

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ
В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
НА ГЛАУКОМУ

Методичні вказівки
для студентів та лікарів-інтернів

Затверджено
вченою радою ХНМУ.
Протокол № 6 від 14.06.2018.

Харків
ХНМУ
2018

Нейропротекція в лікуванні хворих на глаукому : метод. вказ. для студентів та лікарів-інтернів / упоряд. П. А. Бездітко, М. В. Панченко, І. Г. Дурас та ін. – Харків: ХНМУ, 2018 . – 12 с.

Упорядники П. А. Бездітко
 М. В. Панченко
 І. Г. Дурас
 О. М. Гончарь
 Я. В. Добриця
 О. В. Яворський
 О. П. Мужичук
 А. Ю. Савельєва
 О. О. Тарануха
 О. В. Заволока
 Д. О. Зубкова
 Є. М. Льїна
 Д. М. Мірошнік
 Л. І. Івженко

Актуальність теми

На сьогодні глаукома є однією з провідних причин сліпоти та інвалідності по зору в світі, розповсюдженість її в останні роки зростає (Friedman D., 2010; Quigley H., 2010).

На думку Пасечнікової Н. В. та ін., "Первинна глаукома – це захворювання, що розвивається в результаті хронічного розладу мікроциркуляції ока, що супроводжується порушенням перфузійного тиску, гідродинаміки ока і загибелі нервових волокон сітківки, що клінічно проявляється розвитком специфічної атрофії зорового нерва (ЗН) з екскавацією, зниженням чутливості сітківки і підвищенням офтальмотонусу на різних часових етапах".

Більшість дослідників відносять глаукому до групи мультифакторних захворювань із пороговим ефектом, що розвиваються при активації апоптозу, пов'язаного з "увімкненням" проапоптотичних генів і білкової перебудови клітин. Багато авторів схильні вважати глаукому нейродегенеративним захворюванням не тільки зорового нерва, але й усього зорового аналізатора. Були виявлені девіації латеральних колінчастих тіл, що вказують на наявність нейродегенеративного процесу.

У механізмі розвитку глаукомної оптичної нейропатії (ГОН) багато спільного із захворюваннями центральної нервової системи дегенеративного характеру, такими, як хвороба Паркінсона, Альцгеймера, бічний аміотрофічний склероз, а також зі хронічною ішемією головного мозку, оскільки у них є ряд схожих рис: зростання захворюваності з віком, обране ураження одного виду нейронів, механізм загибелі нервової клітини та ін.

Глаукома – широко розповсюджене захворювання. Так, у 1996 р. на глаукому хворіли 66 млн осіб у світі, з них 6,7 млн були сліпі на обидва ока; в 2006 р. кількість хворих на глаукому перевищила 100 млн, з них сліпі на обидва ока становили 9 млн чоловік, а в 2010 р. кількість сліпих на обидва ока від глаукоми перевищила 12 млн. Половина хворих із глаукомою – люди працездатного віку. На сьогоднішній день у всьому світі кожен десятий хворий на глаукому вже осліп.

На Україні за останні роки розповсюдженість глаукоми, за даними Рикова С. О., зросла на 36,7 %, а кількість осіб, що знаходяться на диспансерному обліку, збільшилась на 40,3 %, при цьому глаукома є однією з головних причин сліпоти та інвалідності за зором (Риков С. О. та ін., 2009).

У сучасних умовах у формуванні первинної інвалідності внаслідок патології очей на Україні глаукома посідає друге місце, а її питома вага коливається від 16 до 17 %.

Сліпота та інвалідність внаслідок глаукоми визначається прогресуванням глаукомної оптичної нейропатії.

Глаукомна оптична нейропатія

Згідно з сучасними уявленнями, ключова роль у патогенезі глаукомної оптичної нейропатії відводиться апоптозу гангліонарних клітин сітківки (Завгородня Н. Г., Пасечникова Н. В., 2010; Куришева Н. І., 2006; Kanamori A., 2009; Nickells R.W., 1999).

Серед основних причин, що призводять до патологічного стану, виділяють наступні:

– нейротрофічна недостатність внаслідок блокади ретроградного аксонального транспорту;

– глутаматна ексайтотоксичність;

– нейротоксичність внаслідок порушення обміну оксиду азоту;

– ураження вільними радикалами;

– апоптоз.

Інші ланки патогенезу глаукомної оптичної нейропатії:

– структурні порушення;

– судинна патологія;

– мітохондріальна дисфункція;

– білки теплового шоку (HSP-heat shock proteins).

Нейротрофічна недостатність

Одна з найбільш визнаних теорій патогенезу глаукоми – нейротрофічна. Вона говорить про те, що порушення ретроградного транспорту одержуваного з мозку нейротрофічного фактора (BDNF) до ГКС призводить до нейротрофічної недостатності, що викликає апоптоз. BDNF є членом сімейства NT, який також включає фактор росту нервів (NGF), NT3, NT4/5. Сімейство NT проявляє свою дію, зв'язуючись зі специфічними рецепторами тирозинкінази (TRK) або рецепторами P75NT (p75NTR), формуючи сигнальні шляхи "виживання" або "апоптозу" ГКС. Активація низхідного сигнального шляху "виживання" через TRK-рецептори включає екстрацелюлярний (позаклітинний) сигнал регулювання кінази (ERK) і АКТ. Всі чотири NT зв'язуються з p75NTR, що веде до активації JUN N-термінальної кінази (JNK), асоційованої з мітохондріальним апоптозом. Важливо, що в сітківці також виробляється NT, який, на думку ряду вчених, може надати адекватну компенсацію. При підвищенні внутрішньоочного тиску (ВОТ) надходження нейротрофінів до ГКС зменшується внаслідок блокади ретроградного аксонального транспорту, що сприяє їх загибелі.

Глутаматна ексайтотоксичність

Ексайтотоксичність – пусковий механізм некротичної та апоптотичної нейрональної загибелі при багатьох дегенеративних захворюваннях. Глутаматна ексайтотоксичність спостерігається при підвищенні концентрації позаклітинного глутамату, який є головним збуджувальним нейротрансмітером центральної нервової системи та присутній в нейронах у ве-

лікій кількості. Значна концентрація глутамату викликає активацію декількох видів клітинних рецепторів, у тому числі NMDA-рецепторів. У результаті цього відбувається збільшення концентрації Са в клітинах та накопичення іонів К у позаклітинному просторі. "Кальцієве перевантаження" нейронів і активація Са-залежних процесів веде до значних змін у метаболізмі та генетичних процесах клітини, неконтрольованої дії вільних радикалів та може призвести до незворотної загибелі клітини.

Вважається, що надходження іонів Са до клітини через канали NMDA-рецепторів є головною ланкою в реалізації токсичних ефектів глутамату.

Нейротоксичність внаслідок порушення обміну оксиду азоту

Важливими факторами, які безпосередньо залучаються до процесу загибелі гангліонарних клітин сітківки при глаукомі, є ендотелін-1 і оксид азоту. Вплив оксиду азоту, який синтезується NO-синтазами, на прогресування глаукомної оптичної нейропатії подвійний. У низьких концентраціях оксид азоту захищає гангліонарні клітини сітківки від пошкоджуючої дії інших агентів (Kashii S. et al., 1996), а при надмірному синтезі він вступає у взаємодію з супероксид-аніоном з утворенням високотоксичного пероксинітриду, і ця реакція використовується в моделі експериментальної глаукоми (Remessy A. et al., 2003).

Ендотелін-1 також бере суттєву участь в ауторегуляції гемодинаміки зорового нерва і регуляції відтоку внутрішньоочної рідини, а підвищення його вмісту при первинній відкритокутової глаукомі викликає значну і тривалу вазоконстрикцію, що призводить до ішемії і загибелі гангліонарних клітин.

Дисрегуляція метаболізму оксиду азоту і ендотеліна-1 виявляється на самих ранніх стадіях захворювання (Бакшинський П. П., 1999).

Ураження вільними радикалами

До значного пошкодження сітківки і ЗН призводять патофізіологічні і метаболічні зміни, в першу чергу в результаті утворення вільних радикалів і активного нейротрансмітера глутамату. Вільнорадикальне окислення в патогенезі глаукоми прийнято розглядати в двох напрямках: перший – це патологічні зміни, що відбуваються за участю активного формування кислот і їх метаболізму, а другий – цитотоксична дія вільних радикалів на сітківку і ЗН.

Апонтоз

Згідно з Жабоедовим Г. Д. та іншими дослідниками, суттю глаукомного ураження є прискорена загибель гангліозних клітин сітківки (ГКС) і їх аксонів, утворюючих ЗН, основна причина якого пов'язана зі зниженням нейротрофічного захисту нейронів, а також із залученням до патологічного процесу нейроглії, що забезпечує живлення ЗН. Загибель клітин нейроглії запрограмована і здійснюється в нормі впродовж життєвого циклу.

Подібна загибель клітин називається "апоптоз", що вживається як запрограмована смерть клітин (programmed cell death). Однак можлива прискорена загибель, що викликає виникнення надмірного апоптозу. Патологічно посилений апоптоз у клінічному його прояві і є суттю глаукоми на клітинному рівні.

Нейропротекція в офтальмології

Нейропротекція – це комплекс заходів, спрямованих на покращання біохімічних та регенеративних властивостей нервових клітин.

З точки зору клінічної медицини нейропротекцію можна вважати комплексом терапевтичних заходів, направлених на запобігання, зменшення, а іноді й на зворотність процесів загибелі нейрональних клітин.

Під нейропротекторним лікуванням глаукоми розуміють заходи, які попереджують каскад реакцій, що призводять до ураження нервових клітин сітківки та ЗН, викликаного переважно ішемією.

Ще в 1972 році Becker В. та ін. вперше висловили концепцію про необхідність поряд зі зниженням ВОТ спрямувати зусилля на попередження погіршення поля зору у пацієнтів із ПВКГ. З огляду на те, що прогресування глаукоми спостерігається незважаючи на зниження ВОТ, існує необхідність у додатковій терапії. Протягом останніх десятиліть приділяється підвищена увага розвитку нейропротекторної терапії, яка, на думку різних вчених, спрямована на збереження і підтримання життєздатності ЗН, що є пріоритетним напрямком у лікуванні ГОН.

На сьогоднішній день до поняття нейропротекції відносять поєднання наступних чинників: корекцію метаболічних і гемодинамічних показників, усунення або зменшення гіпоксії ока, нейропротекторні препарати, лікування супутніх захворювань, контроль ВОТ, усунення чинників ризику прогресування ГОН шляхом запобігання або уповільнення загибелі зорового нерва і ГКС.

Сьогодні всі препарати, що володіють нейропротективним ефектом, прийнято ділити на засоби прямої та непрямой дії.

Препарати *прямої нейропротекторної дії* поділяють на первинні та вторинні. Лікарські засоби, що володіють первинною прямою нейропротекторною дією, блокують NMDA-рецептори і антагоністи потенціалзалежних кальцієвих каналів. Препарати, що володіють вторинною прямою нейропротекторною дією, відстрочено впливають на механізми загибелі нейронів, найбільш перспективні серед них пептидні біорегулятори, антиоксиданти і нейропептиди.

До препаратів *непрямої нейропротекторної дії* відносять антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, тиклопідин), антикоагулянти (гепарин, варфарин), метилксантини (ксантинолу нікотинат, пентоксифілін), вітаміни і флаваноїди (вітамін А, Е, вітаміни групи В, аскорбі-

нова кислота, лютеїн), алкалоїди (вінпоцетин, ніцерголін), антихолінергічні (нейромідин), статини, ноотропи (пікамілон, пірацетам, цераксон), цитафлавін.

В офтальмології непряма нейропротекторна дія досягається ефективним зниженням офтальмогіпертензії – одним із головних факторів прогресування глаукомної оптичної нейропатії.

Як гіпотензивну терапію застосовують аналоги простагландинів, α - і β -блокатори, інгібітори карбонгідрази, а також комбіновані форми даних препаратів.

Вибір нейропротекторної терапії

Нейропротекторна терапія ефективна тільки в разі досягнення "голерантного тиску" за допомогою медикаментозного, лазерного або хірургічного впливу.

Препарати прямої дії повинні завжди використовуватись у хворих на глаукому, тому що вони впливають на головні ланки патогенезу, які є у більшості пацієнтів.

Препарати з непрямою нейропротекторною дією обираються залежно від наявності факторів, що погіршують перебіг глаукоми. Таким чином, вибір нейропротекторної терапії потребує ретельного обстеження хворого з виявленням ознак гемодинамічних порушень та метаболічних зсувів.

Фармакологічні характеристики препаратів нейропротекторної дії повинні відповідати наступним вимогам:

- 1) мати специфічно направлену дію (рецепторну) в тканинах сітківки;
- 2) проявляти достатній ефект відносно гангліозних клітин сітківки;
- 3) при застосуванні в клінічних дозуваннях досягати сітківки та склоподібного тіла в концентраціях, що є достатніми для прояву нейропротекторної дії;
- 4) нейропротекторні властивості препарату повинні бути доказаними в рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях у межах доказової медицини.

Основні засоби нейропротекторної терапії

Антагоністи NMDA-рецепторів

Блокатори NMDA-рецепторів: мемантин, ремацемід, лубелузол, зілпродил, флюпіртин та ін. Найбільш цікавим і перспективним на сьогоднішній день є препарат мемантин – неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів, який володіє модулюючою дією на глутаматергічну систему, блокує кальцієві канали, надає нейромодулюючу дію, стимулює передачу нервового імпульсу, що нормалізує мембранний потенціал нейронів, що володіє протипаркінсонічним і психостимулюючим ефектом, а також зменшує спастичність скелетних м'язів. Доведено нейропротекторну дію

даного препарату, що полягає в збільшенні толерантності ЗН до підвищеного ВОГ і достовірного збільшення середньої товщини ретинальних нервових волокон при II та III стадіях ПВКГ, а також регулюючий вплив на ферменти антиоксидантної системи при експериментальній глаукомі.

На сьогоднішній день тільки два нейропротекторні препарати були схвалені для використання в США: рилузол – для лікування бічного аміотрофічного склерозу, і мемантин – для лікування хвороби Альцгеймера від помірного до тяжкого ступеня, а також лікування травм спинного мозку і хвороби аксонів.

Блокатори кальцієвих каналів (БКК)

Здатність БКК блокувати кальцієві канали мембран як нервових клітин, так і гангліозних, а також гладком'язових клітин судин дозволяє їм виконувати подвійну нейропротекторну дію: пряму та непрямую, яка спостерігається в експериментальних дослідженнях в умовах гіпоксії, вибірково впливає на судини ока та збільшує очний кровоток у тварин, здорових людей, у хворих на ПВКГ та у пацієнтів із судинними захворюваннями на фоні збільшеного судинного тонуусу. В ретроспективних дослідженнях Netland P. A. при нормотензивній глаукомі та ПВКГ у пацієнтів, які отримували БКК, спостерігалось зменшення прогресування глаукоми порівняно з контролем.

Yamada H. в експерименті довів пряму нейропротекторну дію німодипіну (БКК) на ГКС в умовах гіпоксії. А Michelson G. зазначав, що препарат значно збільшує перфузію сітківки у здорових людей і збільшує хоріоїдальний кровотік.

Ноотропи та антиоксиданти

Застосування ноотропів у терапії ГОН сприяє підвищенню зорових функцій, позитивній динаміці периметричного індексу, морфометричних показників і якості життя пацієнтів із ПВКГ. Також відзначені виражені імунокоригуючі властивості ноотропного засобу – Цитиколіну: спостерігались прогностично сприятливі зрушення маркерів апоптозу (sApo-1/Fas), що корелюють із поліпшенням клініко-функціональних показників; в експерименті доведено його регулюючий вплив на ферменти антиоксидантної системи в розвитку глаукоми.

Статистичні дані показують, що ноотропи застосовує 1/3 дорослого населення Європи і Японії.

Препарати пептидної структури

Останнім часом широке застосування в лікуванні ГОН отримали пептидні біорегулятори – цитомедина. В результаті застосування цитомединів були відзначені поліпшення зорових функцій і затримка прогресування патологічних процесів у сітківці і ЗН. На думку Штілєрмана А. Л.,

серед найбільш поширених цитомединів застосовують Ретиналамін і Кортексин. Ретиналамін сприяє збереженню регуляторних механізмів міжклітинної взаємодії у вигляді відновлення синтезу тканиннорозширених білків. Здійснює нейропротекторну дію, збільшуючи толерантність ЗН до підвищеного ВОТ і достовірно збільшуючи середню товщину ретинальних нервових волокон при початковій і розвиненій стадіях ПВКГ. У лікуванні ГОН також застосовують Кортексин: в 71 і 88 % відзначалось поліпшення функціональних показників (розширення поля зору) та в 78 % – стабілізація ПВКГ.

За результатами дослідників, застосування Церебролізину покращує показники зорових функцій (підвищення гостроти зору, розширення меж поля зору, зменшення розміру скотом) на 20 % порівняно з контролем. Крім того, застосовують протектор клітинних мембран – Корвітин, який має здатність ініціювати вивільнення регулятора тону судин – оксиду азоту – ендотеліоцитами стінок судин, поліпшує обсяг кровонаповнення у хворих з початковою і розвиненою стадією ПВКГ на 42 % і підвищує рівень плазмового нітрит іона на 29 %. Даний препарат знижує рівень атерогенності. Більш виражений стабілізуючий вплив спостерігався у початковій стадії ПВКГ. В комплексній терапії ПВКГ застосовують також комбінацію Ліпофлаону і Циклоферону, що сприяє поліпшенню клінічних показників і позитивно впливає на місцевий цитокіновий профіль хворого.

Антиглаукомні препарати з нейропротекторними властивостями

Для цілої низки антиглаукомних засобів, що широко використовуються в клінічній практиці, описані нейропротекторні ефекти.

Високоселективний агоніст $\alpha 2$ -адренергічних рецепторів (Бримонідин) показав нейропротекторні властивості завдяки інгібуванню каскаду апоптозних змін, зниженню глутамат-індукованої ексайтотоксичності та підвищенню експресії нейротрофіну BDNF. Він володіє прямою нейропротекторною дією внаслідок блокади іонів кальцію в нервову клітину та підвищення її життєдіяльності в умовах ішемії, а також завдяки гальмуванню вивільнення аспартату та глутамату, що перешкоджає її апоптозу.

Аналоги простагландинів мають у першу чергу опосередковану нейропротекторну дію завдяки гіпотензивному ефекту. Однак латанопрост володіє опосередкованою та прямою дією, що підтверджено *in vitro* та *in vivo*. В експерименті він запобігає апоптозу гангліонарних клітин сітківки, зберігає внутрішньоклітинний кальцій, а також підтримує життєздатність ГКС та суттєво знижує кількість апоптозно змінених клітин (TUNEL-positive cells) у сітківці.

Селективний бета-блокатор бетаксолол під час місцевого застосування забезпечує захист гангліонарних клітин сітківки від ішемічного ураження та від глутаматної ексайтотоксичності. Так само спорідненість

між NMDA-рецепторами та глутаматом знижується, що зменшує приплив іонів кальцію до гангліонарних клітин. Так, бетаксолл покращує показники кровотоку до диска зорового нерва, збільшує просвіт дрібних артерій та швидкість лінійного кровообігу.

В експерименті інгібітори карбоангідази показали свою здатність зменшувати апоптозні механізми в клітинах сітківки, збільшувати церебральний кровотік при системному застосуванні та очний кровотік при інстиляціях.

Перспективні засоби в нейропротекторній терапії

На сьогодні проводиться велика кількість досліджень, метою яких є вивчення нейропротекторних властивостей препаратів, здатних впливати на головні ланки патогенезу та перебіг глаукомної оптичної нейропатії. Як одні з потенційних видів нейропротекторів сьогодні розглядаються нейротрофічний фактор росту, антиапоптозні речовини, генна терапія, еритропоетин, види активних частинок кисню, імуномодуюча терапія, застосування стовбурових клітин та ін.

Нейротрофічні фактори

Один із найбільш перспективних напрямків нейропротекторної терапії в лікуванні глаукоми – застосування нейротрофінів. Як показали дослідження, відповідне збільшення нейротрофічного фактора "продовжує життя" пошкодженим гангліозним клітинам сітківки. За даними різних авторів, інтравітреальне введення BDNF знижує втрату ГКС при високому ВОР на 8 % на 33-й день, на 10 % на 47-й день експерименту і на 20 % порівняно з контролем. Однак необхідно відзначити, що до цих пір стратегія збільшення NT призводила до тимчасового, а не до постійного "виживання" ГКС, можливо, через зниження доступності NT рецепторів у пошкодженій ГКС.

Антиапоптозні речовини

До факторів, індукуючих апоптоз гангліонарних клітин сітківки, відносять зменшення концентрації нейротрофічних факторів, зміння концентрації внутрішньоклітинного кальцію, оксидативний стрес, ексайтотоксичність та мітохондріальну дисфункцію. Відновлення останньої так само дозволяє інгібувати апоптоз. У дослідженні показано, що використання креатину, α -ліпоевої кислоти, нікотинаміду та інших відновлює функціонування мітохондрій та забезпечує нейропротекторний ефект. Одним із перспективних напрямків антиапоптозної дії є застосування інгібіторів каспази.

Генна терапія

У генній терапії ведуться дослідження в напрямку розробки факторів з антиапоптозною активністю. Такою речовиною є депреніл, специфічний інгібітор моноаміноксидази, що збільшує експресію генів та уповільнює апоптоз, а також флунаризин, стосовно якого є результати щодо уповільнення світлоіндукованого апоптозу фоторецепторних клітин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алифанова Т. А. Роль нейропротекторной терапии в профилактике инвалидности и медицинской реабилитации инвалидов по зрению / Т. А. Алифанова, А. Л. Чуйко, А. Н. Логинова // Филатовские чтения – 2015: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 140-летию со дня рождения акад. В. П. Филатова. – Одесса, 2015. – С. 45–46.
2. Бахритдинова Ф. А. Результаты нейропротективного лечения первичной открытоугольной глаукомы / Ф. А. Бахритдинова, С. С. Агзамова, У. Р. Каримов // Филатовские чтения: материалы науч.-практ. конф. офтальмологов с междунар., посвящ. 75-летию со дня основания Ин-та им. В. П. Филатова. – Одесса, 2011. – С. 97.
3. Волков В. В. Глаукома открытоугольная / В. В. Волков. – Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 352 с.
4. Завгородняя Н. Г. Первичная глаукома. Новый взгляд на старую проблему / Н. Г. Завгородняя, Н. В. Пасечникова. – Запорожье : Агентство Орбита-ЮГ, 2010. – 192 с.
5. Кашинцева Л. Т. Клинические и клинико-экспериментальные исследования патогенеза первичной открытоугольной глаукомы в школе акад. В. П. Филатова (былое, настоящее и взгляды на перспективу) / Л. Т. Кашинцева // Филатовские чтения: материалы науч.-практ. конф. офтальмологов с междунар. участием, посвящ. 75-летию со дня основания Ин-та им. В. П. Филатова. – Одесса, 2011. – С. 107–108.
6. Куроедов А. В. Первичная открытоугольная глаукома (дискуссия-обзор) / А. В. Куроедов // Новости глаукомы. – 2007. – Т. 3, № 3. – С. 21.
7. Курышева Н. И. Глаукомная оптическая нейропатия / Н. И. Курышева. – Москва : МЕДпресс-информ, 2006. – 136 с.
8. Нестеров А. П. Глаукома / А. П. Нестеров. – Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 360 с.
9. Пасечникова Н. В. Звіт про засідання правління товариства офтальмологів України, нараду головних та головних дитячих офтальмологів управління охорони здоров'я та науково-практичну конференцію «Сучасні проблеми з питань глаукоми, засоби діагностики, лікування та профілактики» / Н. В. Пасечникова, В. О. Науменко, Є. І. Аніна та ін. // Офтальмологічний журнал. – 2007. – № 4. – С. 79–81.
10. Пасечникова Н. В. Определение и классификация первичной глаукомы. Что должен отображать диагноз? / Н. В. Пасечникова, Н. Г. Завгородняя // Офтальмологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 73–79.
11. Риков С. О. Особливості організації скринінгу глаукоми в Україні / С. О. Риков, О. П. Вітовська // Актуальні питання офтальмології: матеріали наук.-практ. конф.. – Дніпропетровськ, 2009. – С. 13–15.

12. Штилерман А. Л. Комбинированное лечение больных глаукомой с нестабилизированным течением / А. Л. Штилерман, Э. А. Михальский, И. В. Лысяк // Вестник офтальмологии. – 2010. – № 5. – С. 28–31.
13. Becker B. Effect of diphenylhydantoin on glaucomatous field loss: a preliminary report / B. Becker, R. L. Stamper, C. Asseff et al. // Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. – 1972. – Vol. 76. – P. 412–422.
14. Cosman K. M. Memantine in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease / K. M. Cosman, L. L. Boyle, A. P. Porsteinsson // Expert. Opin. Pharmacother. – 2007. – Vol. 8. – P. 203–214.
15. Miller R. G. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND) / R. G. Miller, J. D. Mitchell, M. Lyon et al. // Cochrane. Database. Syst. Rev. – 2012. – Vol. 3.
16. Quigley H. Worldwide epidemiology in glaucoma / H. Quigley // European Glaucoma Society 9-th Congress Madrid 12–17 September 2010. – P. 42.
17. Yamada H. Neuroprotective effect of calcium channel blocker against retinal ganglion cell damage under hypoxia / H. Yamada, Y. N. Chen, M. Aihara et al. // Brain. Res. – 2006. – Vol. 1071., № 1. – P. 75–80.

Навчальне видання

**НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ
В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГЛАУКОМУ**

***Методичні вказівки для студентів
та лікарів-інтернів***

Упорядники Бездітко Павло Андрійович
 Панченко Микола Володимирович
 Дурас Інна Григорівна
 Добриця Ярослава Вікторівна
 Яворський Олександр Васильович
 Мужичук Олена Павлівна
 Пахомова Аліна Валеріївна
 Савельєва Алла Юріївна
 Тарануха Ольга Олексіївна
 Заволока Олеся Володимирівна
 Зубкова Дар'я Олександрівна
 Ільїна Євгенія Миколаївна
 Мірошнік Дмитро Михайлович
 Гончарь Олена Миколаївна
 Івженко Людмила Ігорівна

Відповідальний за випуск І. Г. Дурас



Редактор С. В. Рубцова
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А5. Ум. друк. арк. 0,8. Зам. № 18-33638.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.

**НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ
В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
НА ГЛАУКОМУ**

*Методичні вказівки
для студентів та лікарів-інтернів*