

УДК 617.7-007.681-085

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ ПРИ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ 0,15% БРИМОНИДИНОМ

Арутюнян Л.Л., к.м.н., врач-офтальмолог, заведующая диагностическим отделением.

ООО Глазной центр «Восток – Прозрение», Российская Федерация, Москва, 123557, Б. Тишинский пер., д. 38.

Статья выполнена при поддержке компании Аллерган СНГ САРЛ, Россия.

Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить целесообразность включения селективного α -адреномиметика бримонидина в комплекс медикаментозной терапии пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) в условиях нормализованного внутриглазного давления (ВГД).

МЕТОДЫ. Проведено обследование 38 пациентов с различными стадиями ПОУГ, из них 23 пациента (29 глаз) в возрасте 46-77 лет составили основную группу и 15 пациентов (17 глаз) в возрасте 48-79 лет — группу контроля. Пациентам основной группы на фоне инстилляционного гипотензивного режима в качестве дополнительной терапии назначали бримонидин (Alphagan® Р 0,15%, «Allergan») по следующей инстилляционной схеме — по 1 капле 3 раза в день с интервалом в 8 часов. Общая продолжительность исследования составила 24 месяца. Пациенты группы контроля находились на аналогичном индивидуальном гипотензивном режиме. Через 1, 6, 12, 18 и 24 мес. оценивали субъективные и объективные показатели структурно-функционального состояния органа зрения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Дополнительная терапия бримонидином оказала статистически значимое воздействие на уровень

ВГД, в среднем снижая его, по данным различных методов измерения, на 2,9-4,2 мм рт.ст. Анализ изменений среднестатистического показателя sLV, характеризующего неоднородности в холме поля зрения, показал уменьшения количества относительных дефектов различной глубины (от 4,12 до 2,69 дБ) в группе с адювантной терапией бримонидином. Анализ данных оптической когерентной ретинотомограммы на фоне инстилляции бримонидина показал тенденцию к увеличению средней толщины ретинальных нервных волокон у пациентов с начальной (с $0,25 \pm 0,02$ до $0,27 \pm 0,01$ мм) и развитой (с $0,19 \pm 0,03$ до $0,21 \pm 0,02$ мм) стадиями глаукомы.

ВЫВОДЫ. Применение бримонидина в комплексной терапии пациентов с ПОУГ в качестве дополнения к необходимому медикаментозному гипотензивному режиму показало его благоприятное воздействие на структурно-функциональное и биомеханическое состояние глаз с глаукомной оптиконейропатией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, нейропротекция, периметрические индексы, корнеальный гистерезис.

ENGLISH

STRUCTURAL, FUNCTIONAL AND BIOMECHANICAL CHARACTERISTICS OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA PATIENTS WITH BRIMONIDINE ADJUNCTIVE THERAPY

ARUTYUNYAN L.L., PhD, Head of the Diagnosis Department.

Eye center “East Sight Recovery” LLC, Bolshoi Tishinski pereulok, 38, Moscow, Russian Federation, 123557.

Conflicts of Interest: none declared.

The study was supported by Allergan CIS SARL, Russia.

Для контактов:

Арутюнян Лусине Леоновна, e-mail: luslev@yandex.ru

Abstract

PURPOSE: To evaluate the necessity of including the selective alpha-adrenergic agonist brimonidine in the complex drug treatment of primary open-angle glaucoma (POAG) patients with normal intraocular pressure.

METHODS: 38 patients with different POAG stages were examined. The main group included 23 patients (29 eyes) aged 46-77 years, and the control group consisted of 15 pts (17 eyes) aged 48-79 years. Patients in the main group received brimonidine (Alphagan® P 0.15%, Allergan) as an adjunctive therapy to their baseline IOP-lowering regime according to the following instillation scheme: 1 drop 3 times a day with 8 hours interval. Patients from the control group received their baseline IOP-lowering regime. Total duration of the study was 24 months. During follow-up visits at months 1, 6, 12, 18 and 24 structural and functional clinical assessment was performed.

RESULTS: Adjunctive therapy with brimonidine had a statistically significant influence on IOP level, decreasing

it on average according to different measurement methods by 2.9-4.2 mm Hg. The analysis of the average statistical index sLV, that characterizes the inhomogeneity in the hill of vision, in the brimonidine therapy group showed a decrease in the number of relative defects of different depths (from 4.12 dB to 2.69 dB). OCT data analysis showed a tendency for an increase of retinal nerve fiber layer thickness in patients with early (from 0.25 to 0.27 mm) and advanced (from 0.19 to 0.21 mm) glaucoma stages in the brimonidine therapy group.

CONCLUSIONS: The use of brimonidine in the complex treatment of patients with POAG as an adjunctive therapy to necessary topical IOP-lowering regime showed its positive influence on structural and functional parameters in eyes with glaucomatous optic neuropathy.

KEY WORDS: glaucoma, neuroprotection, perimetry index, corneal hysteresis.

Патогенез первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) как многофакторного нейродегенеративного заболевания остается до конца не изученным, и современные средства терапии далеко не всегда эффективно предотвращают развитие глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [1-3]. Основным методом лечения ГОН — гипотензивная терапия. Адекватное снижение ВГД обеспечивает и нейропротекторный эффект. Однако нормализация давления зачастую оказывается малоэффективной без применения соответствующей нейропротекции [4]. Нейропротекция осуществляется препаратами, обеспечивающими антиоксидантный, антиэксцитотоксический, блокирующий ионы кальция и нейротрофический эффект. При комплексном лечении глаукомы применяют нейропротекторы непрямого (или опосредованного) действия, повышающие перфузионное давление главным образом за счет снижения внутриглазного давления (ВГД), прямого (или непосредственного) действия на нервные клетки и препараты комбинированного действия [5-7]. Это блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, флунаризин, бетаксолол) [8]; антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин) [9-12]; антиоксиданты (каталаза, супероксиддисмутаза, витамины С и Е, экстракты *Ginkgo biloba*); нейротрофины, способствующие увеличению уровня нейроэндокринного фактора, вырабатываемого головным мозгом — BDNF (бримонидин, BDNF, цилиарный нейротрофин и др.), и цитомедины (ретиналамин и др.) [13, 14]. В механизме гибели ганглиозных клеток (апоптоза) принимают участие как механические, так и сосудистые факторы. Механические факторы обусловлены повышением ВГД, что приводит к блокаде аксоплазматического тока и прекращению поступления нейротрофических веществ. Сосудистые факторы приводят к снижению перфузионного давления, недостаточности

ауторегуляции и вазоспазму. В результате возникает ишемия области головки зрительного нерва, что приводит к уменьшению количества АТФ, увеличению уровня глутамата, активации NMDA-рецепторов, увеличению поступления ионов кальция в клетки, фрагментации ДНК и, как следствие, к апоптозу клетки [15-17].

В связи с этим дальнейшее углубленное изучение механизмов глаукомного поражения и поиск патогенетически ориентированных средств лечения ПОУГ актуальны как с научной, так и с практической точки зрения.

В настоящее время в общей клинической практике широко используется селективный α -адреномиметик бримонидин, обладающий гипотензивной эффективностью как при моно-, так и при комбинированной терапии. Впервые нейропротекторные свойства бримонида in vivo были показаны L. Wheeler и подтверждены позднее [18, 19]. Эксперименты на животных показали, что бримонидин понижает токсическое действие глутамата и повышает выработку BDNF [20]. Нейропротекторное действие бримонида в условиях ишемии сетчатки реализуется через подавление каскада реакций апоптоза [21]. Есть основание полагать, что бримонидин не влияет на кровоток сетчатки и зрительного нерва в отличие от других α -адреномиметиков, снижающих гемоперфузию [22]. При инстилляции бримонида происходит аккумуляция препарата в стекловидном теле в концентрации, достаточной для воздействия на α_2 -рецепторы ганглиозных клеток сетчатки. Это позволяет сделать вывод, что препарат оказывает не только гипотензивное, но и нейропротекторное действие [23]. В ходе многоцентрового рандомизированного исследования было продемонстрировано преимущество бримонида перед тимололом в сохранении зрительных функций при нормотензивной глаукоме.

По результатам некоторых исследований, бримонидин положительно воздействует на энергетический метаболизм, сосудистый тонус и обладает нейропротекторным действием [24-27].

Цель настоящей работы — оценить целесообразность включения селективного α -адреномиметика бримонидина в комплекс медикаментозной терапии пациентов с ПОУГ в условиях нормализованного ВГД.

Материалы и методы

Проведено обследование 38 пациентов (16 мужчин и 22 женщин) с различными стадиями ПОУГ, из них 23 пациента (29 глаз) в возрасте 46-77 лет (12 мужчин и 10 женщин, средний возраст $62,3 \pm 2,5$ года) составили основную группу и 15 пациентов (17 глаз) в возрасте 48-79 лет (8 мужчин и 6 женщин, средний возраст $63,7 \pm 2,7$ года) — группу контроля. Все пациенты получали необходимую гипотензивную терапию для достижения целевого ВГД («Способ определения целевого давления при первичной открытоугольной глаукоме», патент РФ № 2354283) [30]. Пациентам основной группы на фоне инстилляционного гипотензивного режима (включавшего в зависимости от индивидуального состояния бета-блокаторы, ингибиторы карбоангидразы, аналоги простагландинов) в качестве дополнительной терапии назначали бримонидин (Альфаган® Р 0,15%, «Allergan») по следующей инстилляционной схеме: по 1 капле 3 раза в день с интервалом в 8 часов. Общая продолжительность исследования составила 24 месяца. Пациенты группы контроля находились на аналогичном индивидуальном гипотензивном режиме. Через 1, 2-3, 6, 12, 18 и 24 мес. оценивали субъективные и объективные показатели структурно-функционального состояния органа зрения. Результаты обследования показали, что в целом пациенты хорошо переносят препарат, лишь один пациент прекратил лечение из-за возникших побочных эффектов.

Всем пациентам проводили комплексное обследование, включавшее визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, тонометрию, тонографию, статическую компьютерную периметрию, ретинальную томографию. При помощи двунаправленного аппланационного тонометра определяли роговично-компенсированное давление (ВГД_{рк}), давление, приравненное к ВГД по Гольдману (ВГД_г), величину корнеального гистерезиса (КГ) и фактор резистентности роговицы (ORA, «Reichert», USA).

Состояние полей зрения оценивали на автоматическом проекционном компьютерном периметре Ostorpus 900 («Naag-Streit», Швейцария). Использовали стандартную пороговую программу 30-2, рекомендуемую для диагностики и мониторинга глаукомы. Анализировали три основных показателя, отражающих данные периметрии: MD (mean

deviation) — среднее отклонение дефекта в анализируемой группе от возрастной нормы; MS (mean sensitivity) — средняя внутригрупповая светочувствительность, sLV (corrected loss variance) — скорректированная внутригрупповая вариабельность снижения светочувствительности (отражает выраженность очаговых изменений). Значение sLV приравнивается к значению среднеквадратичного отклонения PSD (pattern standart deviation). Анализировали локализацию дефектов поля зрения и характер снижения светочувствительности.

Ретинотомографическое исследование проводили методом оптической когерентной томографии на приборе Stratus («Carl Zeiss», ФРГ).

Статистическую обработку данных проводили с применением методов непараметрической статистики, так как распределение значений параметров, проверенное по методу Колмогорова-Смирнова, не являлось гауссовским (нормальным). При этом рассчитывали средние значения, стандартное отклонение, стандартную ошибку, медиану, 25-й и 75-й процентиля. Проводили непараметрический сравнительный анализ независимых групп ANOVA по критериям Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса, с использованием лицензионного программного пакета Statistica 6.0, StatSoft, inc.

Результаты и обсуждение

На протяжении всего периода наблюдения некорректированная и максимально скорректированная острота зрения оставалась практически стабильной как в контрольной, так и в основной группах. По результатам динамического наблюдения через 24 мес. острота зрения без коррекции составила в среднем $0,48 \pm 0,07$, в то время как исходно этот показатель был $0,41 \pm 0,07$, при этом острота зрения с максимальной коррекцией за этот период не изменилась, составляя $0,92 \pm 0,04$ как до, так и спустя 24 мес. от начала наблюдений.

Дополнительная терапия бримонидином оказала статистически значимое воздействие на уровень ВГД, в среднем снижая его, по данным различных методов измерения, на 2,9-4,2 мм рт.ст. Исходно для всех пациентов была определена индивидуальная целевая норма давления. В табл. 1 представлены результаты измерения ВГД различными методами в начале и в конце наблюдения (24 мес.). Были проанализированы результаты измерения ВГД по методу Маклакова, тонографически (P_0), с помощью ORA (ВГД_г и ВГД_{р/к}) (табл. 1).

У пациентов основной и контрольной групп исходное значение ВГД достоверно не отличалось независимо от метода измерения. Результаты определения ВГД различными методами до лечения и через 1, 6, 12, 18 и 24 мес. после начала инстилляционной препарата показывают, что наибольшее снижение ВГД отмечается по показателю роговично-

Динамика ВГД на фоне дополнительной терапии бримонидином (основная группа) и в группе контроля

ВГД	Основная группа n=29 глаз		Контрольная группа n=17 глаз	
	исходно, мм рт.ст.	в конце наблюдения, мм рт.ст.	исходно, мм рт.ст.	в конце наблюдения, мм рт.ст.
По Маклакову (10 г)	19,6±0,6	17,5±0,6*, **	19,0±0,5	19,9±0,5
Истинное ВГД (P ₀)	15,4±0,7	13,4±0,6*, **	14,9±0,8	15,8±0,6
ВГДг (ORA)	18,8±0,9	15,3±1,0*, **	16,9±1,5	18,7±1,1
ВГДр/к (ORA)	19,0±1,4	15,4±1,2*, **	16,7±2,0	18,9±1,3

Примечание: * — различие с исходным уровнем достоверно ($p < 0,05$); ** — различие с контролем в конце наблюдения достоверно ($p < 0,05$).



Рис. 1. Динамика ВГДр/к и биомеханических параметров на фоне лечения бримонидином

компенсированного давления (ВГДр/к), что можно расценить как косвенное свидетельство влияния препарата на биомеханические параметры корнеосклеральной капсулы глаза, поскольку именно ВГДр/к в наименьшей степени зависит от этих параметров глаукомного глаза [28, 29]. При этом биомеханический показатель — корнеальный гистерезис (КГ), определяемый, как и ВГДр/к, с помощью прибора ORA, демонстрирует тенденцию к увеличению: исходно КГ составлял $9,3 \pm 0,5$ мм рт.ст., после лечения — $10,5 \pm 0,6$ мм рт.ст., что также подтверждает комплексное положительное воздействие препарата на протеолитические и метаболические процессы в соединительнотканых структурах глаукомного глаза (рис. 1).

Ниже представлен клинический пример адъювантной терапии бримонидином.

Клинический пример

Пациенту В. с развитой стадией ПОУГ проведены исследования на ORA с определением ВГДг, ВГДр/к и КГ. Значение ВГД составило 20,7 мм рт.ст., КГ — 7,9 мм рт.ст. (рис. 2). Для выявления функциональных и структурных изменений показателей зрительного нерва проведено исследование на стандартном автоматизированном периметре с определением периметрических индексов MD (среднее отклонение) и sLV (среднеквадратичное отклонение), а также на ретинотомографе (объем нейроретинального пояса (НРП), средняя толщина слоя нервных волокон (ТСНВ)). Эти значения соответственно составили MD -5,6 дБ и PSD 6,4 дБ, НРП 0,21 мм³, ТСНВ 0,19 мм. Через 6 месяцев у пациента отмечена отрицательная динамика глаукоматозного процесса с уменьшением объема

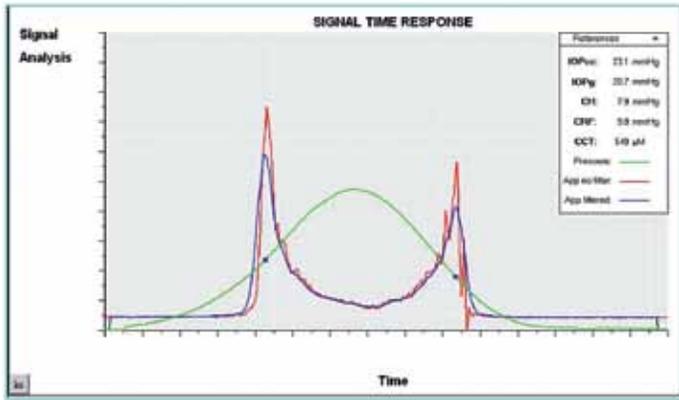


Рис. 2. Корнеограмма пациента до назначения бримонидина

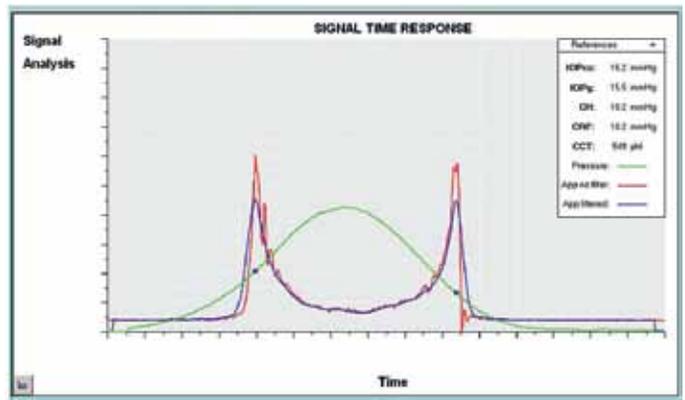


Рис. 3. Корнеограмма пациента в результате адъювантной терапии бримонидином

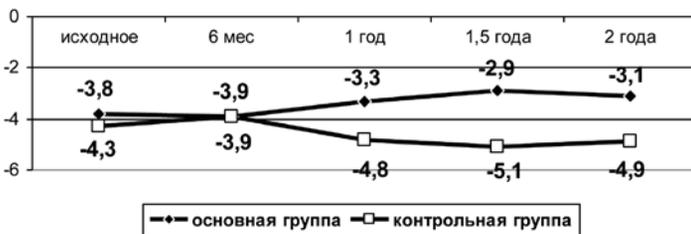


Рис. 4. Динамика периметрического индекса MD в основной (с дополнительной терапией бримонидином) и контрольной группах

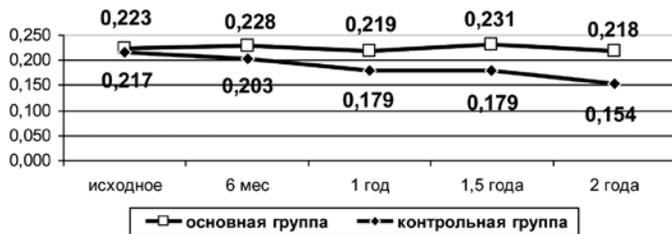


Рис. 6. Динамика TSNV в основной (с дополнительной терапией бримонидином) и контрольной группах

нейроретинального пояса, толщины слоя нервных волокон и снижением периметрических индексов. Больному проведена коррекция гипотензивной медикаментозной терапии путем добавления инстилляций бримонидина. Через 1 месяц на фоне лечения ВГД составило 15,5 мм рт.ст., КГ — 10,2 мм рт.ст. (рис. 3). На протяжении последующих 12 месяцев у этого пациента не было выявлено отрицательной динамики структурных и функциональных показателей.

Динамику данных статической компьютерной периметрии на фоне инстилляций бримонидина анализировали по изменению общей депрессии полей зрения. Сумму пороговых значений всех протестированных точек оценивали в зависимости от стадии ПОУГ. По данным компьютерной периметрии, в 71,9% случаев отмечено повышение светочувствительности центрального поля зрения (ЦПЗ)

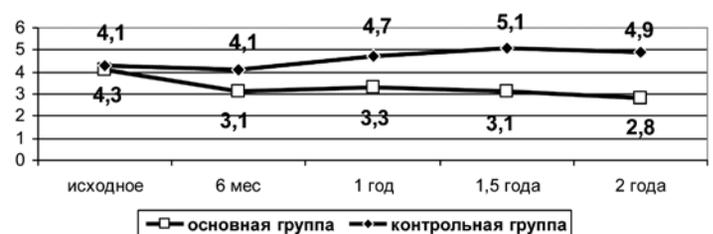


Рис. 5. Динамика периметрического индекса sLV в основной (с дополнительной терапией бримонидина) и контрольной группах

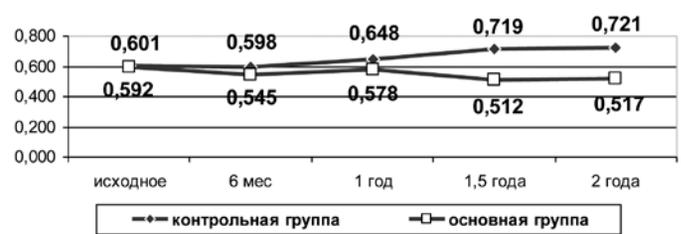


Рис. 7. Динамика вертикального размера экскавации в основной (с дополнительной терапией бримонидином) и контрольной группах

(30° от точки фиксации), уменьшение количества и глубины скотом, переход абсолютных скотом в относительные. В 20,8% случаев функциональные параметры остались без изменений, и в 7,3% случаев отмечается отрицательная динамика периметрических показателей. Так, площадь ЦПЗ с нормальной светочувствительностью увеличилась при I стадии ПОУГ на 17,4%, при II стадии — на 15,1% и при III — на 7,9%. При дополнительной терапии бримонидином отмечено увеличение пороговых значений светочувствительности сетчатки на 18,4 дБ в верхнеазальном квадранте, на 12,5 дБ — в нижнеазальном, на 16,2 дБ — в верхнетемпоральном и на 12 дБ — в нижнетемпоральном квадранте. Как видно из результатов, наиболее значимое улучшение отмечается в верхнеазальном квадранте, что особенно примечательно, так как у пациентов с глаукомой он является патогномичным.

Анализ изменений периметрического индекса MD, характеризующего общее снижение чувствительности, показал уменьшение общей депрессии светочувствительности сетчатки у отдельных пациентов с развитой глаукомой (от -4,8 до -2,9 дБ) (рис. 4).

Анализ изменений среднестатистического показателя sLV, характеризующего неоднородности в холме поля зрения и более специфичного для глаукомы, показал уменьшение количества относительных дефектов различной глубины (от 4,12 до 2,69 дБ). У пациентов с начальной стадией глаукомы изменение общей чувствительности было небольшим. Это представляется логичным, если учесть, что у большинства больных начальной стадией глаукомы при клинических проявлениях глаукомной оптической нейропатии наблюдалась только общая депрессия поля зрения без локализованных глубоких дефектов или участки сниженной чувствительности в области Бьеррума (рис. 5).

Анализ данных оптической когерентной ретинотомограммы на фоне инстиляции бримонидина показал тенденцию к увеличению средней толщины ретинальных нервных волокон у пациентов с начальной (с $0,25 \pm 0,02$ до $0,27 \pm 0,01$ мм) и развитой (с $0,19 \pm 0,03$ до $0,21 \pm 0,02$ мм) стадиями глаукомы, что свидетельствует о нейропротекторном действии препарата (рис. 6, 7).

Результаты применения бримонидина в комплексной терапии пациентов с ПОУГ в качестве дополнения к необходимому медикаментозному гипотензивному режиму показали его благоприятное воздействие на структурно-функциональное состояние глаз с глаукомной оптиконейропатией, зависящее от исходного состояния (стадии ПОУГ).

Заключение

Дополнительная адьювантная терапия альфаганом Р обеспечила:

- достоверное снижение ВГД и улучшение гидродинамики;
- улучшение биомеханических параметров корнеосклеральной оболочки глаза;
- положительную динамику полей зрения и ретинотомографических параметров.

Проведенное исследование свидетельствует о перспективности применения бримонидина в комплексе медикаментозной терапии глаукомной оптической нейропатии.

Литература/References

1. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. М: Мединформгентство, 2008: 348 с. [Volkov V.V. Glaucoma otkrytougol'naya [Glaucoma open-angle]. Moscow, Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo Publ., 2008; 348 p. (In Russ.)].
2. Офтальмология: национальное руководство. Под ред. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К., Нероева В.В., Тахчиди Х.П. М: ГЭОТАР-Медиа, 2011: 944 с. [Oftal'mologiya:

- natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Avetisova S.E., Egorova E.A., Moshetovoi L.K., Neroeva V.V., Takhchidi Kh.P. [Ophthalmology: national management]. Moscow, GEOTAR-Media 2011; 944 p. (In Russ.)].
3. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Шуко А.Г. Национальное руководство (путеводитель) по глаукоме для поликлинических врачей. Москва, Столичный бизнес, 2008; 136 с. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Shchuko A.G. Natsional'noe rukovodstvo po glaukome dlya poliklinicheskikh vrachei [National glaucoma guidance for clinic doctors]. Moscow, Capital business, 2008; 136 p. (In Russ.)].
4. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И. Комплексное лечение глаукоматозной нейропатии. *Глаукома* 2001; 1:21–24. [Anisimova S.Yu., Anisimov S.I. Treatment complex for glaucomatous neuropathy. *Glaucoma* 2001; 1:21–24. (In Russ.)].
5. Петров С.Ю., Мостовой Е.Н., Кабанов И.Б. Оценка эффективности и переносимости препарата азопт в комбинации с тимололом 0,5% в терапии пациентов первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома* 2005; 2:23. [Petrov S.Yu., Mostovoi E.N., Kabanov I.B. Efficacy and tolerability of azopt/timolol fixed combination in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2005; 2:23. (In Russ.)].
6. Петров С.Ю. Обзор клинического применения бринзоламида в терапии глаукомы и офтальмогипертензии. *Глаукома* 2010; 1:72–78. [Petrov S.Yu. Review of clinical use of brinzolamide in treating glaucoma and ophthalmohypertension. *Glaucoma* 2010; 1:72–78. (In Russ.)].
7. Egorov E., Ropo A., Erichev V., Astakhov Y., Alekseev V., Takhchidi K. et al. Adjunctive use of tafluprost with timolol provides additive effects for reduction of intraocular pressure in patients with glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19(2):214–222.
8. Araie M., Mayama C. Use of calcium channel blockers for glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2011; 30(1):54–71.
9. Pellegrini J.W., Lipton S.A. Delayed administration of memantine prevents N-methyl-D-aspartate receptor mediated neurotoxicity. *Ann Neurol* 1993; 33(4):403–407.
10. Ju W.K., Kim K.Y., Angert M. et al. Memantine blocks mitochondrial OPA1 and cytochrome c release and subsequent apoptotic cell death in glaucomatous retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(2):707–716.
11. Yücel Y.H., Gupta N., Zhang Q. et al. Memantine protects neurons from shrinkage in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(2):217–225.
12. Osborne N.N. Recent clinical findings with memantine should not mean that the idea of neuroprotection in glaucoma is abandoned. *Acta Ophthalmol* 2009; 87(4):450–454.
13. Colafrancesco V., Parisi V., Sposato V., Rossi S., Russo M.A., Coassin M. et al. Ocular application of nerve growth factor protects degenerating retinal ganglion cells in a rat model of glaucoma. *J Glaucoma* 2011; 20(2):100–108.
14. Еричев В.П., Шамшинова А.М., Ловпаче Д.Н., Егорова И.В., Коломойцева Е.М. Сравнительная оценка нейропротекторного действия пептидных биорегуляторов у пациентов с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Глаукома* 2005; 1:18–24. [Erichev V.P., Shamshinova A.M., Lovpache D.N., Egorova I.V., Kolomoitseva E.M. Comparison neuroprotective effect of cortexinum and retinalaminum (bioregulatory peptides) at patients with POAG. *Glaucoma* 2005; 1:18–24. (In Russ.)].
15. Астахов Ю.С., Акопов Е.Л., Нефедова Д.М. Сосудистые факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *Рос. мед. журнал* 2008; 9(2):68–70. [Astakhov Yu.S., Akopov E.L., Nefedova D.M. Vascular risk factors in primary open-angle glaucoma. *Ros. med. zhurnal* 2008; 9(2):68–70. (In Russ.)].
16. Guo L., Salt T.E., Maass A. et al. Assessment of neuroprotective effects of glutamate modulation on glaucoma-related retinal ganglion cell apoptosis in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(2):626–633.

17. Salt T.E., Cordeiro M.F. Glutamate excitotoxicity in glaucoma: throwing the baby out with the bathwater? *Eye (Lond)* 2006; 20(6):730–731
18. Wheeler L.A., Lai R., Woldemussie E. From the lab to the clinic: activation of an alpha-2 agonist pathway is neuroprotective in models of retinal and optic nerve injury. *Eur J Ophthalmol* 1999; 9(1):17–21.
19. Donello J.E., Padillo E.U., Webster M.L. et al. Alpha(2)-adrenoceptor agonists inhibit vitreal glutamate and aspartate accumulation and preserve retinal function after transient ischemia. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296(1):216–223.
20. Hernández M., Urcola J.H., Vecino E. Retinal ganglion cell neuroprotection in a rat model of glaucoma following brimonidine, latanoprost or combined treatments. *Exp Eye Res* 2008; 86(5):798–806.
21. Dong C.J., Guo Y., Agey P. et al. Alpha2 adrenergic modulation of NMDA receptor function as a major mechanism of RGC protection in experimental glaucoma and retinal excitotoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(10):4515–4522.
22. Lee K.Y., Nakayama M., Aihara M., Chen Y.N., Araie M. et al. Brimonidine is neuroprotective against glutamate-induced neurotoxicity, oxidative stress, and hypoxia in purified rat retinal ganglion cells. *Molecular Vision* 2010; 16:246–251.
23. Kent A.R., King L., Bartholomew L.R. Vitreous concentration of topically applied brimonidine-purite 0.15%. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006; 22(4):242–246.
24. Katz L.J. Twelve-month evaluation of brimonidine-purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2002; 11(2):119–126.
25. Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D. et al. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Molecular Neurodegeneration* 2011; 13(6):4.
26. Aktaş Z., Gürelik G., Akyürek N. et al. Neuroprotective effect of topically applied brimonidine tartrate 0.2% in endothelin-1-induced optic nerve ischaemia model. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007; 35(6):527–534.
27. Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S., Ritch R., Gardiner S. 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.
28. Арутюнян Л.Л., Еричев В.П., Филиппова О.М., Акопян А.И. Вязкоэластические свойства роговицы при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома* 2007; 2:14–19. [Arutyunyan L.L., Eriчев V.P., Filippova O.M., Akopyan A.I. Viscoelastic properties of the cornea in primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2007; 2:14–19. (In Russ.)].
29. Курышева Н.И., Деев А.И., Еричев В.П. Способ прогнозирования развития катаракты у больных первичной глаукомой. Патент на изобретение RUS 2155346. 24.03.1999 [Kuryshcheva N.I., Deev A.I., Eriчев V.P. Method for predicting the development of cataract in patients with primary glaucoma. RUS patent 2155346. 1999, March 24. (In Russ.)].
30. Арутюнян Л.Л., Еричев В.П. Способ определения целевого давления при первичной открытоугольной глаукоме. Патент на изобретение RUS 2354283. 24.10.08. [Arutyunyan L.L., Eriчев V.P. The target pressure method determination at primary open-angle glaucoma. RUS Patent 2354283. 24.10.08. (In Russ.)].

Поступила 07.02.2014

**НАУКА ПРЕВРАЩАЕТ СОВЕРШЕНСТВО ПРИРОДЫ
В ПРОИЗВЕДЕНИЕ ИСКУССТВА**

Stormoff®
group of companies

г. Москва, ул. Расковой 11А
Тел.: (495) 780 7691
amo@stormoff.com, www.stormoff.com

Abbott
A Promise for Life

Signature
Healon
TECNIS