентрация в стекловидном теле составила 82 нмоль и 172 нмоль соответственно. При внутрибрюшинном введении бримонидина тартрата (0,5 мг/кг) крысам были выявлены схожие результаты [32].

Аналогичные данные были получены при исследовании концентрации бримонидина в стекловидном теле глаз пациентов, использующих данный препарат. Через 12 ч после последнего закапывания концентрация бримонидина у 5 пациентов с псевдофакией составляла 14,9 нмоль [33].

Каждая из приведенных концентраций превышает минимальную концентрацию бримонидина, необходимую для активации α_2 -адренорецепторов, что подтверждает возможность нейропротективного действия при местном применении.

Таким образом, в проведенных исследованиях была доказана возможность местного применения бримонидина для оказания нейропротективного действия.

Нейропротективный механизм действия бримонидина имеет многофакторный характер. Одним из факторов является способность тормозить глутаматную эксайтотоксичность. Эксайтотоксичность — пусковой механизм некротической и апоптотической нейрональной смерти при многих нейродегенеративных заболеваниях, возникающий при повышении концентрации внеклеточного глутамата. Это вызывает активацию ряда клеточных рецепторов, включая NMDA-рецепторы. В исследованиях *in vivo* на модели глаукомы у животных было показано, что бримонидин уменьшает потерю ГКС за счет снижения активности и функции NMDA-рецепторов [34, 35]. Другим не менее важным фактором противоапоптотического действия бримонидина является стимуляция

секреции ростовых факторов, в т. ч. нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor — BDNF) и фактора роста фибробластов [36]. На экспериментальных моделях глаукомы было выявлено, что применение экзогенного BDNF предотвращает развитие повреждения ГКС [37]. Также было показано, что активация α_2 -адренорецепторов биполярных клеток и ГКС ведет к стимуляции выработки регулятора апоптоза — белков Bcl-2 и Bcl-xL, активации сигнальных путей PI3K/AKT и ERK, задействованных в регуляции пролиферации, роста и выживания клеток [38].

В эксперименте *in vivo* было показано, что местное применение бримонидина за 1 ч до моделирования повреждения зрительного нерва у крыс способствует значительному уменьшению апоптоза в ГКС [39]. После ишемического повреждения ДЗН, вызванного 60- или 90-минутной перевязкой глазной артерии, системное введение бримонидина способствовало выживанию от 26% до 33% ГКС, при этом местное применение предотвращало потерю до 55% ГКС [40]. Отдаленные результаты показали выживание до 42% ГКС спустя 7 сут после индукции ишемии [31]. Данный нейропротективный эффект сохранялся на протяжении 21 сут.

Также было показано, что применение бримонидина перед транзиторным ишемическим повреждением ДЗН способствует сохранению морфофункциональных характеристик внутреннего и наружного ядерных слоев сетчатки на протяжении как минимум 3 мес. [41].

В клинических исследованиях было показано, что бримонидин более эффективно сохраняет поле зрения при глаукоме, чем аргон-лазерная трабекулопластика [42].

Группа американских ученых, занимающихся проблемой лечения глаукомы нормального давления, недавно в ходе многоцентрового рандомизированного исследования продемонстрировала преимущества бримонидина перед тимололом в сохранении зрительных функций у больных глаукомой нормального давления: за год на фоне лечения бримонидином глаукомная оптическая нейропатия прогрессировала только в 9% случаев по сравнению с 31% у больных, получавших тимолол [26]. В силу того, что гипотензивный эффект проводимого лечения в обеих группах больных был одинаков, авторы сделали вывод о том, что бримонидин обладает нейропротективной активностью, не связанной с его гипотензивным действием.

Комплаентность пациентов с глаукомой

Приверженность лечению, или комплаентность, — это степень соблюдения больным предписанного режима применения лекарственных средств и других рекомендаций врача. Абсолютная приверженность лечению, т. е. точное соблюдение больным всех предписаний врача, является идеальным, практически недостижимым явлением; таких пациентов практически невозможно встретить в реальной клинической практике. Таким образом, априори можно утверждать, что каждый пациент в той или иной мере не соблюдает предписания своего лечащего врача. Наличие высокой степени комплаентности у больных, страдающих глаукомой, является особенно важным, поскольку лишь регулярное лечение дает надежду на сохранение зрительных функций. Однако на сегодняшний день, по данным отечественных и зарубежных авторов, отмечается низкая приверженность лечению у больных ПОУГ, что представляет собой важную проблему современной тера-

печивической офтальмологии [43]. Было выявлено, что подавляющее большинство пациентов с ПОУГ (64,9%) закапывают глазные капли нерегулярно, лишь 35,1% больных используют назначенные препараты в соответствии с предписанным режимом [44].

Одним из факторов низкой комплаентности при лечении глаукомы является развитие различных негативных изменений поверхности глаз, включая конъюнктиву и роговицу [45]. Наличие таких изменений может значительно снизить эффективность проводимой антиглаукомной терапии. Одним из самых распространенных состояний является синдром «сухого глаза» (ССГ), который достигает, по данным различных исследований, до 75% случаев у пациентов с глаукомой. Необходимость назначения слезозаменителей или включения увлажняющих и защитных компонентов в состав глазных капель подтверждается все в большем количестве зарубежных и отечественных исследований [46]. Добавление в препарат, содержащий бримонидин, поливинилового спирта обеспечивает увлажняющее и защитное воздействие в отношении тканей поверхности глаза. Поливиниловый спирт способствует снижению развития симптомов ССГ при длительной терапии бримонидином, обладает положительным влиянием на характеристики слезной пленки, восстанавливая ее водный слой и повышая ее стабильность [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бримонидин является уникальным препаратом, обладающим выраженным гипотензивным и прямым нейропротективным действием, что обуславливает его высокую эффективность как при монотерапии, так и при комбинированном лечении ПОУГ. Однако в силу доказанной низкой комплаентности пациентов с ПОУГ указанные эффекты бримонидина могут проявляться не в полной мере. В этой связи комбинация бримонидина с поливиниловым спиртом способствует гораздо лучшей переносимости бримонидина, соблюдению предписанного режима лечения и, как следствие, выраженному торможению прогрессирования глаукомной оптической нейропатии.

Литература/References

- Kanadani F.N., Mello P.A., Dorairaj S.K. et al. Frequency-doubling technology perimetry and multifocal visual evoked potential in glaucoma, suspected glaucoma, and control patients. *Clin Ophthalmol.* 2014;14(8):1323–1330. DOI: 10.2147/OPTH.S64684.
- Yousefi S., Sakai H., Murata H. et al. Asymmetric Patterns of Visual Field Defect in Primary Open-Angle and Primary Angle-Closure Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2018;59:1279–1287. DOI: 10.1167/iov.17-22980.
- 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.
- Нероев В.В. Организация офтальмологической помощи населению Российской Федерации. *Вестник офтальмологии.* 2014;130(6):8–12. [Neroev V.V. Eye care management in Russian Federation. *Vestnik oftalmologii.* 2014;130(6):8–12 (in Russ.).]
- Xinghuai Sun, Yi Dai. *Medical Treatment of Glaucoma.* Springer Nature Singapore Pte Ltd; 2019. DOI: 10.1007/978-981-13-2733-9.
- Varma R., Lee P.P., Goldberg I., Kotak S. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(4):515–522. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.06.004.
- Almasieh M., Wilson A.M., Morquette B. et al. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(2):152–181. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.11.002.
- Weinreb R.N., Aung T., Medeiros F.A. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 2014;311(18):1901–1911. DOI: 10.1001/jama.2014.3192.
- Coleman M.P., Freeman M.R. Wallerian Degeneration, WldS, and Nmnat. *Annu Rev Neurosci.* 2010;33:245–267. DOI: 10.1146/annurev-neuro-060909-153248.
- Song B.J., Caprioli J. New directions in the treatment of normal tension glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62(5):529–537. DOI: 10.4103/0301-4738.133481.
- Pietrucha-Dutczak M., Amadio M., Govoni S. et al. The Role of Endogenous Neuroprotective Mechanisms in the Prevention of Retinal Ganglion Cells Degeneration. *Front Neurosci.* 2018;15(12):834. DOI: 10.3389/fnins.2018.00834.
- Li H.Y., Ruan Y.W., Ren C.R. et al. Mechanisms of secondary degeneration after partial optic nerve transection. *Neural Regen Res.* 2014;19(6):565–574. DOI: 10.4103/1673-5374.130093.
- Barnett E.M., Zhang X., Maxwell D. et al. Single-cell imaging of retinal ganglion cell apoptosis with a cell-penetrating, activatable peptide probe in an in vivo glaucoma model. *J. Glaucoma.* 2009;18(12):93–100. DOI: 10.1073/pnas.0812884106.
- Nickells R.W. *The Cell and Molecular Biology of Glaucoma: Mechanisms of Retinal Ganglion Cell Death.* Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2012;53:2476–2481. DOI: 10.1167/iov.12-9483h.
- Jamadarkhana S., Gopal S. Clonidine in Adults as a Sedative Agent in the Intensive Care Unit. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2010;26(4):439–445. PMID: 21547166.
- Raposo A.C.S., Ofri R., Schaffer D.P.H. et al. Evaluation of ophthalmic and hemodynamic parameters in capuchin monkeys (*Sapajussp.*) submitted to dissociative anesthetic protocols. *Journal of Medical Primatology.* 2015;44(6):381–389. DOI: 10.1111/jmp.12200.
- Oh D.J., Chen J.L., Vajaranant T.S. et al. Brimonidine tartrate for the treatment of glaucoma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2019;20(1):115–122. DOI: org/10.1080/14656566.2018.1544241.
- Giltsbach R., Hein L. Are the pharmacology and physiology of α_2 receptors determined by α_2 -heteroreceptors and autoreceptors respectively? *Br J Pharmacol.* 2012;165(1):90–102. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01533.x.
- Курышева Н.И. Селективные α_2 -агонисты в лечении глаукомы: фармакологические свойства, эффективность и безопасность. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(2):144–150. DOI: 10.17116/oftalma2019135021144. [Kuryshva N.I. Selective α_2 -agonists in the treatment of glaucoma: pharmacological properties, efficacy and safety. *Vestnik oftalmologii.* 2019;135(2):144–150 (in Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma2019135021144.
- Arthur S., Cantor L.B. Update on the role of alpha-agonists in glaucoma management. *Exp Eye Res.* 2011;93:271–283. DOI: 10.1016/j.exer.2011.04.002.
- Smedowski A., Tarnawska D., Kaarniranta K. et al. Longitudinal observation of the retinal nerve fibre layer in glaucoma patients treated with brimonidine combined with timolol or timolol alone. *Ophthalmol J.* 2017;2(1):13–16. DOI: 10.5603/OJ.2017.0004.
- Oatts J.T., Wang X., Loewen N.A. Effect of alpha-2-agonist premedication on intraocular pressure after selective laser trabeculoplasty. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(12):891–894. DOI: 10.4103/0301-4738.176035.
- Jampel H.D., Chon B.H., Stamper R. et al. Effectiveness of intraocular pressure-lowering medication determined by washout. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(4):390–395. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7677.
- Bournias T.E., Lai J. Brimonidine tartrate 0.15%, dorzolamide hydrochloride 2%, and brinzolamide 1% compared as adjunctive therapy to prostaglandin analogs. *Ophthalmology.* 2009;116(9):1719–1724. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.03.050.
- De Moraes C.G., Liebmann J.M., Greenfield D.S. et al. Low-pressure glaucoma treatment study group. Risk factors for visual field progression in the low-pressure glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(4):702–711. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.04.015.
- Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S. et al. Low-pressure glaucoma study group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the low-pressure glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(4):671–681. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.09.026.
- Bhatti A., Singh G. Efficacy of three different formulations of brimonidine for control of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma: A 6-week randomized trial. *Oman J Ophthalmol.* 2018;11(2):140–143. DOI: 10.4103/ojo.OJO_98_2016.
- Аветисов С.Э., Еричев В.П., Яременко Т.В. Обоснование нейропротекции при глаукоме. *Национальный журнал глаукома.* 2019;18(1):85–94. [Avetisov S.E., Eriчев V.P., Yaremenko T.V. Rationale for neuroprotection in glaucoma. *Russian journal of glaucoma.* 2019;18(1):85–94 (in Russ.).] DOI: 10.25700/NJG.2019.01.10.
- Galindo-Romero C., Avilés-Trigueros M., Jiménez-López M. Axotomy-induced retinal ganglion cell death in adult mice: quantitative and topographic time course analyses. *Exp Eye Res.* 2011;92(5):377–387. DOI: 10.1016/j.exer.2011.02.008.
- Saylor M., McLoon L.K., Harrison A.R. et al. Experimental and Clinical Evidence for Brimonidine as an Optic Nerve and Retinal Neuroprotective Agent. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(4):402–406. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.9.
- Fujita Y., Sato A., Yamashita T. Brimonidine promotes axon growth after optic nerve injury through Erk phosphorylation. *Cell Death Dis.* 2013;4(8): e763. DOI: 10.1038/cddis.2013.298.
- Kim Y.C., Edlhauser H.F., Prausnitz M.R. Targeted delivery of antiglaucoma drugs to the suprachiliary space using microneedles. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(11):7387–7397. DOI: 10.1167/iov.14-14651.
- Pasquale L.R., Fekke G., Harris A. Why the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study makes sense. *Expert Review of Ophthalmology.* 2014;7(4):295–297. DOI: 10.1586/eop.12.36.
- De Oliveira V.V.P., Rodrigues M.P.M., de Alencar A. Brimonidine tartrate effect on retinal spreading depression depends on Müller cells. *Revista brasileira de oftalmologia.* 2014;73(6):335–340. DOI: 10.5935/0034-7280.20140071.
- Ishikawa M. Abnormalities in glutamate metabolism and excitotoxicity in the retinal diseases. *Scientifica (Cairo).* 2013;2013:528940. DOI: 10.1155/2013/528940.
- Goldenberg-Cohen N., Dadon-Bar-El S., Hasanreisoglu M. Possible neuroprotective effect of brimonidine in mouse model of ischaemic optic neuropathy. *Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2009;37:718–729. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2009.02108.x.
- Feng L., Chen H., Yi J. et al. Long-Term Protection of Retinal Ganglion Cells and Visual Function by Brain-Derived Neurotrophic Factor in Mice With Ocular Hypertension. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2016;57:3793–3802. DOI: 10.1167/iov.16-19825.

38. Егоров А.Е., Глазко Н.Г., Мовсисян А.Б. Гипотензивная и нейропротективная терапия глаукомы: реалии и перспективы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2019;19(3):128–136. DOI: 10.32364/2311-7729-2019-19-3-128-135. [Egorov A.E., Glazko N.G., Movsisyan A.B. IOP-lowering and neuroprotective treatment for glaucoma: reality and prospects. Russian Journal of Clinical Ophthalmology 2019;19(3):128–136 (in Russ.)]. DOI: 10.32364/2311-7729-2019-19-3-128-135.
39. Yiğit U., Erdenöz S., Uslu U. An immunohistochemical analysis of the neuroprotective effects of memantine, hyperbaric oxygen therapy, and brimonidine after acute ischemia reperfusion injury. Mol Vis. 2011;17:1024–1033. PMID: 21541269.
40. Kitaoka Y., Kojima K., Munemasa Y. et al. Axonal protection by brimonidine with modulation of p62 expression in TNF-induced optic nerve degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015;253(8):1291–1296. DOI: 10.1007/s00417-015-3005-3.
41. Cuenca N., Pinilla I., Fernández-Sánchez L. et al. Changes in the inner and outer retinal layers after acute increase of the intraocular pressure in adult albino Swiss mice. Exp Eye Res. 2010;91(2):273–285. DOI: 10.1016/j.exer.2010.05.020.
42. Sena D.F., Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1: CD006539. DOI: 10.1002/14651858.CD006539.pub4.
43. Малеванная О.А., Ел Хаж Надер Самих, Салах М.Х. Представление о «Compliance» в современной медицине и офтальмологии. Профилактическая и клиническая медицина. 2011;3(40):331–335. [Malevannaya O.A., El Haj Nader Samih, Salah M.H. Interfection of the term “Compliance” in modern medicine and ophthalmology. Preventive and clinical medicine. 2011;3(40):331–335 (in Russ.)].
44. Алексеев В.Н., Малеванная О.А., Ел Хаж Надер Самих. Причины низкой приверженности лечению больных первичной открытоугольной глаукомой. Офтальмологические ведомости. 2010;3(4):37–39. [Alekseev V.N., Malevannaya O.A., El Khazh Nader Samih. The reasons for the low adherence to the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. Oftal'mologicheskiye vedomosti. 2010;3(4):37–39 (in Russ.)].
45. Wong A.B.C., Wang M.T.M., Liu K. et al. Exploring topical anti-glaucoma medication effects on the ocular surface in the context of the current understanding of dry eye. Ocul. Surf. 2018;16(3):289–293. DOI: 10.1016/j.jtos.2018.03.002.
46. Еричев В.П., Амбарцумян К.Г. Консерванты и вторичный синдром «сухого глаза» при длительной местной медикаментозной терапии первичной открытоугольной глаукомы. Глаукома. 2011;2:59–66. [Erichiev V.P., Ambartsumyan K.H. The preservatives and secondary dry eye syndrome at topical long-term open-angle glaucoma therapy. Glaucoma. 2011;2:59–66 (in Russ.)].
47. Оганезова Ж.Г., Симонова С.В. Особенности выбора терапии при первичной открытоугольной глаукоме. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2019;19(3):159–164. [Oganezova J.G., Simonova S.V. Modalities for the treatment of primary open-angle glaucoma. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2019;19(3):159–164 (in Russ.)]. DOI: 10.32364/2311-7729-2019-19-3-159-162.

Сведения об авторах:

¹Хубецова Мадина Хетаговна — к.м.н., врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0002-6378-8750;

²Кадышев Виталий Викторович — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, ORCID iD 0000-0001-7765-3307;

³Амбалова Берта Феликсовна — врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0001-6745-2229.

¹ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. 127486, Россия, г. Москва, Бескудниковский бульв., д. 59а.

²ФГБНУ «МГНЦ». 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1.

³ГБУЗ «Правобережная ЦРКБ» МЗ РСО — Алания. 363020, Россия, РСО — Алания, г. Беслан, ул. Коминтерна, д. 12.

Контактная информация: Хубецова Мадина Хетаговна, e-mail: porporina@inbox.ru **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 12.08.2019.

About the authors:

¹Madina Kh. Khubetsova — MD, PhD, ophthalmologist, ORCID iD 0000-0002-6378-8750;

²Vitaliy V. Kadyshiev — MD, PhD, Senior Research Associate of the Laboratory of Genetic Epidemiology, ORCID iD 000-0001-7765-3307;

³Berta F. Ambalova — MD, ophthalmologist, ORCID iD 0000-0001-6745-2229.

¹S.N. Fedorov NMRC “MNTK “Eye Microsurgery”. 59A, Beskudnikovskiy blvd, Moscow, 127486, Russian Federation.

²Moscow Genetic Research Center. 1, Moskvorech'e str., Moscow, 115522, Russian Federation.

³Right-Shore Central Regional Clinical Hospital. 12, Komintern str., Beslan, 363020, Russian Federation.

Contact information: Madina Kh. Khubetsova, e-mail: porporina@inbox.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 12.08.2019.