

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-78-82>



Гипотензивная терапия глаукомы и нейропротекция

А.Н. Журавлева, М.В. Зуева

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

Большинство современных гипотензивных препаратов, применяемых в лечении первичной открытоугольной глаукомы, оказывают непрямой нейропротекторный эффект не только за счет снижения внутриглазного давления (ВГД), но и из-за стимулирующего воздействия на естественные метаболические процессы в глазу. Исследователи и клиницисты сегодня следуют стратегии компенсации ВГД с самых ранних стадий глаукомной оптической нейропатии (ГОН), независимо от того, какое лекарственное средство (генерическое или оригинальное) и в каком сочетании основных действующих веществ снижает ВГД. Вопрос о необходимости нейропротекторной терапии в клинической практике в основном встает либо в далеко зашедших стадиях ГОН, либо при прогрессирующей потере зрительных функций. Однако, учитывая многофакторный характер заболевания, чрезвычайно важно вовремя, начиная с самых ранних стадий, подключить нейропротекторное лечение. Электрофизиологические и морфометрические исследования могут обеспечить объективный мониторинг нейропротекторной терапии. В целях повышения эффективности лечения в дополнение к гипотензивной терапии необходимо раннее использование прямых нейропротекторов, направленных на защиту от окислительного стресса, эксайтотоксичности и воздействующих на другие молекулярные механизмы глаукомы, для блокирования первичных событий нейродегенерации.

Ключевые слова: глаукома; компенсация ВГД; прямая и непрямая нейропротекция; генерические препараты; электрофизиологические исследования

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Журавлева А.Н., Зуева М.В. Гипотензивная терапия глаукомы и нейропротекция. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 78–82.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-78-82>

Hypotensive glaucoma therapy and neuroprotection

Anastasia N. Zhuravleva, Marina V. Zueva

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

Most modern antihypertensive drugs used in the treatment of primary open-angle glaucoma have an indirect neuroprotective effect not only because they reduce intraocular pressure (IOP), but also because of a stimulating effect on the natural metabolic processes in the eye. Researchers and clinicians today follow the strategy of compensating IOP, starting from the earliest stages of glaucomatous optic neuropathy (GON), regardless of which drug (generic or original) reduces IOP and which combination of the main active substances this drug has. The need for neuroprotective therapy in clinical practice mainly appears either in the far advanced stages or in cases of progressive loss of visual functions. However, given the multifactorial nature of GON, it is extremely important to add neuroprotective treatment in time, starting from the early stages. Electrophysiological and morphometric studies can provide objective monitoring of neuroprotective therapy. In order to increase the effectiveness of treatment, hypotensive therapy should be supplemented by early use of direct neuroprotectors targeted at oxidative stress, and excitotoxicity and affecting other molecular mechanisms of glaucoma so as the primary events of neurodegeneration could be blocked.

Keywords: glaucoma; IOP compensation; direct and indirect neuroprotection; generic drugs; electrophysiological studies.

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: Zhuravleva A.N., Zueva M.V. Hypotensive glaucoma therapy and neuroprotection. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 78–82 (In Russian).

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-78-82>

Лечение глаукомной оптической нейропатии (ГОН) носит патогенетическую направленность. Проводимые лечебные мероприятия предполагают широкий спектр воздействий: снижение внутриглазного давления (ВГД) до толерантного уровня, уменьшение или устранение гипоксии зрительного нерва, коррекцию нарушенного метаболизма, нейропротекцию, лечение сопутствующих заболеваний.

Стратегическими задачами современной медицины являются повышение эффективности лечения и обеспечение лекарственной безопасности, для их решения разрабатываются новые лекарственные средства и углубленно изучаются биологические эффекты уже существующих препаратов [1]. Сегодня актуальными являются вопросы не только выбора метода лечения (по соотношению его эффективности, безопасности и стоимости), учета факторов риска (наследственная предрасположенность, возраст, системная патология и другие), но и воздействия на другие возможные звенья патогенеза, участвующие в развитии заболевания до появления необратимых клинических изменений.

В настоящее время эффективность лечения больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) оценивается по следующим критериям: нормализация офтальмотонуса (достижение индивидуального толерантного ВГД); стабилизация зрительных функций по данным периметрии; отсутствие прогрессирования ГОН по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) диска зрительного нерва (ДЗН) и сетчатки. Все перечисленные критерии являются важными в постановке диагноза и мониторинговании, однако в случаях ранних изменений или при переходе от доклинических стадий к клиническим не могут являться объективными, и в таких ситуациях решающее значение имеют электрофизиологические исследования. Функциональные критерии, основанные на регистрации электроретинограммы и зрительных вызванных потенциалов, играют первостепенную роль в ранней диагностике изменений в нейронных сетях сетчатки, а также в оценке эффективности лечения [2].

Снижению ВГД до толерантного уровня при лечении ГОН отводится ведущая роль. Некомпенсированное ВГД повышает риск развития ПОУГ у лиц с офтальмогипертензией (ОГТ) [3, 4], а у пациентов с глаукомой даже незначительные его колебания будут провоцировать дальнейшее прогрессирование ГОН [5, 6]. Поэтому лечение глаукомы и ОГТ прежде всего направлено на снижение ВГД [7, 8].

Постоянно расширяются варианты медикаментозной терапии, и сегодня доступно большое количество препаратов, снижающих ВГД. Нередко выбор подходящего продукта зависит не только от его способности снижать ВГД, но также от его переносимости пациентом, удобства использования [9] и, что немаловажно, его экономической доступности. В качестве начального подхода к лечению глаукомы обычно рекомендуется монотерапия [10–12], но часто необходимыми становятся комбинации препаратов [13–15]. При необходимости применения нескольких препаратов предпочтительными считаются фиксированные комбинации. Хорошо изученные сегодня преимуществами гипотензивной терапии с фиксированными комбинациями состоят в уменьшении побочных эффектов, связанных с консервантами, меньшей частоте гиперемии [16, 17], лучшей приверженности пациента к лечению и снижению стоимости терапии [9, 14, 18].

Предполагается, что в лечении глаукомы фиксированные комбинации могут чаще использоваться и в качестве начальной терапии, особенно при высоком риске прогрессирования. Так, проведенные клинические исследования комбинации биматопрост/тимолол показали не только устойчивую компенсацию ВГД во всех временных точках,

но также и низкий процент осложнений в виде конъюнктивальной гиперемии [19].

У пациентов с ПОУГ однократный прием биматопроста и тимолола снижал ВГД так же, как и фиксированная комбинация дорзоламида/бримонидина/тимолола при кратности 2 раза в день [20]. Это предполагает более высокую эффективность снижения ВГД фиксированной комбинацией биматопроста/тимолола и его аналогами (тизоптан), которая, кроме того, хорошо переносилась пациентами [21] и оказывала минимальное (если таковое имелось) вредное воздействие на поверхность глаза [20].

Хорошо документировано, что снижение ВГД способствует замедлению или предотвращению прогрессирования ГОН [7, 22–24] и существенному снижению скорости потери светочувствительности сетчатки в поле зрения [6]. У больных с прогрессирующей глаукомой снижение ВГД на 20 % ассоциируется с замедлением ухудшения поля зрения на 69 %. Однако глаукома может продолжать прогрессировать даже после снижения ВГД до нормального уровня, что подтверждает наличие других ключевых факторов ПОУГ [25]. Поэтому, несмотря на огромный рынок всевозможных лекарственных средств, стабилизация ВГД является непременным, но не гарантирующим стабилизацию глаукомного процесса условием.

С другой стороны, известно, что глаукома имеет признаки нейродегенеративного заболевания, проявляющиеся не только в сетчатке, но и в головном мозге [26–28]. Это определяет актуальность терапевтических подходов, направленных на предотвращение или замедление потери нейронов в сетчатке и мозге при глаукоме для сохранения зрительных функций [29]. Самые ранние события в развитии ГОН включают потерю синапсов [30] и нарушение синаптической передачи между нейронами второго и третьего порядка [31–33]. Происходит упрощение дендритного ветвления ганглиозных клеток (ГК) на уровне внутреннего плексиформного слоя сетчатки [34] и другие ранние события, которые развиваются еще до потери аксонов [33, 35–38].

На доклинических и ранних клинических стадиях ПОУГ эти изменения в сетчатке носят характер адаптивной нейропластичности, которые направлены на предотвращение повреждения нервной ткани [39]. Поэтому применение нейропротекторной терапии в глазах с начальной глаукомой должно иметь наибольший эффект для сохранения нейронных сетей и функции ГК сетчатки. Активируя нейропластичность, нейропротекторная терапия сможет эффективно противостоять первичным событиям нейродегенерации и способствовать предотвращению или замедлению прогрессирования ГОН. В отличие от ранних стадий, на стадии развитых и далеко зашедших изменений нейропластические процессы при любых нейродегенеративных заболеваниях (в головном мозге и сетчатке) носят характер неадаптивной пластичности [39], лечение которых сопряжено со значительными проблемами.

Документировано, что потеря аксонов ГК коррелирует с длительностью повышения ВГД [27, 40, 41] и возрастает с прогрессированием ПОУГ. С другой стороны, снижение ВГД уменьшает дисфункцию ГК сетчатки [42]. Можно поэтому ожидать, что применение гипотензивных средств потенциально оказывает определенный нейропротекторный эффект за счет того, что при снижении ВГД устраняется некий механический фактор прогиба решетчатой пластинки склеры. Действительно, следует отметить, что все гипотензивные препараты, контролируя уровень ВГД, обладают непрямыми нейропротекторными свойствами, причем как оригинальные препараты, так и дженерики. У дженериков можно

ожидать те же достоинства и те же нейропротекторные эффекты, как и у оригинальных препаратов, при правильном и своевременном назначении. Отметим, например, высокую эффективность в стабилизации глаукомного процесса фиксированной комбинации битамопроста/тимолола, изученную у 5556 пациентов с ПОУГ в многоцентровых исследованиях стран Евросоюза [43]. На российском рынке эта комбинация представлена несколькими препаратами, в том числе глазными каплями Тизоптан®.

С другой стороны, достижение успеха в лечении ГОН напрямую связано с улучшением кровообращения в ДЗН, увеличением уровня метаболизма в опорных структурах решетчатой мембраны и, таким образом, с повышением ее прочности и самое главное — с воздействием на еще не погибшие, но уже испытывающие влияние многих неблагоприятных факторов аксоны ГК сетчатки. В этом плане наибольшая роль отводится все тем же гипотензивным препаратам, обладающим непрямыми нейропротекторными свойствами.

Прямая нейропротекция, направленная на прерывание самых ранних процессов ишемического каскада при ГОН, к сожалению, в повседневной клинической практике сегодня практически не используется, и развитие этого направления является перспективной и актуальной задачей современной офтальмологии.

Однако многие гипотензивные препараты, используемые в терапии глаукомы, обладают опосредованной нейропротекцией не только за счет эффективности гипотензивного действия, но также за счет стимулирующего влияния на естественные метаболические процессы в глазу [44]. Хронически протекающий окислительный стресс является одним из основных патогенетических механизмов глаукомного поражения, влияющих на ремоделирование соединительной ткани склеры, активацию каспаз, запускающих апоптоз нейронов, глутамат-кальциевый каскад и вызывающих другие эффекты. Показано, что к окислительному стрессу чувствительна не только нейрональная сетчатка, но и трабекулярный аппарат [45, 46].

Различные нейропротекторные эффекты доказаны для многих гипотензивных препаратов: бета-блокаторов, аналогов простагландинов, ингибиторов карбоангидразы, А2-адреномиметиков. В работах, посвященных нейропротекторным свойствам гипотензивных препаратов, показано, что некоторые из них обладают прямым антиоксидантным воздействием на передний сегмент глаза. Например, бета-блокаторы и ингибиторы карбоангидразы обладают антиоксидантной активностью, защищая от окислительного стресса трабекулярный эндотелий [47–49]. Отмечена способность селективного бета-блокатора бетаксолола улучшать кровоснабжение в ДЗН, блокируя кальциевые каналы [49]. При этом высокая антиоксидантная активность отмечена среди фиксированных комбинаций [50].

Прямые нейропротекторные свойства в отношении ГК сетчатки, описанные для альфа-адреномиметиков, аналогов простагландинов, бета-блокаторов, ингибиторов карбоангидразы, объясняют их выраженным антиоксидантным, антиагрегантным и вазодилатирующим действием [51]. Так, препараты группы бримонидина обладают выраженными нейропротекторными свойствами, препятствующими дегенерации аксонов и сомы ГК [52].

Латанопрост в терапевтической концентрации увеличивает жизнеспособность ГК сетчатки в эксперименте [53–56]. Латанопрост также снижал степень реактивного глиоза в эксперименте не только по сравнению с контрольной группой, но и с бримонидином и тимололом [57], а также существенно снижал концентрацию ксантиноксидазы в эксперименте.

Поскольку ксантиноксидаза способствует образованию активных форм кислорода, ее подавление является одним из ключевых моментов нейропротекции [58].

К сожалению, в настоящее время прямые нейропротекторы, направленные на окислительный стресс, эксайтотоксичность и другие молекулярные механизмы глаукомы, большинство офтальмологов используют крайне редко и только в далеко зашедших стадиях ПОУГ, в запущенных случаях и на фоне уже имеющейся максимальной гипотензивной терапии. Между тем крайне важно принимать во внимание данные литературы, которые объективно свидетельствуют о том, что на ранних стадиях заболевания одинаково необходимы и компенсация ВГД, и нейропротекция. Не обосновано ожидание перехода ГОН в развитые и далеко зашедшие стадии и только затем подключение нейропротекторной терапии. Эффект будет тем выше, чем в более раннюю стадию назначена нейропротекция. Учитывая возможность электрофизиологических тестов выявлять тонкие изменения функциональной активности ГК и их аксонов и диагностировать дисфункцию нейронов, связанную с ишемическими процессами во внутренней сетчатке, регистрацию ЭРГ следует рекомендовать для мониторинга нейропротекторных эффектов терапии и их объективной характеристики.

В свете данных современных фундаментальных и клинических исследований представляется более важным вовремя подключить нейропротекторное лечение, чем то, каким именно препаратом (генерическим или оригинальным лекарственным средством) будет снижено ВГД. Более того, учитывая невысокие финансовые возможности населения пенсионного возраста, представляющего большинство больных ПОУГ, солидным преимуществом дженериков является значительно меньшая стоимость лечения.

Добавим также, что в подавляющем большинстве клинических исследований в России и за рубежом эффективность новых препаратов и новых комбинаций определяется исключительно по стандартным оценкам, включающим степень снижения ВГД и скорость достижения давления цели, стабильность гипотензивного эффекта, переносимость препарата пациентом, побочные эффекты. При этом не учитывается влияние лечения на течение нейродегенеративного процесса в глазах с ГОН, т. е. не учитывается достижение главной задачи любого гипотензивного лечения — остановить или замедлить потерю аксонов и сомы ГК сетчатки и потерю зрительных функций. К сожалению, в современных клинических триалах редко применяются даже классические исследования светочувствительности в поле зрения и тем более тонкие морфологические и электрофизиологические тесты. Мы полагаем, что для успешности современной стратегии отечественного здравоохранения, направленной на повышение эффективности лечения, необходимо активно развивать направление нейропротекторной терапии нейродегенеративных заболеваний сетчатки, включая ГОН. Кроме того, представляется важным использовать в отечественных клинических триалах методы морфофункциональных исследований для получения новых данных о влиянии лекарственных средств на структуру и функцию нейронной сети и нейропластичность сетчатки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многие современные гипотензивные препараты, используемые в лечении глаукомы, обладают опосредованным нейропротекторным эффектом не только за счет снижения ВГД, но и за счет стимулирующего влияния на естественные метаболические процессы в глазу. На сегодняшний день еще не разработаны четкие показания и схемы проведения

нейропротекторной терапии. В практической деятельности офтальмологи придерживаются собственных стереотипов. На ранних стадиях ПОУГ одинаково необходимы и компенсация ВГД, и нейропротекция. Независимо от того, каким препаратом (дженерик или оригинальный) снижено ВГД, крайне важно вовремя подключить нейропротекторное лечение, объективный контроль эффективности которого могут обеспечить электрофизиологические и морфометрические исследования. Для повышения эффективности лечения (первоочередной стратегии современного здравоохранения) в дополнение к гипотензивной терапии и не прямой нейропротекции необходимо также раннее применение прямых нейропротекторов, направленных на защиту от окислительного стресса, эксайтотоксичности, а также воздействующих на другие молекулярные механизмы глаукомы для блокады первичных событий ГОН.

Литература/References

1. *Путилина М.В.* Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереbroваскулярных заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116 (11): 58–63. doi: 10.17116/jnevro201611611158-63 [*Putilina M.V.* The combined use of neuroprotectors in the treatment of cerebrovascular diseases. Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2016; 116 (11): 58–63 (in Russian). doi: 10.17116/jnevro201611611158-63]
2. *Нероев В.В., Зуева М.В., Журавлева А.Н., Цепенко И.В.* Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 2. Электрофизиологические маркеры ранних нейропластических событий. Офтальмология. 2020; в печати [*Neroev V.V., Zueva M.V., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V.* Structural and functional disorders in glaucoma: the prospects for preclinical diagnosis. Part 2. Electrophysiological markers of early neuroplastic events. Ophthalmology in Russia. 2020, in press (in Russian)].
3. *Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt J.D., 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. doi:10.1001/archophth.120.6.714
4. *Jiang X., Varma R., Wu S., et al.* Los Angeles Latino Eye Study Group. Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population: the Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology. 2012; 119 (11): 2245–53. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.05.030
5. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am. J. Ophthalmol. 1998; 126 (4): 487–97.
6. *Chauhan B.C., Mikelberg F.S., Artes P.H., et al.* Canadian Glaucoma Study: 3. Impact of risk factors and intraocular pressure reduction on the rates of visual field change. Arch. Ophthalmol. 2010; 128 (10): 1249–55. doi: 10.1001/archophth.2010.196
7. *Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L., Hussein M.* Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch. Ophthalmol. 2002; 120 (10): 1268–79. doi:10.1001/archophth.120.10.1268
8. *Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B., Komaroff E.* Factors for progression and glaucoma treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. Curr. Opin. Ophthalmol. 2004; 15 (2): 102–6. doi: 10.1097/00055735-200404000-00008
9. *Webers C.A., Beckers H.J., Nuijts R.M., Schouten J.S.* Pharmacological management of primary open-angle glaucoma: second-line options and beyond. Drugs Aging. 2008; 25 (9): 729–59. doi: 10.2165/00002512-200825090-00002
10. *Noecker R.S., Dirks M.S., Choplin N.T., et al.* The Bimatoprost/Latanoprost Study Group. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2003; 135 (1): 55–63. https://doi.org/10.1016/S0002-9394(02)01827-5
11. *Parrish R.K., Palmberg P., Sheu W.P., XLT Study Group.* A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. Am. J. Ophthalmol. 2003; 135 (5): 688–703. doi:10.1016/s0002-9394(03)00098-9
12. *Marquis R.E., Whitson J.T.* Management of glaucoma: focus on pharmacological therapy. Drugs Aging. 2005; 22 (1): 1–21. doi: 10.2165/00002512-200522010-00001
13. *Sherwood M.B., Craven E.R., Chou C., et al.* Twice-daily 0.2% brimonidine + 0.5% timolol fixed combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: a 12-month randomized trial. Arch. Ophthalmol. 2006; 124 (9): 1230–8. doi: 10.1001/archophth.124.9.1230
14. *Woodward D.F., Chen J.* Fixed-combination and emerging glaucoma therapies. Exp. Opin. Emerg. Drugs. 2007; 12 (2): 313–27. doi: 10.1517/14728214.12.2.313
15. *McKinnon S.J., Goldberg L.D., Peoples P., Walt J.G., Bramley T.J.* Current management of glaucoma and the need for complete therapy. Am. J. Manag. Care. 2008; 14 (1 Suppl): 20–7.
16. *Quaranta L., Biagioli E., Riva I., et al.* Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. J. Ocular Pharmacol. Therap. 2013; 29 (4): 382–9. doi: 10.1089/jop.2012.0186
17. *Goldberg I., Gil Pina R., Lanzagorta-Aresti A., et al.* Bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% preservative-free ophthalmic solution versus bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% ophthalmic solution (Ganfort) for glaucoma or ocular hypertension: a 12-week randomised controlled trial. Br. J. Ophthalmol. 2014; 98 (7): 926–31. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304064
18. *Khoury A.S., Realini T., Fechtner R.D.* Use of fixed-dose combination drugs for the treatment of glaucoma. Drugs Aging. 2007; 24 (12): 1007–16. doi: 10.2165/00002512-200724120-00004
19. *Konstas A.G.P., Hollo G., Mikropoulos D.G., et al.* 24-hour efficacy of the bimatoprost-timolol fixed combination versus latanoprost as first choice therapy in subjects with high-pressure exfoliation syndrome and glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 2013; 97 (7): 857–61. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302843
20. *García-López A., Paczka J.A., Jiménez-Román J., Hartleben C.* Efficacy and tolerability of fixed-combination bimatoprost/timolol versus fixed-combination dorzolamide/brimonidine/timolol in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a multicenter, prospective, crossover study. BMC Ophthalmology. 2014; 14: 161. doi:10.1186/1471-2415-14-161
21. *Brief G., Lammich T., Nagel E., et al.* Fixed combination of bimatoprost and timolol in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension with inadequate IOP adjustment. Clinical ophthalmology (Auckland, NZ). 2010; 14: 1125–9. doi: 10.2147/OPHT.S13074
22. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. Am. J. Ophthalmol. 2000; 130 (4): 429–40. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00538-9
23. *Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch. Ophthalmol. 2002; 120 (6): 701–13. doi:10.1001/archophth.120.6.701
24. *Lichter P.R.* Expectations from clinical trials: results of the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch. Ophthalmol. 2002; 120 (10): 1371–2. doi: 10.1001/archophth.120.10.1371
25. *Susanna R.Jr., De Moraes C.G., Cioffi G.A., Ritch R.* Why do people (still) go blind from glaucoma? Transl. Vis. Sci. Technol. 2015; 4 (2): 1. doi:10.1167/tvst.4.2.1
26. *Gupta N., Yücel Y.* Glaucoma as a neurodegenerative disease. Curr. Opin. Ophthalmol. 2007; 18: 110–4. doi: 10.1097/ICU.0b013e3280895aea
27. *Calkins D.J., Horner P.J.* The cell and molecular biology of glaucoma: axonopathy and the brain. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012; 53 (5): 2482–4. doi: 10.1167/iovs.12-9483i
28. *Lawlor M., Danesh-Meyer H., Levin L.A., et al.* Glaucoma and the brain: Trans-synaptic degeneration, structural change, and implications for neuroprotection. Surv. Ophthalmol. 2018; 63 (3): 296–306. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.09.010
29. *Lebrun-Julien F., Di Polo A.* Molecular and cell-based approaches for neuroprotection in glaucoma. Optom. Vis. Sci. 2008; 85 (6): 417–24. doi: 10.1097/OPX.0b013e31817841f7
30. *Sievens B., Allen N.J., Vazquez L.E., et al.* The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. Cell 2007; 131 (6): 1164–78. doi: 10.1016/j.cell.2007.10.036
31. *Lopez J.C.* Quantifying synaptic efficacy 2002; 3 (5): 332. doi:10.1038/nrn814
32. *Frishman L.J., Freeman A.W., Troy J.B., Schweitzer-Tong D.E., Enroth-Cugell C.* Spatiotemporal frequency responses of cat retinal ganglion cells. J. Gen. Physiol. 1987; 89 (4): 599–628. doi: 10.1085/jgp.89.4.599
33. *Porciatti V., Ventura L.M.* Physiological significance of steady-state PERG losses in glaucoma: clues from simulation of abnormalities in normal subjects. J. Glaucoma. 2009; 18 (7): 535–42. doi: 10.1097/jgg.0b013e318193c2e1
34. *Morgan J.E.* Retina ganglion cell degeneration in glaucoma: an opportunity missed? A review. Clin. Exp. Ophthalmol. 2012; 40: 364–8. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02789.x
35. *Shou T., Liu J., Wang W., Zhou Y., Zhao K.* Differential dendritic shrinkage of alpha and beta retinal ganglion cells in cats with chronic glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003; 44: 3005–10. https://doi.org/10.1167/iovs.02-0620
36. *Porciatti V., Ventura L.M.* Retinal ganglion cell functional plasticity and optic neuropathy: a comprehensive model. J. Neuroophthalmol. 2012; 32 (4): 354–8. doi: 10.1097/WNO.0b013e3182745600
37. *Liu M., Duggan J., Salt T.E., Cordeiro M.F.* Dendritic changes in visual pathways in glaucoma and other neurodegenerative conditions. Exp. Eye Res. 2011; 92: 244–50. https://doi.org/10.1016/j.exer.2011.01.014

38. Зуева М.В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. Национальный журнал глаукома 2014; 2016; 15 (1): 70–85. [Zueva M.V. Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. Natsional'nyi zhurnal glaukoma. 2016; 15 (1): 70–85 (in Russian)].
39. Francardo V., Schmitz Y., Sulzer D., Cenci M.A. Neuroprotection and neurorestoration as experimental therapeutics for Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2017; 298: 137–47. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.10.001>
40. Calkins D.J. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res.* 2012; 31: 702–19. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.07.001
41. Abbott C.J., Choe T.E., Burgoyne C.F., et al. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness in vivo and axonal transport after chronic intraocular pressure elevation in young versus older rats. *PLoS One.* 2014; 9 (12): e114546. doi: 10.1371/journal.pone.0114546
42. Porciatti V., Nagaraju M. Head-up tilt lowers IOP and improves RGC dysfunction in glaucomatous DBA/2J mice. *Exp. Eye Res.* 2010; 90: 452–60. doi: 10.1016/j.exer.2009.12.005
43. Pfennigsdorf S., de Jong L., Makk S., et al. A combined analysis of five observational studies evaluating the efficacy and tolerability of bimatoprost/timolol fixed combination in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ).* 2013; 7: 1219–25. doi: 10.2147/OPHT.S41885
44. Harris A., Jonersu C., Kagemann L. Effect of dorzolamide-timolol combination versus timolol 0,5% on ocular blood flow in patients with primary open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2001; 132: 490–5. doi: 10.1016/S0002-9394(01)01158-8
45. Izzotti A., Saccà S.C. Sensitivity of ocular anterior chamber tissues to oxidative damage and its relevance to the pathogenesis of glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50 (11): 5251–8. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-3871>
46. Saccà S.C., Pascotto A., Camicione P., Capris P., Izzotti A. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2005; 123 (4): 458–63. doi: 10.1001/archophth.123.4.458
47. Izzotti A., Saccà S.C., Di Marco B., Penco S., Bassi A.M. I. Antioxidant activity of timolol on endothelial cells and its relevance for glaucoma course. *Eye (Lond).* 2008; 22 (3): 445–53. doi: 10.1038/sj.eye.6702737
48. Miyamoto N., Izumi H., Miyamoto R., et al. Nipradilol and timolol induce Foxo3a and peroxiredoxin 2 expression and protect trabecular meshwork cells from oxidative stress. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50:2777–84. doi: 10.1167/iovs.08-3061
49. Gross R., Hensley S., Gao F., Wu S.M. Retinal ganglion cell dysfunction induced by hypoxia and glutamate: potential neuroprotective effects of beta-blockers. *Surv. Ophthalmol.* 1999; 43(suppl): 162–70. doi: 10.1016/s0039-6257(99)00054-5
50. Курьшева Н.И., Азизова О.А., Пирязев А.П. Антиоксидантная активность фиксированной комбинации дорзоламида с тимололом в аспекте нейропротекции при глаукоме. *Офтальмология.* 2012; 9 (4): 47–51. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2012-4-47-51> [Kuryshva N.I., Azizova O.A., Piryazev A.P. Antioxidant activity of dorzolamide/timolol fixed combination in neuroprotective therapy in glaucoma. *Ophthalmology in Russia.* 2012; 9 (4): 47–51. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2012-4-47-51> (in Russian)].
51. Stjernschantz J., Selen G., Astin M., Resul B. Microvascular effects of selective prostaglandin analogues in the eye with special reference to latanoprost and glaucoma treatment. *Prog. Retin. Eye Res.* 2000; 19: 459–96. doi: 10.1016/s1350-9462(00)00003-3
52. Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A., Calkins D.J. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol. Neurodegener.* 2011; 6:4. doi: 10.1186/1750-1326-6-4
53. Kudo H., Nakazawa T., Shimura M., et al. Neuroprotective effect of latanoprost on rat retinal ganglion cells. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006; 244: 1003–9. <https://doi.org/10.1007/s00417-005-0215-0>
54. Nakanishi Y., Nakamura M., Mukuno H., et al. Latanoprost rescues retinal neuro-glial cells from apoptosis by inhibiting caspase-3, which is mediated by p44/p42 mitogen-activated protein kinase. *Exp. Eye Res.* 2006; 83: 1108–17. doi: 10.1006/exer.2000.0975
55. Yamagishi R., Aihara M., Araie M. Neuroprotective effects of prostaglandin analogues on retinal ganglion cell death independent of intraocular pressure reduction. *Exp. Eye Res.* 2011; 93 (3): 265–70. doi: 10.1016/j.exer.2011.06.022
56. Kanamori A., Naka M., Fukuda M., Nakamura M., Negi A. Latanoprost protects rat retinal ganglion cells from apoptosis in vitro and in vivo. *Exp. Eye Res.* 2009; 88: 535–41. doi: 10.1016/j.exer.2008.11.012
57. Vidal L., Diaz F., Villena A., et al. Reaction of Muller cells in an experimental rat model of increased intraocular pressure following timolol, latanoprost and brimonidine. *Brain Res. Bulletin.* 2010; 82: 18–24. doi: 10.1016/j.brainresbull.2010.02.011
58. Emre S., Gul M., Ates B., et al. Comparison of the protective effects of prostaglandin analogues in the ischemia and reperfusion model of rabbit eyes. *Exp. Anim.* 2009 Oct; 58: 505–13. doi:10.1538/expanim.58.505

Вклад авторов в работу: А.Н. Журавлева — концепция обзора, сбор и анализ материала, написание статьи; М.В. Зуева — концепция обзора, анализ литературы, написание статьи.

Поступила: 25.03.2020

Переработана: 27.03.2020

Принята к печати: 29.03.2020

Originally received: 25.03.2020

Final revision: 27.03.2020

Accepted: 29.03.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Анастасия Николаевна Журавлева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова

Для контактов: Анастасия Николаевна Журавлева, zh.eye@mail.ru; Марина Владимировна Зуева, visionlab@yandex.ru

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

Anastasia N. Zhuravleva — Cand. of Med. Sci., researcher of the glaucoma department

Marina V. Zueva — Dr of Biol. Sci., Professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov

Contact information: Anastasia N. Zhuravleva, zh.eye@mail.ru; Marina V. Zueva, visionlab@yandex.ru