

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-154-159>



Современные тенденции и перспективы разработки местных гипотензивных препаратов для лечения глаукомы

С.Ю. Петров , О.М. Филиппова, Т.Н. Малишевская, О.И. Маркелова

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Глаукома — одна из ведущих причин слепоты в мире. В России прослеживаются общемировые тенденции роста заболеваемости глаукомой и ее лидирующее положение среди офтальмопатологий, приводящих к необратимой потере зрения. Повышенное внутриглазное давление (ВГД) — единственный модифицируемый фактор риска глаукомы, поэтому стратегии лечения направлены именно на его снижение за счет подавления продукции внутриглазной жидкости и усиления ее оттока. В настоящее время ведутся перспективные разработки агентов, относящихся к уже существующим классам, а также принципиально новых препаратов для контроля ВГД. В обзоре представлены новые препараты для лечения глаукомы и офтальмогипертензии, появившиеся на международном рынке, а также препараты, находящиеся на различных этапах изучения: от экспериментальных до клинических. В попытке ослабить побочные эффекты местных препаратов и продлить время их действия параллельно разработке новых медикаментозных препаратов предлагаются альтернативные способы доставки лекарственных средств: внутриглазные импланты, инъекционные формы и обтураторы, комбинации полимеров и коллоидных систем.

Ключевые слова: глаукома; глаукомная нейропатия; слепота; офтальмогипертензия; медикаментозные препараты; разработка агентов; приверженность лечению

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Петров С.Ю., Филиппова О.М., Малишевская Т.Н., Маркелова О.И. Современные тенденции и перспективы разработки местных гипотензивных препаратов для лечения глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 154-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-154-159>

Current trends and prospects of the local antihypertensive drugs development for the glaucoma treatment

Sergey Yu. Petrov , Olga M. Filippova, Tatiana N. Malishevskaya, Oxana I. Markelova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
glaucomatosis@gmail.com

Glaucoma is one of the world's primary causes of blindness. Russia is following the global increasing trends of glaucoma and its leading position among ophthalmic pathologies that cause irreversible loss of vision. Elevated intraocular pressure (IOP) is the only modifiable risk factor of glaucoma, so treatment strategies specifically focus on reducing IOP by suppressing the production of intraocular fluid and boosting its outflow. The current review presents new medications aimed at glaucoma and high IOP control that have recently appeared at the international market as well as the drugs under the different stages of development, from experimental to clinical studies.

These include both the developments of agents belonging to the existing classes and of entirely new drugs intended to control IOP. In an attempt to reduce the side effects of locally administered drugs and prolong their action, in parallel with the development of new drugs, there is also evidence of alternative methods of drug delivery: intraocular implants, injectable forms and obturators, combinations of polymers and colloidal systems.

Keywords: glaucoma; glaucomatous neuropathy; blindness; ophthalmic hypertension; medicinal preparations; development of agent; adherence to treatment

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Petrov S.Yu., Fillipova O.M., Malishevskaya T.N., Markelova O.I. Current trends and prospects of the local antihypertensive drugs development for the glaucoma treatment. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2):154-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-154-159>

Глаукома остается ведущей причиной необратимой потери зрения и второй причиной слепоты в мире. В 2020 г. число пациентов с глаукомой возросло до 80 млн, что связывают с увеличением численности населения и его старением [1]. Практически во всех регионах России прослеживаются общемировые тенденции роста заболеваемости глаукомой и ее лидирующее положение среди офтальмопатологий, приводящих к необратимой слепоте [2]. Показатель общей заболеваемости глаукомой на 100 тыс. населения за 11 лет вырос на 24 %. Кроме того, за последние 10 лет отмечается рост первичного выхода на инвалидность вследствие глаукомы с 22 до 29 %.

Как известно, повышенное внутриглазное давление (ВГД) — единственный модифицируемый фактор риска глаукомы, поэтому стратегии лечения направлены именно на его снижение [3]. Уровень ВГД зависит от баланса между продукцией внутриглазной жидкости (ВГЖ) в переднем отрезке глаза и ее оттоком. ВГЖ продуцируется цилиарным телом, а ее отток осуществляется по двум путям: через трабекулярную сеть и шлеммов канал в эписклеральные вены, а также увеосклерально (через цилиарную мышцу в супрацилиарное и супрахориоидальное пространство). Считается, что снижение ВГД на 20–25 % замедляет прогрессирование глаукомной нейропатии, а также тормозит переход офтальмогипертензии в глаукому в сравнении с отсутствием лечения [4].

В снижении офтальмотонуса задействованы два механизма: подавление продукции ВГЖ и усиление ее оттока. Продукцию ВГЖ снижают бета-блокаторы, ингибиторы карбоангидразы (ИКА) и агонисты альфа-адренорецепторов, последние также усиливают ее отток [5]. Бета-блокатор тимолол оказывает и системное действие, его следует избегать при обструктивных заболеваниях дыхательных путей и сердечной патологии [6]. ИКА применяются как местно (бринзоламид, дорзоламид), так и системно (ацетазоламид). Таблетированный ацетазоламид используется при значительном повышении ВГД или в предоперационном периоде. Применение альфа-агонистов (бримонидин) может сопровождаться конъюнктивальной гиперемией и раздражением глаз. К препаратам, снижающим ВГД только за счет усиления оттока ВГЖ, относятся аналоги простагландинов и холиномиметики. Аналоги простагландинов усиливают отток ВГЖ через увеосклеральный путь. Лекарственные средства этого класса имеют мало системных побочных эффектов и считаются препаратами первой линии в терапии глаукомы. С другой стороны, они вызывают местные побочные реакции, которые не только обуславливают косметический дефект, но и усиливают местный воспалительный ответ [7]. Холиномиметики (пилокарпин) усиливают отток ВГЖ по так называемому традиционному пути. Однако

они используются реже, чем препараты других классов, что объясняется профилем побочных эффектов, включающих миопический сдвиг, ночную слепоту и повышенный риск разрывов и отслойки сетчатки [8].

Из последних разработок, вышедших на международный рынок в качестве готовых препаратов для лечения глаукомы и офтальмогипертензии, отдельного упоминания заслуживают представители новой фармакологической группы — ингибиторы Rho-киназы: нетарсудил (Rhopressa®) и рипасудил (Glanatec®). Гипотензивный эффект ингибиторов Rho-киназы обусловлен усилением оттока ВГЖ по традиционному пути как следствие перестройки цитоскелета трабекулярной сети и шлеммова канала [9]. Ингибиторы Rho-киназы, вероятнее всего, будут применяться в качестве вспомогательного лечения, поскольку их гипотензивный эффект выражен в меньшей степени по сравнению с аналогами простагландинов [10]. В то же время фиксированная комбинация нетарсудил/латанопрост (Rocklatan®) может претендовать на стартовую терапию. Побочные эффекты ингибиторов Rho-киназы включают гиперемию конъюнктивы и блефарит [10].

Открытие в середине 80-х гг. эндогенного оксида азота (NO), выполняющего функции одного из универсальных регуляторов-мессенджеров, явилось крупным событием в области медицины конца XX века. Новый местный гипотензивный препарат Латанопростен Бунод (Vyzulta™) представляет собой комбинацию донора NO и агониста простагландиновых рецепторов F2α. Согласно результатам исследования С. Океке и соавт. [11], латанопростен бунод доказал свою гипотензивную эффективность как в качестве монотерапии первой линии, так и добавочной терапии, демонстрируя хорошую переносимость: только в одном случае была выявлена гиперемия конъюнктивы. Монотерапевтически препарат снижает уровень ВГД в среднем на 7,3 мм рт. ст. по сравнению с исходными показателями, причем наиболее выраженный эффект был достигнут при исходном ВГД > 21 мм рт. ст. По данным J.E. Radell и соавт. [12], при использовании латанопростена бунода в качестве добавочной терапии из-за развития побочных эффектов выбыли только 4 из 52 пациентов.

В настоящее время разрабатывается целый ряд препаратов, находящихся на различных фазах изучения: от экспериментальных до клинических.

Сепетапрост (DE-126 или ONO-9056) является агонистом простагландиновых рецепторов EP3 и F2α. Его сравнение с латанопростом проводилось в ходе 2b-фазы исследования ANGEL у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и офтальмогипертензией на протяжении 12 нед [13]. Наиболее эффективными оказались однократные инстиллязии 0,002 % сепетапроста: через

6 нед уровень ВГД снизился на 7,0 мм рт. ст., а в группе с латанопростом — на 6,8 мм рт. ст. Сепетапрост продемонстрировал благоприятный профиль побочного действия: о побочных эффектах заявили 34 % испытуемых из группы сепетапроста и 50 % — из группы латанопроста. Наиболее частым побочным эффектом сепетапроста была гиперемия конъюнктивы [13].

Омиденепаг изопропил (DE-117) является селективным высокоаффинным агонистом простагландиновых рецепторов EP2. Он представляет собой пролекарство, которое гидролизует с образованием активной формы в водянистой влаге и, по результатам исследований у кроликов, собак и обезьян, обеспечивает гипотензивный эффект [14]. В ходе III фазы исследования омиденепаг сравнивали с латанопростом у пациентов с глаукомой и офтальмогипертензией. Через 4 нед терапии гипотензивный эффект в обеих группах оказался сопоставим. Наиболее частые побочные эффекты — транзиторная гиперемия конъюнктивы и утолщение роговицы, а также изредка макулярный отек и ирит [15, 16]. Омиденепаг изопропил представляет собой перспективный способ лечения ПОУГ и офтальмогипертензии, причем выраженный гипотензивный эффект обеспечивает как монотерапия, так и комбинация с другими препаратами. Благодаря селективной активации простагландиновых рецепторов EP2, данная субстанция лишена распространенных побочных эффектов, фиксируемых на рынке аналогов простагландинов, включая рост ресниц и т. д.

Считается, что NO, о котором было сказано выше, и его медиатор — циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) — воздействуют непосредственно на клетки трабекулярной сети, расслабляя ее [17]. Благодаря этому уменьшается сопротивление и увеличивается отток ВГЖ. Выдвинута гипотеза о том, что NO также расслабляет сосуды в дистальной части пути оттока ВГЖ по так называемым водяным венам. Доноры NO необходимы для того, чтобы устранить проблему короткого периода его полужизни *in vivo* (как замена высвобождению NO в ткани-«мишени» после метаболизирования).

NCX 470 (биматопрост-NO) представляет собой новый комбинированный препарат, являясь, как и латанопростенбунод, комбинацией донора NO и агониста рецепторов F2 α . NO призван усилить активность биматопроста, применение которого обычно ассоциировано с выраженной гиперемией глазного яблока. По результатам исследований у обезьян, кроликов и собак биматопрост-NO продемонстрировал более выраженный гипотензивный эффект, чем монотерапия биматопростом в той же дозировке [18]. В 2022 г. опубликованы результаты исследования, согласно которым NCX 470 продемонстрировал дозозависимое снижение ВГД. Концентрации 0,042 и 0,065 % показали значительно большее снижение среднего суточного ВГД по сравнению с исходным уровнем, чем 0,005 % латанопрост, на 4-й неделе исследования, это позволяет предположить, что более высокие концентрации могут проявлять еще большую эффективность. NCX 470 в целом продемонстрировал хорошую переносимость, наиболее частым побочным эффектом была гиперемия конъюнктивы [19].

Фентоламин (Nuxol®) представляет собой разрабатываемый антагонист α -адренорецепторов, который изучается применительно ко многим показаниям в офтальмологии. В ходе 2b-фазы исследования ORION-1 на 15-й день не выявлено существенного снижения ВГД по сравнению с исходным уровнем. Впрочем, ожидается, что гипотензивный эффект может быть выражен в большей

степени при исходно более низком ВГД. Фентоламин имеет благоприятный профиль безопасности: слабо- и средневыраженная гиперемия конъюнктивы носит транзиторный характер. Учитывая незначительный гипотензивный эффект, в будущем исследования по этому препарату будут сосредоточены на его потенциальной пользе, которая заключается в уменьшении выраженности проблем со зрением ночью [20].

АКВ-9778 (Razuprotafib) относится к активаторам рецептора 2-тирозин-протеинкиназы. Он снижает ВГД за счет усиления оттока водянистой влаги через шлеммов канал. В ходе Ib-фазы исследования продемонстрировано статистически значимое снижение уровня ВГД при использовании АКВ-9778 как в качестве монотерапии, так и в комбинации с аналогом простагландинов [21]. Следует отметить, что АКВ-9778 позволяет добиться более выраженного гипотензивного эффекта при исходно более высоком ВГД. Единственным побочным эффектом препарата по результатам исследования была незначительно выраженная гиперемия, которая исчезала через 8 ч с момента последней инстилляции.

Н-1337 — ингибитор богатой лейциновыми повтори-ми киназы 2 (LRRK2), гипотензивный эффект которого опосредован усилением оттока водянистой влаги через трабекулярную сеть. Данное вещество характеризуется пролонгированным действием у кроликов и обезьян, причем у последних оно сохраняется более 24 ч [22]. В исследовании на экспериментальных животных Н-1337 продемонстрировал отсутствие побочных эффектов.

SNJ-1656 (RKI-983 или Y 39,983) представляет собой ингибитор Rho-киназы, который активирует отток ВГЖ на 65,5 % и снижает тем самым ВГД в эксперименте у кроликов, мышей и приматов [23]. Гипотензивный эффект Y 39,983 сопоставим с таковым тимолола и выше, чем у латанопроста. В ходе II фазы исследования показано, что 0,1 % SNJ-1656 эффективно снижает ВГД относительно исходного уровня. Применение SNJ-1656 в 100 % случаев в I фазе сопряжено с гиперемией конъюнктивы и в 60 % случаев — во II фазе [23, 24].

Ингибитор Rho-киназы RHP-201 (AMA0076) расслабляет гладкомышечные клетки трабекулярной сети, способствуя тем самым оттоку ВГЖ и снижая ВГД. После контакта с глазной поверхностью RHP-201 деградирует до неактивного метаболита, что ограничивает выраженность побочных эффектов. В ходе фазы Ib клинических испытаний у человека использование AMA0076 позволило добиться снижения ВГД в среднем на 3,7 мм рт. ст. [25].

Гипотензивный эффект ITRI-E-212, как и других ингибиторов Rho-киназы, опосредован усилением оттока водянистой влаги через трабекулярную сеть. На кроликах показано, что при исходной нормотонии уровень ВГД снижается на 25 %, а при исходной гипертензии — на 28,6 %. При частоте инстилляций один раз в день гипотензивный эффект сохраняется как минимум 6 ч. Как и другие ингибиторы Rho-киназы, ITRI-E-212 вызывает гиперемию конъюнктивы, однако в данном случае она была незначительно выраженной и транзиторной [26].

ТАК-639 (SHP639) представляет собой аналог натрийуретического пептида типа С, который, по-видимому, усиливает отток водянистой влаги через трабекулярную сеть [27]. В ходе I фазы было показано, что ТАК-639 в концентрации 0,6 % (инстилляцией дважды в день) оказывает гипотензивный эффект. Его применение ассоциировалось с минимальной системной экспозицией, а наиболее распространенными побочными эффектами

являлись раздражение глаз и транзиторные изменения роговицы, выявляемые при окрашивании флуоресцеином. Эти побочные эффекты легко переносились испытуемыми и не были причиной выбывания из исследования [27].

Бамосиран (SYL040012) — вещество из группы так называемых коротких интерферирующих РНК (siRNA), ингибирующих бета-2-адренорецепторы. Препарат оказался эффективным у кроликов, снизив продукцию водянистой влаги [28]. В ходе IIa фазы плацебо-контролируемого исследования по определению дозы показано, что для достижения гипотензивного эффекта через 14 дней оптимальная концентрация бамосирана составляет 0,75 %. Однако в дальнейшем выяснилось, что действие бамосирана было сопоставимо с таковым 0,5 % тимолола только в концентрации 1,125 %. Препарат продемонстрировал не меньшую эффективность, особенно при исходном уровне ВГД > 25 мм рт. ст.

FM101 представляет собой модулятор A3 рецептора аденозина, свойства которого оцениваются применительно к ряду заболеваний, включая глаукому. Эффект этого агента обусловлен модуляцией действия аденозина, регулирующего процессы воспаления и фиброза, результатом чего служит разрушение коллагеновых волокон трабекулярной сети и снижение сопротивления оттоку водянистой влаги [29]. В ходе перорального применения препарата FM101 на крысах в течение 28 дней выявлены побочные эффекты, в частности дыхательные нарушения, транзиторная анорексия и диарея [29]. В ходе дальнейшего доклинического исследования у кроликов с глаукомой псевдонормального давления и мышей со стероидной глаукомой показано, что гипотензивный эффект FM101 в высокой дозировке (500 и 700 мкг) при приеме 1 или 2 раза в сутки сопоставим с таковым у латанопроста. Пиковый гипотензивный эффект был достигнут через 2 ч после приема, при приеме 2 раза в сутки наблюдалось прогрессивное снижение ВГД до 27-го дня.

Параллельно разработке новых медикаментозных препаратов появляется также информация об альтернативных способах доставки лекарственных средств. В попытке ослабить побочные эффекты местных препаратов и продлить время их действия удалось добиться значительного прогресса в разработке внутриглазных имплантов, инъеклируемых форм и obturаторов. Импланты с пролонгированным высвобождением активного вещества классифицируются в зависимости от места их введения на экстраокулярные и интраокулярные. К экстраокулярным относятся кольца с биматопростом, которые помещаются в конъюнктивальные своды, obturаторы с пролонгированным высвобождением препарата и интраканаликулярные импланты.

Компания ForSight VISION5 (подразделение Allergan, США) завершила II этап клинических испытаний современной модели кольца, содержащего 13 мг биматопроста, встроенного в силиконовую матрицу [30]. Кольцо диаметром от 24 до 29 мм и толщиной 1 мм размещается в конъюнктивальном своде на 180 дней. Снижение ВГД в группе с биматопростом составило от 3,2 до 6,4 мм рт. ст. Недостатком метода была дислокация колец у 15 пациентов. При выявлении дислокации (вплоть до полного выпадения) пациенты самостоятельно обращались к врачу и кольца заменялись. К 6 мес кольца остались у 88,5 % пациентов.

Интраокулярные приспособления со свойствами пролонгированного высвобождения препарата имплантируются в трабекулярную сеть и переднюю камеру. Так, результаты

II фазы исследования iDose (Glaukos, США) — стента с пролонгированным высвобождением травопроста, имплантируемого в угол передней камеры, свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности и эффективности [31]. Другие возможности снижения уровня ВГД включают интравитреальные или супрахориоидальные инъекции агентов с замедленным высвобождением (инкапсулированные микрочастицы GB-401).

Для доставки гипотензивных препаратов представляется перспективным использование комбинации полимеров и коллоидных систем: липосом, ниосом, кубосом, микроэмульсий, наноэмульсий и наночастиц. За счет медленного высвобождения лекарственных препаратов удается значительно пролонгировать время нахождения активного вещества в глазу. Применение липосом с латанопростом позволило получить более выраженное снижение ВГД у кроликов в течение 90 дней, чем при ежедневных инстилляциях препарата [32]. Большинство исследований, посвященных новым носителям, находятся в экспериментальной фазе и пока далеки от клинического применения.

Имплант Durysta™, уже разрешенный к применению в США, содержит 10 мкг биматопроста с замедленным высвобождением. Большинство подобных имплантов деградируют в течение 12 мес, в настоящее время продолжают исследования по оценке безопасности и эффективности других доз [33]. Такие системы местной доставки не дают системных осложнений благодаря меньшим дозировкам и меньшей кратности применения. Важным преимуществом этих приспособлений перед другими имплантами является то, что они являются биodeградируемыми, не оставляя после себя внутриглазного инородного материала [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеются перспективные разработки агентов, относящихся к уже существующим классам, и принципиально новых препаратов, которые позволяют контролировать ВГД. Такие лекарственные средства, находящиеся на стадии изучения, могут быть полезны в качестве вспомогательного лечения, что позволит откладывать необходимость немедикаментозных методов. Новые гипотензивные препараты местного действия призваны улучшить приверженность лечению. Это достигается за счет более благоприятного профиля безопасности, а также пролонгированного действия. Альтернативные способы доставки лекарств (obturаторы слезных канальцев, кольца для сводов конъюнктивы, внутрикамерные импланты) привлекательны с позиций улучшения переносимости лечения, а следовательно, и усиления приверженности к нему.

Литература/References

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90 (3): 262–7. doi: 10.1136/bjo.2005.081224
2. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал.* 2013; 6 (3): 4–7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian ophthalmological journal.* 2013; 6 (3): 4–7 (In Russ.).]
3. Johnson M, McLaren JW, Overby DR. Unconventional aqueous humor outflow: A review. *Exp Eye Res.* 2017; 158: 94–111. doi:10.1016/j.exer.2016.01.017
4. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment

- Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120 (6): 714–20; discussion 829–30. doi:10.1001/archophth.120.6.714
5. Cantor LB. Brimonidine in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Ther Clin Risk Manag*. 2006; 2 (4): 337–46. doi:10.2147/term.2006.2.4.337
 6. Zimmerman TJ. Topical ophthalmic beta blockers: a comparative review. *J Ocul Pharmacol*. 1993; 9 (4): 373–84. doi:10.1089/jop.1993.9.373
 7. Hollo G. The side effects of the prostaglandin analogues. *Expert Opin Drug Saf*. 2007; 6 (1): 45–52. doi:10.1517/14740338.6.1.45
 8. Skaat A, Rosman MS, Chien JL, et al. Effect of pilocarpine hydrochloride on the schlemm canal in healthy eyes and eyes with open-angle glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134 (9): 976–81. doi:10.1001/jamaophthol.2016.1881
 9. Honjo M, Tanihara H, Inatani M, et al. Effects of rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 on intraocular pressure and outflow facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42 (1): 137–44. PMID: 11133858
 10. Tanna AP, Johnson M. Rho-kinase inhibitors as a novel treatment for glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2018; 125 (11): 1741–56. doi:10.1016/j.ophtha.2018.04.040
 11. Okeke CO, Burstein ES, Trubnik V, et al. Retrospective chart review on real-world use of latanoprostene bunod 0.024 % in treatment-naïve patients with open-angle glaucoma. *Ophthalmol Ther*. 2020; 9 (4): 1041–53. doi:10.1007/s40123-020-00307-0
 12. Radell JE, Sharma HK, Auyeung KL, et al. Two-year experience with latanoprostene bunod in clinical practice. *J Glaucoma*. 2021; 30 (9): 776–80. doi:10.1097/IJG.0000000000001904
 13. Wirta DL, Kuwayama Y, Lu F, et al. Phase 2b, randomized, 3-month, dose-finding study of sepetaprost in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: the angel study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2022; 38 (3): 240–51. doi:10.1089/jop.2021.0077
 14. Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2005; 112 (7): 1177–85. doi:10.1016/j.ophtha.2005.01.042
 15. Aihara M, Lu F, Kawata H, et al. Phase 2, randomized, dose-finding studies of omidenepag isopropyl, a selective ep2 agonist, in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2019; 28 (5): 375–85. doi:10.1097/IJG.0000000000001221
 16. Olander KW, Sato MA, Abrams MA, et al. A randomized phase 2 trial comparing omidenepag isopropyl 0.002 % once and twice daily in subjects with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension (SPECTRUM-6). *J Glaucoma*. 2021; 30 (6): 473–80. doi:10.1097/IJG.0000000000001836
 17. Dismuke WM, Liang J, Overby DR, et al. Concentration-related effects of nitric oxide and endothelin-1 on human trabecular meshwork cell contractility. *Exp Eye Res*. 2014; 120 (28–35). doi:10.1016/j.exer.2013.12.012
 18. Impagnatiello F, Toris CB, Batugo M, et al. Intraocular pressure-lowering activity of NCX 470, a novel nitric oxide-donating bimatoprost in preclinical models. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56 (11): 6558–64. doi:10.1167/iops.15-17190
 19. Walters TR, Kothe AC, Boyer JL, et al. A randomized, controlled comparison of NCX 470 (0.021, 0.042 and 0.065 %) and latanoprost 0.005 % in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: The Dolomites Study. *J Glaucoma*. 2022; 31 (6): 382–91. doi:10.1097/IJG.0000000000002030
 20. Pepose JS, Hartman PJ, DuBiner HB, et al. Phentolamine mesylate ophthalmic solution provides lasting pupil modulation and improves near visual acuity in presbyopic glaucoma patients in a randomized phase 2b clinical trial. *Clin Ophthalmol*. 2021; 15 (79–91). doi:10.2147/OPHT.S278169
 21. Li G, Nottebaum AF, Brigell M, et al. A small molecule inhibitor of ve-ptp activates tie2 in schlemm's canal increasing outflow facility and reducing intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020; 61 (14): 12. doi:10.1167/iops.61.14.12
 22. Hidaka H, Sumi K, Izuhara T, et al. A novel isoquinoline sulfonamide protein kinase inhibitor (H-1337) produces long-lasting reduction of IOP. *Invest Ophthalmol*. 2015; 56 (7): 5712.
 23. Tokushige H, Inatani M, Nemoto S, et al. Effects of topical administration of y-39983, a selective rho-associated protein kinase inhibitor, on ocular tissues in rabbits and monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48 (7): 3216–22. doi:10.1167/iops.05-1617
 24. Inoue T, Tanihara H, Tokushige H, et al. Efficacy and safety of SNJ-1656 in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93 (5): e393-5. doi:10.1111/aos.12641
 25. PRNewswire [Webpage]. Amakem therapeutics presents positive top-line clinical results for AMA0076 for glaucoma at ophthalmology innovation summit. Proc. of the ophthalmology innovation summit; 2013. Diepenbeek, Belgium. *PR Newswire*. Available at: <https://www.prnewswire.com/news-releases/amakem-presents-positive-top-line-clinical-results-for-ama0076-for-glaucoma-at-ophthalmology-innovation-summit-231913301.html>. Accessed June 21, 2020
 26. Hsu CR, Chen YH, Liu CP, et al. A highly selective rho-kinase inhibitor (ITRI-E-212) potentially treats glaucoma upon topical administration with low incidence of ocular hyperemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60 (2): 624–33. doi:10.1167/iops.18-25252
 27. Martin P, Cohen A, Uddin S, et al. Randomized, double-masked, placebo-controlled dose escalation study of TAK-639 topical ophthalmic solution in subjects with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14 (885–96). doi:10.2147/OPHT.S242932
 28. Martinez T, Gonzalez MV, Roehl I, et al. In vitro and in vivo efficacy of SYL040012, a novel siRNA compound for treatment of glaucoma. *Mol Ther*. 2014; 22 (1): 81–91. doi:10.1038/mt.2013.216
 29. Park CW, Han CT, Sakaguchi Y, et al. Safety evaluation of FM101, an A3 adenosine receptor modulator, in rat, for developing as therapeutics of glaucoma and hepatitis. *EXCLI J*. 2020; 19: 187–200. doi:10.17179/excli2019-2058
 30. Brandt JD, Sall K, DuBiner H, et al. Six-month intraocular pressure reduction with a topical bimatoprost ocular insert: results of a phase ii randomized controlled study. *Ophthalmology*. 2016; 123 (8): 1685–94. doi:10.1016/j.ophtha.2016.04.026
 31. Glaukos. Glaukos corporation's idose™ travaprost achieves sustained IOP reduction and favorable safety profile in 12-month interim cohort; 2018. Available at: <http://investors.glaukos.com/investors/press-releases/press-release-details/2018/Glaukos-CorporationsiDose-Travoprost-Achieves-Sustained-IOP-Reduction-and-Favorable-Safety-Profile-in-12-Month-Interim-Cohort/default.aspx>. Accessed November 3, 2020.
 32. Natarajan JV, Ang M, Darwitan A, et al. Nanomedicine for glaucoma: liposomes provide sustained release of latanoprost in the eye. *Int J Nanomedicine*. 2012; 7: 123–31. doi:10.2147/IJN.S25468
 33. Craven ER, Walters T, Christie WC, et al. 24-month phase i/ii clinical trial of bimatoprost sustained-release implant (bimatoprost sr) in glaucoma patients. *Drugs*. 2020; 80 (2): 167–79. doi:10.1007/s40265-019-01248-0
 34. Shalaby WS, Shankar V, Razeghinejad R, et al. Current and new pharmacotherapeutic approaches for glaucoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2020; 21 (16): 2027–40. doi:10.1080/14656566.2020.1795130

Вклад авторов в работу: С.Ю. Петров — концепция и дизайн обзора, анализ литературы, написание и редактирование статьи; О.М. Филиппова — концепция и дизайн обзора, написание и редактирование статьи; Т.Н. Малишевская — анализ литературы, редактирование статьи, О.И. Маркелова — сбор и анализ литературы.

Author's contribution: S.Yu. Petrov — concept and design of the review, literature analysis, writing and final editing of the article; O.M. Filippova — concept and design of the review, writing and final editing of the article; T.N. Malishevskaya — literature analysis, editing of the article, O.I. Markelova — literature data collection, writing of the article.

Поступила: 05.08.2022. Переработана: 29.08.2022. Принята к печати: 31.08.2022

Originally received: 05.08.2022. Final revision: 29.08.2022. Accepted: 31.08.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-6922-0464

Ольга Маратовна Филиппова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-9082-4537

Татьяна Николаевна Малишевская — д-р мед. наук, заведующая отделением аналитической работы, ORCID 0000-0003-3679-8619

Оксана Игоревна Маркелова — аспирант отдела глаукомы, ORCID 0000-0002-8090-6034

Для контактов: Сергей Юрьевич Петров,
glaucomatosis@gmail.com

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head of the department of glaucoma, ORCID 0000-0001-6922-0464

Olga M. Filippova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, researcher, department of glaucoma, ORCID 0000-0001-9082-4537

Tatiana N. Malishevskaya — Dr. of Med. Sci., head of the department of analytics, ORCID 0000-0003-3679-8619

Oksana I. Markelova — PhD student, department of glaucoma, ORCID 0000-0002-8090-6034

For contacts: Sergey Yu. Petrov,
glaucomatosis@gmail.com