

Научно-исследовательский институт глазных болезней

Новые гипотензивные препараты в терапии глаукомы

С.Ю. Петров, Д.М. Сафонова

Адрес для переписки: Сергей Юрьевич Петров, post@glaucomajournal.ru

В обзоре рассмотрен новый класс гипотензивных препаратов, снижающих офтальмотонус путем прямого действия на трабекулярный отток, – ингибиторов Rho-киназы. Проанализированы роль актин-миозиновой системы и сократительной способности тканей дренажной системы в регуляции резистентности оттоку внутриглазной жидкости, а также влияние на отток внутриглазной жидкости расслабления трабекулярной сети вследствие напрямую действующих на актин-миозиновую систему селективных ингибиторов Rho-киназы. Перечислены представители ингибиторов Rho-киназы, находящиеся на стадии клинических исследований: Rhopressa™ (фаза III, Aerie Pharmaceuticals, США), Roclatan™, AR-12286 (фаза II, Aerie Pharmaceuticals, США), K-115 (фаза III, Kowa Pharmaceutical, Япония), AMA0076 (фаза II, Amakem Therapeutics, Бельгия). Представлены механизмы действия ингибиторов Rho-киназы, такие как расслабляющее действие на трабекулярную сеть, понижение эписклерального венозного давления, а также опосредованное ингибирование синтеза внутриглазной жидкости. Описаны преходящие умеренные побочные эффекты приведенных препаратов в виде конъюнктивальной гиперемии. Дан краткий обзор клинических исследований, проведенных на лабораторных животных и с участием пациентов, в том числе сравнение эффективности с аналогами простагландинов.

Ключевые слова: глаукома, гипотензивная терапия, ингибиторы Rho-киназы, Rhopressa

Глаукома – группа заболеваний глаза, при которых ведущим симптомом является повышение внутриглазного давления (ВГД), преимущественно вызванное нарушением оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ). Таким образом, основной задачей терапии глаукомы является снижение офтальмотонуса. Современные гипотензивные лекарственные средства можно разделить

на две группы: препараты, уменьшающие продукцию водянистой влаги, и препараты, улучшающие ее отток. Угнетение продукции ВГЖ, с одной стороны, способствует нормализации ВГД, с другой – снижает циркуляцию питательных веществ, потенцируя дистрофические процессы [1, 2]. Вероятно, именно поэтому большую популярность завоевали препараты, стимулирующие отток жидкости, – аналоги

простагландинов. До настоящего времени именно они в максимальной степени отвечали большинству требований, предъявляемых к гипотензивным средствам: длительная и стойкая эффективность, хорошая переносимость, низкий уровень побочных эффектов, удобство применения. Однако их мишенью является увеосклеральный тракт, отвечающий за 5–15% оттока ВГЖ. В то же время одним из ведущих путей оттока жидкости является трабекулярный, служащий, по данным А.В. Золотарева, посредником и для увеосклерального тока [3].

В последнее время в литературе обсуждается появление нового класса гипотензивных препаратов, снижающих офтальмотонус путем повышения трабекулярного оттока, – ингибиторов Rho-киназы (ROCK) [4–6].

Структура и функционирование дренажной системы глаза

Согласно результатам ряда гистологических исследований, трабекулярный аппарат глаза содержит элементы, сходные с гладкомышечной тканью [4, 5, 7–11]. В клетках трабекулярной сети и шлеммова канала обнаружена высокоорганизованная актин-миозиновая система, отвечающая за сократительные процессы в гладкомышечной ткани. Динамика актин-миозиновой системы играет важную роль в изменениях формы клеток, их объема и связей с соседними клетками и внеклеточным матриксом [12, 13].

Кроме того, у пациентов с глаукомой выявлено повышение уров-

ня эндотелина 1 и трансформирующего фактора роста бета 2, влияющих на сокращение тканей, в ВГЖ по сравнению с нормой. Это позволяет предположить важную роль сократительной способности тканей дренажной системы и обновления внеклеточного матрикса в регуляции резистентности оттоку ВГЖ [14–19].

Согласно данным исследований, препараты, влияющие на форму клеток, их сократимость, межклеточные контакты, адгезию клеток и структуру внеклеточного матрикса, также влияют и на отток ВГЖ [20, 21]. Сокращение и расслабление трабекулярной сети, согласно последним данным, – один из основных факторов, обеспечивающих регуляцию оттока ВГЖ по шлеммову каналу. Сокращение трабекулы ведет к понижению внутриглазного оттока, и наоборот, ее расслабление увеличивает отток ВГЖ. Расслабление трабекулярной сети вследствие напрямую действующих на актин-миозиновую систему препаратов дополняется их действием на актиновый цитоскелет, при котором, предположительно, расширяются не только пространства между клетками внутренней стенки шлеммова канала и остальными отделами трабекулы, но и сами межклеточные пространства (рис. 1) [22–26].

Ингибиторы Rho-киназы в снижении внутриглазного давления

Rho-ассоциированная протеинкиназа (ROCK) принадлежит к серинтреониновым протеинкиназам и является эффектором гуанозинтрифосфатаз Rho-семейства, играющим важную роль в перечисленных выше процессах посредством влияния на актиновый цитоскелет клетки [27–30]. Селективные ингибиторы Rho-киназы оказывают расслабляющее действие на трабекулярную сеть, которое может сопровождаться улучшением основной части оттока ВГЖ [26, 31, 32]. Задачей разработки новых лекарств стало синтезирование селективно действующего вещества, не влияющего на другие виды

протеинкиназ, сходных с ROCK по строению, но радикально отличающихся по действию [33–35].

На сегодняшний день разработкой нового класса лекарств занимается несколько крупных фармакологических компаний. Некоторые из ингибиторов ROCK находятся на стадии успешных клинических исследований:

- Rhoressa™ (фаза III, Aerie Pharmaceuticals, США), Roclatan™,

AR-12286 (фаза II, Aerie Pharmaceuticals, США);

- K-115 (фаза III, Kowa Pharmaceutical, Япония);
- AMA0076 (фаза II, Amakem Therapeutics, Бельгия).

Другие ингибиторы ROCK – Y-39983/SNJ-1656/RKI-983 (фаза II, Senju, Япония, и Novartis Pharmaceuticals, Швейцария), а также INS-117548 (фаза I, Inspire Pharmaceuticals, США) далеки от клинического

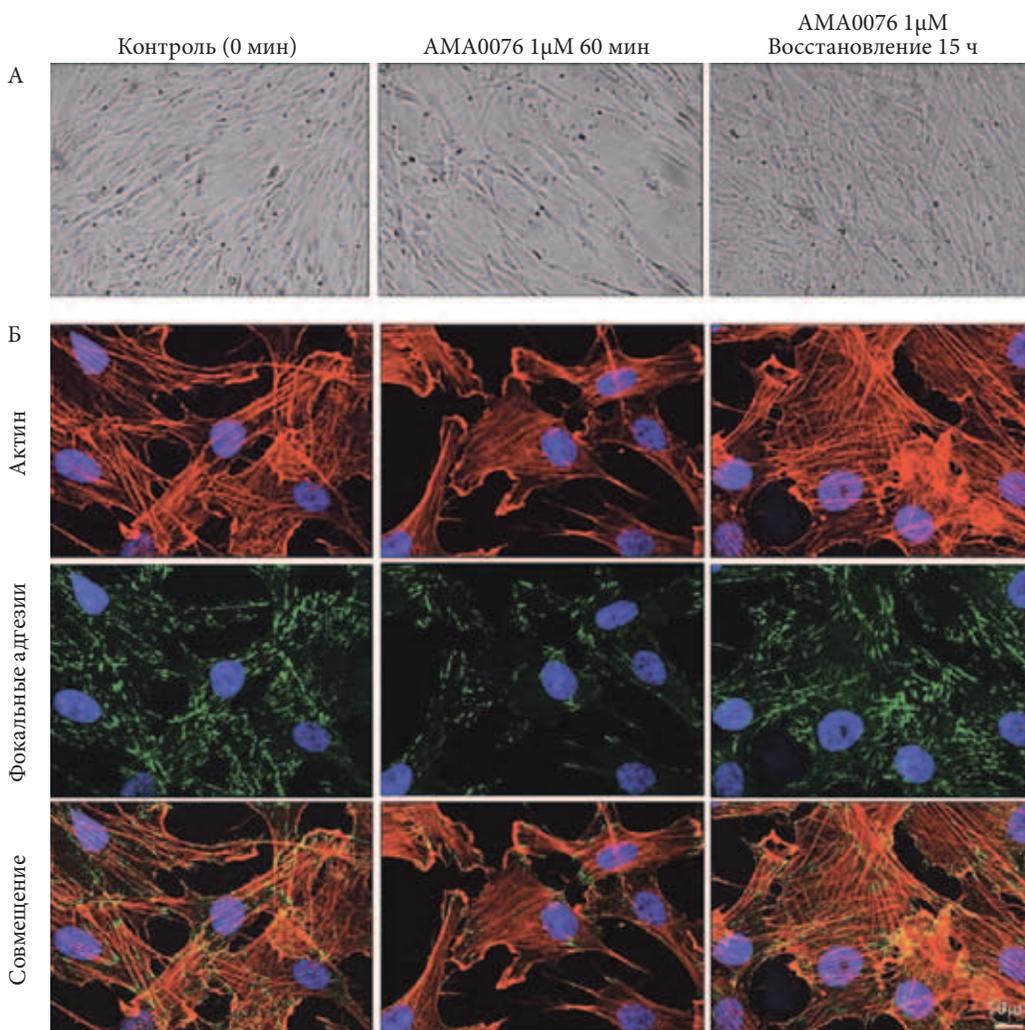


Рис. 1. (А) Влияние ингибитора Rho-киназы AMA0076 на морфологию клеток трабекулы. Обработка клеток трабекулярной сети раствором AMA0076 в течение 60 минут привела к их сокращению и истончению. Возвращение к стандартным морфологическим характеристикам наблюдалось через 15 часов после отмены ингибитора Rho-киназы. (Б) Изменения в структуре актиновых волокон и фокальных адгезий в клетках после обработки клеток AMA0076. В норме (левая колонка) актиновые филаменты собираются в пучки, упорядоченно прикрепленные к местам, где клеточная мембрана тесно контактирует с компонентами межклеточного матрикса (местам фокальной адгезии). После обработки клеток AMA0076 наблюдалось рассредоточение актиновых пучков и передислокация их прикрепления с мест фокальной адгезии на периферию клеток (средняя колонка). Все изменения структуры и цитоскелета являлись обратимыми и возвращались в норму через 15 часов после прекращения обработки клеток AMA0076 (правая колонка)

применения из-за недостаточной эффективности и переносимости препаратов [36, 37].

Исследование вещества DE-104 (фаза I/II, Santen Pharmaceuticals и Ube Industries, Япония) было прекращено в 2010 г., поскольку не принесло желаемых клинических результатов [38].

Одним из немногих веществ, перешедших на стадию III клинических испытаний, является препарат так называемого тройного действия Rhopressa™ (ранее известный как AR-13324, Aerie Pharmaceuticals, США), предлагаемый к применению один раз в день. В гипотензивном действии Rhopressa™ выделяют три механизма:

1. Ингибирование ROCK, увеличивающее отток напрямую через трабекулярную сеть.
2. Ингибирование переносчика норэпинефрина (NET), снижающее продукцию ВГЖ.
3. Снижение эписклерального венозного давления, являющегося важной составляющей конечного внутриглазного давления (подробно механизм действия не изучен).

Согласно фазе II клинических исследований, проведенных Aerie Pharmaceuticals, Rhopressa™ может представлять конкуренцию как аналогам простагландинов, так и иным гипотензивным препаратам благодаря хорошему гипотензивному эффекту, отсутствию системных эффектов и низкому уровню местных побочных реакций. Во время фазы IIb клинических исследований применение Rhopressa™ один раз в сутки снижало ВГД на 14-е и 28-е сутки в среднем на 6,2 и 5,7 мм рт. ст. соответственно. Предположительно, эффект Rhopressa™ при высоком офтальмотонусе сравним или может превышать эффект гипотензивных средств, не относящихся к аналогам простагландинов. В то же время эффект Rhopressa™ у пациентов с незначительным или средним уровнем ВГД сравним или даже превышает эффект аналогов простагландина благодаря влиянию на эписклеральное венозное давление.

Как известно, уровень офтальмотонуса формируется в зависимости от двух компонентов: перфузионного давления, отражающего сопротивление трабекулярного и увеосклерального путей оттока, и эписклерального венозного давления (ЭВД), отражающего сопротивление эписклеральных вен оттоку ВГЖ. Поскольку ЭВД носит относительно неизменный характер и равняется ≈ 10 мм рт. ст., у пациентов с незначительной или умеренной офтальмогипертензией ЭВД в большей степени влияет на уровень ВГД [39–41]. Таким образом, лекарственные средства, направленные исключительно на снижение перфузионного давления, такие как аналоги простагландинов, будут наиболее эффективны у пациентов со значительной офтальмогипертензией и менее эффективны при незначительном или умеренном повышении ВГД.

Во время фазы IIb клинических испытаний Rhopressa™ благодаря влиянию на ЭВД продемонстрировала способность эффективно снижать офтальмотонус при различном уровне офтальмогипертензии. Кроме того, в ходе клинических исследований Rhopressa™ показала отсутствие системных побочных эффектов (фаза I), в том числе со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, присущих бета-адреноблокаторам. В рамках фазы IIab было проведено исследование переносимости препарата у 209 пациентов. Единственным местным побочным эффектом была легкая или умеренная гиперемия глаза, сопровождающая применение практически всех ингибиторов ROCK [42–45].

Aerie Pharmaceuticals также собирается представить препарат Roclatan™ – фиксированную комбинацию Rhopressa™ и латанопроста. Если Roclatan™ успешно пройдет оставшиеся клинические исследования и будет одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, он станет первым гипотензивным препаратом, комбинирующим все известные на сегодняшний день меха-

низмы понижения внутриглазного давления, в том числе совмещающим действие на трабекулярный и увеосклеральный пути оттока. В рамках фазы IIb клинических исследований Roclatan™ при применении один раз в день позволял достигать гипотензивного эффекта, превышающего эффекты его компонентов по отдельности. В исследовании участвовало 297 пациентов с ВГД в диапазоне 22–36 мм рт. ст. На 29-е сутки исследования среднее ВГД у пациентов снизилось с 25,1 до 16,5 мм рт. ст. (на 34%), что на 2 мм рт. ст. превышало максимальное действие латанопроста. Применение Roclatan™, как и его компонентов по отдельности, не вызывало нежелательных системных реакций, а местные побочные эффекты сводились к легкой гиперемии [42].

Еще один проходящий испытания препарат AR-12286 (Aerie Pharmaceuticals, США), согласно заявлениям компании, обладает высокой специфической активностью против ROCK, в пять раз превышающей по специфичности своего конкурента Y-39983/SNJ-1656/RKI-983 (Senju и Novartis). Местное применение 0,6%-ного раствора AR-12286 снижало ВГД у приматов с нормальным уровнем ВГД, увеличивая трабекулярный отток. В рамках исследования эффективности и безопасности нового препарата компания исследовала местное применение у пациентов с глаукомой и офтальмогипертензией 0,05%-ного, 0,1%-ного и 0,25%-ного растворов AR-12286, используемых один и два раза в день в течение трех недель. AR-12286 снижал ВГД на 4,4–6,8 мм рт. ст. (на 28%) при инстилляциях 0,25%-ного раствора препарата два раза в день.

Единственным побочным эффектом, как и в случае с другими ингибиторами ROCK, была локальная гиперемия от незначительной до умеренной степени, длящаяся до четырех часов. Несмотря на сопоставимую с латанопростом эффективность и достаточно высокую селективность AR-12286, долгосрочная переносимость и от-

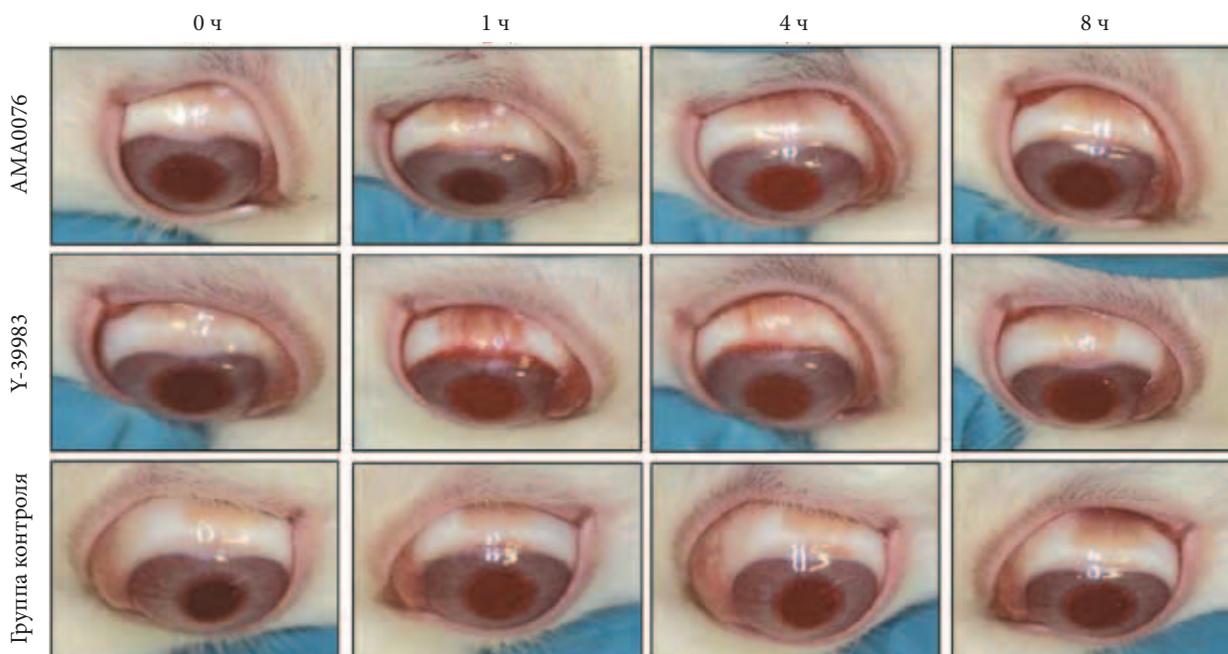


Рис. 2. Гиперемия у новозеландских кроликов до и через один, четыре и восемь часов после инстилляций ингибиторов Rho-киназы AMA0076, Y-39983 и в группе контроля

даленные эффекты его применения пока неизвестны [46, 47].

Следующий представитель группы ингибиторов ROCK, K-115, разрабатываемый японской компанией Kowa, в фазе II клинических испытаний не достиг эффективности аналогов простагландина [48]. В рамках рандомизированных исследований оптимальной дозировки K-115, 210 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией получали одну из трех дозировок (0,1, 0,2 и 0,4%) два раза в день в течение восьми недель. Признанная оптимальной дозировка 0,4% снижала ВГД на 3,1 мм рт. ст. спустя восемь часов после инстилляций. Для сравнения: аналоги простагландина снижают ВГД на 6–8 мм рт. ст. Конъюнктивальная гиперемия, самый распространенный побочный эффект ингибиторов ROCK, наблюдалась у 32 (65,3%) из 49 пациентов, при-

нимавших K-115 в дозе 0,4%. Гиперемия развивалась вскоре после инстилляций и существенно снижалась через полтора часа [49]. В настоящее время клинические исследования перешли в фазу III. Компания Kowa рассчитывает, что лекарственное средство будет доступно как для монотерапии, так и для комбинированной терапии с аналогами простагландинов или бета-блокаторами [50].

Препарат AMA0076 бельгийской компании Amakem Therapeutics успешно прошел экспериментальное исследование на кроликах. При сравнении эффективности и выраженности побочных эффектов с латанопростомом и другим ингибитором Rho-киназы Y-39983 AMA0076 превзошел по эффективности аналоги простагландина, в то время как выраженность гиперемии при его применении была меньше, чем на фоне приема Y-39983 (рис. 2). Сегодня препарат

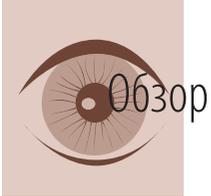
проходит фазу II клинических исследований [51, 52].

Выводы

В настоящее время ведутся разработки нового класса местных гипотензивных средств для терапии глаукомы, действие которых основано на ингибировании регуляторного фермента Rho-киназы. Различные ингибиторы ROCK способны оказывать расслабляющее действие на трабекулярную сеть, улучшая отток ВГЖ, снижать эписклеральное венозное давление, а также опосредованно ингибировать синтез ВГЖ. Предварительные результаты клинических исследований ингибиторов ROCK и их комбинаций с аналогами простагландинов F2a демонстрируют хорошую гипотензивную эффективность и проходящие умеренные побочные эффекты в виде конъюнктивальной гиперемии. ☉

Литература

1. *Нестеров А.П.* Глаукома. М.: Медицина, 1995.
2. *Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др.* Клинико-эпидемиологическое исследование факторов риска развития и прогрессирования глаукомы // Российский офтальмологический журнал. 2013. Т. 6. № 3. С. 4–11.
3. *Золотарев А.В., Карлова Е.В., Николаева Г.А.* Роль трабекулярного аппарата в осуществлении увеосклерального оттока // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2006. Т. 7. № 2. С. 67–69.



4. Wang S.K., Chang R.T. An emerging treatment option for glaucoma: Rho kinase inhibitors // *Clin. Ophthalmol.* 2014. Vol. 8. P. 883–890.
5. Challa P., Arnold J.J. Rho-kinase inhibitors offer a new approach in the treatment of glaucoma // *Expert Opin Investig Drugs.* 2014. Vol. 23. № 1. P. 81–95.
6. Rao V.P., Epstein D.L. Rho GTPase/Rho Kinase Inhibition as a Novel Target for the Treatment of Glaucoma // *Biodrugs.* 2007. Vol. 21. № 3. P. 167–177.
7. Zhang M., Maddala R., Rao P.V. Novel molecular insights into RhoA GTPase-induced resistance to aqueous humor outflow through the trabecular meshwork // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2008. Vol. 295. № 5. P. 1057–1070.
8. Pattabiraman P.P., Lih F.B., Tomer K.B., Rao P.V. The role of calcium-independent phospholipase A2 γ in modulation of aqueous humor drainage and Ca $^{2+}$ sensitization of trabecular meshwork contraction // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2012. Vol. 302. № 7. P. C. 979–991.
9. Ramachandran C., Patil R.V., Sharif N.A., Srinivas S.P. Effect of elevated intracellular cAMP levels on actomyosin contraction in bovine trabecular meshwork cells // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011. Vol. 52. № 3. P. 1474–1485.
10. Inoue T., Pecen P., Maddala R., Skiba N.P. Characterization of cytoskeleton-enriched protein fraction of the trabecular meshwork and ciliary muscle cells // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010. Vol. 51. № 12. P. 6461–6471.
11. Ko M.K., Tan J.C. Contractile markers distinguish structures of the mouse aqueous drainage tract // *Mol. Vis.* 2013. Vol. 19. P. 2561–2570.
12. Shimizu Y., Thumkeo D., Keel J. et al. ROCK-I regulates closure of the eyelids and ventral body wall by inducing assembly of actomyosin bundles // *J. Cell. Biol.* 2005. Vol. 168. № 6. P. 941–953.
13. Nakajima E., Nakajima T., Minagawa Y. et al. Contribution of ROCK in contraction of trabecular meshwork: proposed mechanism for regulating aqueous outflow in monkey and human eyes // *J. Pharm. Sci.* 2005. Vol. 94. № 4. P. 701–708.
14. López-Riquelme N., Villalba C., Tormo C. et al. Endothelin-1 levels and biomarkers of oxidative stress in glaucoma patients // *Int. Ophthalmol.* 2014. [Epub ahead of print].
15. Dismuke W.M., Liang J., Overby D.R., Stamer W.D. Concentration-related effects of nitric oxide and endothelin-1 on human trabecular meshwork cell contractility // *Exp. Eye Res.* 2014. Vol. 120. P. 28–35.
16. Choritz L., Machert M., Thieme H. Correlation of endothelin-1 concentration in aqueous humor with intraocular pressure in primary open angle and pseudoexfoliation glaucoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012. Vol. 53. № 11. P. 7336–7342.
17. Павленко Т.А., Чеснокова Н.Б., Давыдова Х.Г. и др. Содержание эндотелина и плазминогена в слезной жидкости больных глаукомой и пролиферативной диабетической ретинопатией // *Вестник офтальмологии.* 2013. Т. 129. № 4. С. 20–23.
18. Paulavičiūtė-Baikštienė D., Baršauskaitė R., Janulevičienė I. New insights into pathophysiological mechanisms regulating conventional aqueous humor outflow // *Medicina (Kauņas).* 2013. Vol. 49. № 4. P. 165–169.
19. Stamer W.D., Braakman S.T., Zhou E.H. et al. Biomechanics of Schlemm's canal endothelium and intraocular pressure reduction // *Prog. Retin. Eye Res.* 2014 [Epub ahead of print].
20. Murphy K.C., Morgan J.T., Wood J.A. et al. The formation of cortical actin arrays in human trabecular meshwork cells in response to cytoskeletal disruption // *Exp. Cell Res.* 2014. Vol. 328. № 1. P. 164–171.
21. Fukiage C., Mizutani K., Kawamoto Y. et al. Involvement of phosphorylation of myosin phosphatase by ROCK in trabecular meshwork and ciliary muscle contraction // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001. Vol. 288. № 2. P. 296–300.
22. Tamm E.R. Functional morphology of the outflow pathways of aqueous humor and their changes in open angle glaucoma // *Ophthalmologie.* 2013. Vol. 110. № 11. P. 1026–1035.
23. Ramachandran C., Patil R.V., Combrink K. et al. Rho-Rho kinase pathway in the actomyosin contraction and cell-matrix adhesion in immortalized human trabecular meshwork cells // *Mol. Vis.* 2011. Vol. 17. P. 1877–1890.
24. Koga T., Koga T., Awai M. et al. Rho-associated protein kinase inhibitor, Y-27632, induces alterations in adhesion, contraction and motility in cultured human trabecular meshwork cells // *Exp. Eye Res.* 2006. Vol. 82. № 3. P. 362–370.
25. Wang J., Liu X., Zhong Y. Rho/Rho-associated kinase pathway in glaucoma (Review) // *Int. J. Oncol.* 2013. Vol. 43. № 5. P. 1357–1367.
26. Шмырева В.Ф., Зиангирова Г.Г., Мазурова Ю.В., Петров С.Ю. Клинико-морфологическая характеристика дренажной зоны склеры при глаукоме нормального внутриглазного давления // *Вестник офтальмологии.* 2007. Т. 123. № 6. С. 32–35.
27. Boureux A., Vignal E., Faure S., Fort P. Evolution of the Rho family of ras-like GTPases in eukaryotes // *Mol. Biol. Evol.* 2007. Vol. 24. № 1. P. 203–216.
28. Bustelo X.R., Sauzeau V., Berenjano I.M. GTP-binding proteins of the Rho/Rac family: regulation, effectors and functions in vivo // *Bioessays.* 2007. Vol. 29. № 4. P. 356–370.
29. Leung T., Manser E., Tan L., Lim L. A novel serine/threonine kinase binding the Ras-related RhoA GTPase which translocates the kinase to peripheral membranes // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270. № 49. P. 29051–29054.
30. Matsui T., Amano M., Yamamoto T. et al. Rho-associated kinase, a novel serine/threonine kinase, as a putative target for small GTP binding protein Rho // *EMBO J.* 1996. Vol. 15. № 9. P. 2208–2216.
31. Thieme H., Nuskovski M., Nass J.U. et al. Mediation of calcium-independent contraction in trabecular meshwork through protein kinase C and rho-A // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000. Vol. 41. № 13. P. 4240–4246.
32. Inoue T., Tanihara H. Rho-associated kinase inhibitors: a novel glaucoma therapy // *Prog. Retin. Eye Res.* 2013. № 37. P. 1–12.
33. 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. Vol. 42. № 1. P. 137–144.

34. Amano M., Fukata Y., Kaibuchi K. Regulation and function of Rho-associated kinase // *Exp. Cell Res.* 2000. Vol. 261. P. 44–51.
35. Riento K., Ridley A. ROCKs: multifunctional kinases in cell behaviour // *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.* 2003. Vol. 4. № 6. P. 446–456.
36. 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. Vol. 48. № 7. P. 3216–3222.
37. Tanihara H., Inatani M., Honjo M. *et al.* Intraocular pressure-lowering effects and safety of topical administration of a selective ROCK inhibitor, SNJ-1656, in healthy volunteers // *Arch. Ophthalmol.* 2008. Vol. 126. № 3. P. 309–315.
38. Chen J., Runyan S.A., Robinson M.R. Novel ocular antihypertensive compounds in clinical trials // *Clin. Ophthalmol.* 2011. № 5. P. 667–677.
39. Bain W.E. Variations in the Episcleral Venous Pressure in relation to Glaucoma // *Br. J. Ophthalmol.* 1954. Vol. 38. № 3. P. 129–135.
40. Zamora D.O., Kiel J.W. Episcleral venous pressure responses to topical nitroprusside and N-Nitro-L-arginine methyl ester // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010. Vol. 51. № 3. P. 1614–1620.
41. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А. и др. Исследование метаболизма тканей переднего отрезка глаза по уровню оксигенации гемоглобина в венозном русле при первичной открытоугольной глаукоме // *Глаукома.* 2008. № 3. С. 3–10.
42. Leading innovation in glaucoma. The next generation. Aerie Pharmaceuticals, Inc. Company Overview. 2014
43. Wang R.F., Williamson J.E., Kocczynski C., Serle J.B. Effect of 0.04% AR-13324, a ROCK, and norepinephrine transporter inhibitor, on aqueous humor dynamics in normotensive monkey eyes // *J. Glaucoma.* 2015. Vol. 24. № 1. P. 51–54.
44. Weiss M., Levy B., Kocczynski C., AR-13324-CS201 Study Group. Evaluation of AR-13324, a novel dual mechanism agent, in lowering of IOP in glaucoma and ocular hypertension // *ARVO Meeting Abstr. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013.
45. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Данилов С.С. Исследование суточных колебаний офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при монотерапии тимололом, латанопростом и травопростом // *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2010. Т. 11. № 4. С. 125–127.
46. Kocczynski C., Novack G.D., Swearingen D., van Haarlem T. Ocular hypotensive efficacy, safety and systemic absorption of AR-12286 ophthalmic solution in normal volunteers // *Br. J. Ophthalmol.* 2013. Vol. 97. № 5. P. 567–572.
47. Williams R.D., Novack G.D., van Haarlem T. *et al.* Ocular hypotensive effect of the Rho kinase inhibitor AR-12286 in patients with glaucoma and ocular hypertension // *Am. J. Ophthalmol.* 2011. Vol. 152. № 5. P. 834–841.
48. Isobe T., Mizuno K., Kaneko Y. *et al.* Effects of K-115, a rho-kinase inhibitor, on aqueous humor dynamics in rabbits // *Curr. Eye Res.* 2014. Vol. 39. № 8. P. 813–822.
49. Tanihara H., Inoue T., Yamamoto T. *et al.* Phase 2 randomized clinical study of a Rho kinase inhibitor, K-115, in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension // *Am. J. Ophthalmol.* 2013. Vol. 156. № 4. P. 731–736.
50. Yamamoto K., Maruyama K., Himori N. *et al.* The novel Rho kinase (ROCK) inhibitor K-115: a new candidate drug for neuroprotective treatment in glaucoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014. [Epub ahead of print].
51. Boland S., Defert O., Alen J. *et al.* 3-[2-(Aminomethyl)-5-[(pyridin-4-yl)carbamoyl]phenyl] benzoates as soft ROCK inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23. № 23. P. 6442–6446.
52. Van de Velde S., Van Bergen T., Sijnave D. *et al.* AMA0076, a novel, locally acting Rho kinase inhibitor, potently lowers intraocular pressure in New Zealand white rabbits with minimal hyperemia // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014. Vol. 55. № 2. P. 1006–1016.

Novel Anti-Hypertensive Drugs in Therapy of Glaucoma

S.Yu. Petrov, D.M. Safonova

Research Institute of Eye Diseases

Contact person: Sergey Yuryevich Petrov, post@glaucomajournal.ru

Here we review a novel class of anti-hypertensive drugs such as Rho-kinase inhibitors lowering ophthalmic tonus by directly acting on trabecular outflow. Aroleofactin-myosin system and contractile capacity of the eye drainage system in regulating resistance to the outflow of intraocular fluid as well as their impact on outflow of intraocular fluid and relaxation of trabecular meshwork triggered by selective Rho-kinase inhibitors directly on actin-myosin system are analyzed. Several Rho-kinase inhibitors passing clinical trials are outlined: Ropressa™ (Phase III, Aerie Pharmaceuticals, USA), Roclatan™, AR-12286 (Phase II, Aerie Pharmaceuticals, USA), K-115 (Phase III, Kowa Pharmaceutical, Japan), AMA0076 (Phase II, Amakem Therapeutics, Belgium). The mechanisms of action for Rho-kinase inhibitors such as relaxing effect on trabecular meshwork, lowering of episcleral venous pressure as well as indirectly inhibited production of intraocular fluid are described. Transient mild side effects related to these drugs such as conjunctival hyperemia are noted. In addition, a brief review on clinical studies done with laboratory animals and patients including those performed by comparing efficacy with prostaglandin analogues is presented.

Key words: glaucoma, anti-hypertensive drugs, Rho-kinase inhibitors, Ropressa