

УДК 617.7-007.681-085

Патогенетические механизмы гипотензивного действия α_2 -адреномиметиков

ЛЕБЕДЕВ О.И., д.м.н., заведующий кафедрой офтальмологии¹;

ЧЕТВЕРГОВА А.Е., врач-ординатор кафедры офтальмологии¹;

СУРОВ А.В., к.м.н., доцент кафедры офтальмологии¹;

ПЕЧКУРОВА Т.А., врач-ординатор²;

КАЛИЖНИКОВА Е.А., врач-ординатор².

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра офтальмологии, 644099, Российская Федерация, Омск, ул. Ленина, 12;

² БУЗ ОО «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева», 644024, Российская Федерация, Омск, ул. Лермонтова, 60.

Резюме

ЦЕЛЬ. Определить патогенетические механизмы гипотензивного действия α_2 -адреномиметиков на примере использования 0,2% раствора бримонидина у больных открытоугольной глаукомой.

МЕТОДЫ. Проведено обследование 88 больных в возрасте 69,1±7,25 года с начальной открытоугольной глаукомой со сроком заболевания менее 1 года. Больные были разделены на группы в зависимости от проводимой медикаментозной терапии: 1-я группа — 12 человек (24 глаза), которым проводились инстилляции 0,2% раствора бримонидина; 2-я группа — 76 человек (133 глаза) — была разделена на подгруппы. В 1-й подгруппе 36 человек (66 глаз) получали монотерапию 0,2% раствором бримонидина; во 2-й подгруппе у 18 больных (29 глаз) оценивали эффект бримонидина 0,2% на фоне терапии простагландинами; у 13 человек (20 глаз) 3-й подгруппы бримонидин 0,2% был добавлен к терапии тимололом 0,5%; в 4-й подгруппе 9 больным (18 глаз) бримонидин 0,2% был добавлен к терапии дорзоламидом 2%. Пациентам 1-й группы проводили исследование увеосклерального оттока с вычислением коэффициента легкости оттока по общему пути ($C_{\text{общ}}$), коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути ($C_{\text{увео}}$), минутного объема камерной влаги (F). У пациентов 2-й группы гипотензивный эффект оценивали с помощью динамической контурной тонометрии тонометром Pascal, SMT «Swiss Microtechnology AG».

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе 1 выявлено снижение истинного внутриглазного давления (P_o) до 17,5±4,01 мм рт.ст. ($p=0,04$) (на 28% от исходного уровня); увеличение $C_{\text{общ}}$ до 0,23±0,06 мм³/мин/мм рт.ст. ($p=0,01$) (на 35% от величины исходного оттока); увеличение $C_{\text{увео}}$ до

0,12±0,02 мм³/мин/мм рт.ст. ($p=0,01$) (на 71% от исходной величины); уменьшение F до 1,5±0,6 мм³/мин ($p=0,04$) (на 48% от исходного уровня). Непереносимость препарата в этой группе была только у одного пациента. Во 2-й группе через 3 месяца наблюдения P_o в 1-й подгруппе снизилось с 23,2±4,92 до 16,3±4,64 мм рт.ст. (на 29,7% от исходного уровня); во 2-й подгруппе с 23,4±3,84 до 18,2±4,83 мм рт.ст. ($p=0,04$) (на 22,2% от исходного уровня); в 3-й подгруппе с 23,3±3,19 до 17,2±4,53 мм рт.ст. (на 26,2% от исходного уровня); в 4-й подгруппе с 22,0±2,85 до 17,4±2,82 мм рт.ст. (на 21,9% от исходного уровня). По разным причинам (непереносимость препарата и недостаточный гипотензивный эффект) лечение 0,2% раствором бримонидина было отменено у 14 пациентов (15,9% от общего числа больных).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Патогенез гипотензивного эффекта α_2 -адреномиметиков заключается в усилении оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути и значимом снижении минутного объема камерной влаги. В условиях монотерапии 0,2% раствором бримонидина гипотензивная эффективность составила 24,6%, в случаях его назначения на фоне лечения другими препаратами отмечено дополнительное снижение внутриглазного давления на 21,1% от исходного уровня. Выявлено усиление гипотензивного эффекта 0,2% раствора бримонидина через три месяца применения по сравнению с одномесечным сроком терапии. У большинства пациентов 0,2% раствору бримонидина свойственна хорошая переносимость.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, увеосклеральный отток, внутриглазное давление, α_2 -адреномиметик.

Для контактов:

Лебедев Олег Иванович, e-mail: leo.55@mail.ru

ENGLISH

Pathogenic mechanisms of α_2 -adrenergic agonists' hypotensive action

LEBEDEV O.I., Med.Sc.D., Professor, Head of the Ophthalmology Department¹;

CHETVERGOVA A. E., Resident¹;

SUROV A.V., Med.Sc.D., Associate professor¹;

PECHKUROVA T.A., Resident²;

KALIZHNIKOVA E.A., Resident².

¹ Omsk State Medical University, Ophthalmology Department, 12 Lenin st., Omsk, Russian Federation, 644099;

² Vykhodtsev Eye Hospital, 60 Lermontov st., Omsk, Russian Federation, 644024.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To determine pathogenic mechanism of alfa-adrenergic agonists' hypotensive action by brimonidine 0.2% administration in patients with open-angle glaucoma.

METHODS: 88 patients (age 69.1±7.25) diagnosed with mild open-angle glaucoma and with disease history of less than 1 year were included in the study. Patients were divided into two groups according to their drug regimen. Group 1 consisted of 12 patients (24 eyes) with brimonidine 0.2% instillations. Group 2 consisted of 76 patients (133 eyes) and was further divided into four subgroups. The 1st subgroup included 36 patients (66 eyes) with brimonidine 0.2% monotherapy; the 2nd subgroup included 18 patients (29 eyes) with a combined treatment with brimonidine 0.2% and prostaglandin analogues; the 3rd subgroup included 13 patients (20 eyes) with brimonidine 0.2% added to timololum 0.5%; the 4th subgroup included 9 patients (18 eyes) with brimonidine 0.2% added to dorzolamidum 2%. Patients of Group 1 underwent uveoscleral outflow examination and had the following coefficients calculated: general outflow facility coefficient (C_{gen}), uveoscleral outflow facility coefficient (C_{uveo}), aqueous humor minute volume (F). Hypotensive regimen efficiency action in Group 2 was measured by means of dynamic contour tonometry (Pascal tonometer, «SMT Swiss Microtechnology AG»).

RESULTS: In Group 1 intraocular pressure (P_o) decreased to 17.5±4.01 mmHg ($p=0.04$) (by 28% from the initial level), C_{gen} increased up to 0.23±0.06 mm³/min/mmHg ($p=0.01$) (by 35% from the initial level), C_{uveo} increased up to

0.12±0.02 mm³/min/mmHg ($p=0.01$) (by 71% from the initial level), F decreased to 1.5±0.6 mm³/min ($p=0.04$) (by 48% from the initial level). Only one patient on the group had intolerance to the drug. In Group 2 after 3 months of follow-up P_o decreased from 23.2±4.92 to 16.3±4.64 mmHg in the 1st subgroup (by 29.7% from the initial level); from 23.4±3.84 to 18.2±4.83 mmHg ($p=0.04$) in the 2nd subgroup (by 22.2% from the initial level); from 23.3±3.19 to 17.2±4.53 mmHg in the 3rd subgroup (by 26.2% from the initial level); from 22.0±2.85 to 17.4±2.82 mmHg in the 4th subgroup (by 21.9% from the initial level). Brimonidine 0.2% was discontinued in 14 patients (15.9% of the total number of patients) due to various reasons (intolerance to the drug or insufficient hypotensive action).

CONCLUSION: Pathogenesis of α_2 -adrenergic agonists' hypotensive action involves aqueous humor outflow increase by uveoscleral pathway and significant aqueous humor minute volume reduction. Hypotensive efficiency with IOP decrease by 24.6% was revealed in case of brimonidine 0.2% monotherapy. Additional reduction of intraocular pressure by 21.1% from the initial level was revealed in case of brimonidine 0.2% prescription in combination with other drugs. A more prominent hypotensive effect was revealed after 3 months of treatment compared to a 1 month treatment course. In most cases patients showed a high tolerability to brimonidine 0.2%.

KEYWORDS: glaucoma, uveoscleral outflow, intraocular pressure, α_2 -adrenergic agonists.

Глаукома — одно из наиболее распространенных глазных заболеваний, которое может привести к серьезным необратимым изменениям и значительной потере зрения, вплоть до полной слепоты [1]. Наблюдается неуклонный и стабильный рост заболеваемости в различных демографических группах. В структуре инвалидности вследствие заболевания органа зрения глаукома занимает первое место [2]. Повышенное внутриглазное давление (ВГД) является главным риском

развития и прогрессирования заболевания [1, 3-5]. В ряде исследований было показано, что снижение и строгий контроль ВГД у пациентов может задержать или предотвратить дальнейшую потерю зрения, ассоциированную с глаукомой [6-9].

Эффективность хирургического лечения глаукомы ограничивается процессами репаративной регенерации зоны хирургического вмешательства [10, 11]. Медикаментозное лечение глаукомы направлено в основном на снижение ВГД [1, 2]. Механизм

действия антиглаукоматозных препаратов основан на снижении продукции и улучшении оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ). С патогенетической точки зрения назначение препаратов, улучшающих отток ВГЖ, более обосновано, так как случаи глаукомы, связанные с повышенной секрецией ВГЖ, редки, а нарушение ее оттока лежит в основе развития различных форм глаукомы [12].

Основной путь оттока ВГЖ — через шлеммов канал [12]. Меньшее количество ВГЖ оттекает по дополнительному увеосклеральному пути. ВГЖ проходит между волокнами цилиарной мышцы в супрацилиарное и супрахориоидальное пространство. В последующем жидкость оттекает по эмиссариям и прямо через склеру или всасывается в венозные отделы капилляров сосудистой оболочки [12, 13]. Последние исследования выявили лимфатические каналы в цилиарном теле, которые составляют увеолимфатический путь оттока. Также рассматриваются увеовортексный и витреоневральный пути оттока [13].

Увеосклеральный путь оттока у человека остается не до конца изученным. Его клиническому исследованию посвящены работы профессора Н.В. Косых, который впервые разработал и внедрил в клиническую практику способ определения величины коэффициента легкости оттока ВГЖ по увеосклеральному пути. Его методика заключается в блокаде дренажной системы глаза при помощи жесткого фторопластового перилимбального вакуумного компрессионного кольца (ПВКК) (изготовлено методом точения) с одновременным проведением электронной офтальмотонографии. В условиях давления ребер ПВКК на эписклеральные вены возникает функциональный блок дренажной системы и отток осуществляется в обход трабекулярного пути. Проводимая в таких условиях тонография показывает коэффициент легкости оттока ВГЖ по увеосклеральному пути ($C_{увео}$). В ходе исследования рассчитывалась величина увеосклерального коэффициента ($K_{увео}$), представляющего собой частное от деления $C_{увео}$ на $C_{общ}$. Этот показатель характеризует долю увеосклерального оттока в общем оттоке [14]. В дальнейшем ПВКК было существенно усовершенствовано и модифицировано в присоску, которая изготавливалась из медицинской резины методом отлива в пресс-форме, с подвижной наружной стенкой и меняющей угол наклона относительно поверхности глазного яблока, что позволяло адаптировать устройство к глазам различных размеров, а также было предложено для создания вакуума использовать разрежение, получаемое при оттягивании поршня обычного медицинского шприца [15]. Г.М. Столяров [15] посредством математического моделирования обосновал расчет объема откачки воздуха из шприца, который позволяет получить нужное для блокады передних путей оттока давление в системе.

Е.В. Карловой, А.В. Золотаревым было предложено использование в качестве ПВКК серийно выпускаемого вакуумного устройства Patient Interface Clip производства «Technolas TM Perfect Vision». Устройство представляет собой вакуумное силиконовое кольцо, подключаемое к системе создания вакуума с помощью силиконовой трубки. Ходом поршня шприца можно регулировать силу давления ребер устройства на глазное яблоко в проекции эписклеральных вен. В этих условиях, т. е. при заблокированной дренажной системе глаза, проводится тонография [16, 17].

Описанная методика позволяет помимо оценки величины увеосклерального оттока также изучать влияние на этот путь оттока различных препаратов.

Существующие на настоящий момент препараты, улучшающие отток ВГЖ, в большинстве своем влияют на увеосклеральный отток [18]. Наиболее эффективными и часто используемыми в качестве стартовой монотерапии препаратами на сегодняшний день являются простагландины [19, 20]. На увеосклеральный отток могут влиять и лекарственные средства других фармакологических групп, в частности адреномиметики. Наиболее широкое применение получил представитель данной группы препаратов — селективный α_2 -адреномиметик бримонидин. В основу представления о клиническом воздействии бримонидина на увеосклеральный отток легла работа Toris et al., которые показали, что у пациентов с офтальмогипертензией, получавших бримонидин в течение 8 дней, препарат усиливал увеосклеральный отток до 5 раз. При последующих попытках получить активацию увеосклерального оттока у здоровых добровольцев были получены несколько иные результаты. При закапывании бримонидина в течение суток ВГД снижалось в основном за счет уменьшения продукции водянистой влаги, однако было получено несоответствие тонометрических данных на 1-2 мм рт.ст., которое могло быть объяснено как активацией увеосклерального оттока, так и погрешностью измерения. Считается, что действие бримонидина основано на стимуляции α_2 -адренорецепторов определенного подтипа, представленных в цилиарном теле. Имеет значение также концентрация данных рецепторов, т. к. достоверно установлено, что в глазах с повышенным ВГД концентрация катехоламинергических нервных волокон на единицу площади меньше, чем в нормотонических [19]. Активация α_2 -рецепторов вызывает вазоконстрикцию в цилиарном теле, вследствие чего уменьшается его объем, что ведет к снижению скорости кровотока и выработки водянистой влаги [13, 21, 22]. После этого в течение нескольких дней происходит адаптация тканей к сниженному количеству кислорода и питательных веществ, сосудосуживающее действие постепенно ослабевает и кровоток приходит в норму [13, 22, 23]. Дальнейшее сохранение гипотензивного эффекта селективных

α_2 -адреномиметиков обеспечивается за счет улучшения оттока водянистой влаги по увеосклеральному пути, которое обеспечивается воздействием препарата на тонус цилиарной мышцы, что приводит к изменению ее конфигурации за счет расслабления значительной части мышцы. Такой механизм подобен естественному расширению пространств между волокнами цилиарной мышцы при ее расслаблении [19, 21-24]. Механизм воздействия бримонидина на увеосклеральный отток отличается от механизма действия простагландинов тем, что препарат не обладает значимым действием на систему матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов. По данным Burke, α_2 -адренергические агонисты стимулируют синтез простагландинов в тканях глаза *in vitro* и высвобождение простагландинов в переднюю камеру *in vivo*, и именно эндогенные простагландины вызывают увеличение оттока по увеосклеральному пути [19]. Косвенным подтверждением тому служит нивелирование гипотензивного эффекта агонистов α_2 -адренорецепторов на фоне системной противовоспалительной терапии ингибиторами циклооксигеназы. Другим механизмом, способным объяснить улучшение увеосклерального оттока, представляется воздействие селективных альфа-адреномиметиков на имидазолиновые рецепторы в цилиарном теле [22].

По данным некоторых авторов, бримонидин в высоких концентрациях (бримонидин 0,2%) обладает более выраженной гипотензивной активностью в сравнении с более низкими концентрациями (бримонидин 0,15%) [25].

В дополнение к возможности бримонидина снижать ВГД, он также обладает нейропротективным эффектом, который не зависит от снижения офтальмотонуса [13, 20, 22]. Последние исследования подтвердили, что бримонидин может обеспечивать выживаемость поврежденных ретинальных ганглиозных нервных клеток путем активации α_2 -адренорецепторов в сетчатке и зрительном нерве [26, 27]. Механизм нейропротективного действия бримонидина не до конца понятен, существует несколько гипотез. На основе исследования моделей *in vitro* и *in vivo* было доказано, что нейропротекторный эффект агонистов α_2 -адренорецепторов достигается через функциональную модуляцию NMDA-рецепторов и Са-каналов сетчатки. Ряд ученых объясняет этим показанную в эксперименте способность бримонидина сохранять ретроградный и антероградный транспорт в ганглиозных клетках сетчатки в условиях острой ишемии. Бримонидин, воздействуя на α_2 -адренорецепторы, предотвращает избыточный выброс и повышает резорбцию глутамата, ингибируя его эксайтотоксичность [13, 22, 28]. Кроме того, нейропротекторный эффект бримонидина может быть вызван активацией нейротрофических факторов [13, 27]. При острой ишемии сетчатки он стимулирует выработку основного

фактора роста фибробластов, антиапоптозных белков bcl-2 и bcl-x1, а также активирует сигнальные пути PI3K/АКТ и ERK, задействованные в регуляции пролиферации, роста и выживания клеток [22].

Существуют данные, согласно которым многие антиглаукомные препараты индуцируют конъюнктивальный и субконъюнктивальный фиброз. В результате проведенных исследований было обнаружено, что бримонидин снижает индуцированный фактором роста синтез экстрацеллюлярного матрикса фибробластами. Это позволяет предположить, что местное применение бримонидина может быть полезным для уменьшения фиброза, вызванного длительным использованием местных антиглаукомных препаратов [27].

Являясь представителем третьего поколения α_2 -адреномиметиков, бримонидин обладает более высокой селективностью к α_2 -рецепторам, нежели к α_1 -адренорецепторам. Это дает ему определенные преимущества перед препаратами предыдущих поколений, уменьшая риск системных побочных эффектов, таких как системная гипотензия, брадикардия, седация, а также снижая частоту возникновения связанных с действием на α_1 -адренорецепторы глазных побочных эффектов: побледнение конъюнктивы, мидриаз, ретракция века [29]. Для лучшей переносимости в качестве вспомогательных компонентов в препаратах бримонидина используют различные полимеры, такие как поливиниловый спирт, который обеспечивает дополнительное увлажнение, а также бензалкония хлорид в минимальной среди гипотензивных препаратов концентрации 0,005%, что в совокупности позволяет свести к минимуму негативное воздействие консерванта на клетки глазной поверхности. Высокая селективность по отношению к α_2 -адренергическим рецепторам и нейропротективная активность делает бримонидин значимым терапевтическим агентом в лечении глаукомы и важным дополнением к классу антиглаукоматозных препаратов, непротивопоказанных у пациентов с легочными и сердечными заболеваниями [30, 31]. Вместе с тем клинические данные о влиянии α_2 -адреномиметиков на пути оттока у больных открытоугольной глаукомой практически отсутствуют, за исключением единичных работ Е.В. Карловой и А.В. Золотарева [19].

Цель работы — определить патогенетические механизмы гипотензивного действия α_2 -адреномиметиков на примере использования 0,2% раствора бримонидина у больных открытоугольной глаукомой.

Материалы и методы

В работе анализируются результаты применения 0,2% раствора бримонидина у 88 больных начальной открытоугольной глаукомой со стажем глаукомы

менее 1 года как с впервые выявленным заболеванием, так и получавших ранее медикаментозное лечение препаратами других фармакологических групп. Среди них было 59 женщин и 29 мужчин. Средний возраст составил $69,1 \pm 7,25$ года. Все пациенты были разделены на несколько групп. В группе 1 — 12 человек (24 глаза) с впервые выставленным диагнозом открытоугольная начальная глаукома, которым проведено исследование увеосклерального оттока на фоне двукратного закапывания 0,2% раствора бримонидина (Люксфен, «Bausch&Lomb»); в группе 2 — 76 человек (133 глаза) с начальной стадией открытоугольной глаукомы, у которых оценивался гипотензивный эффект применения 0,2% раствора бримонидина (Люксфен, «Bausch&Lomb») с помощью динамической контурной тонометрии тонометром Pascal, SMT «Swiss Microtechnology AG». В группе 2 было выделено несколько подгрупп. Подгруппа 1 — 36 пациентов (66 глаз) с впервые установленной открытоугольной глаукомой начальной стадии, которые получали 0,2% раствор бримонидина в монотерапии (это был первый гипотензивный препарат, назначенный каждому конкретному пациенту). Подгруппа 2 — 18 больных (29 глаз), которым 0,2% раствор бримонидина был добавлен в качестве второго препарата на фоне инстилляций различных простагландинов (латанопрост 0,005%, тафлупрост 0,0015%, травопрост 0,004%), но с которыми компенсации ВГД не наблюдалось. Подгруппа 3 — 13 человек (20 глаз), которым 0,2% раствор бримонидина был добавлен в качестве второго препарата пациентам, получавшим препараты 0,5% тимолола также без компенсации ВГД. Подгруппа 4 — 9 человек (18 глаз) — 0,2% раствор бримонидина добавлен в качестве второго препарата при неэффективном использовании 2% раствора дорзоламида.

При исследовании увеосклерального оттока мы применили (по устному предложению Карловой Е.В., Золотарева А.В.) в качестве ПВКК интерфейс (Patient Interface Clip, «Technolas TM Perfect Vision») фемтосекундной лазерной установки FEMTEC Laser System (Германия), параметры которого существенно отличаются от характеристик ПВКК Г.М. Столярова (рис. 1).

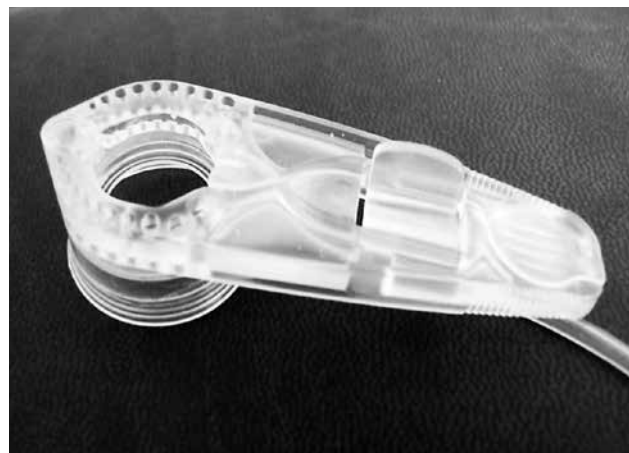


Рис. 1. Интерфейс фемтосекундной лазерной установки FEMTEC Laser System (Германия), используемый в качестве ПВКК для исследования увеосклерального оттока в клинике

Интерфейс представляет собой вакуумное силиконовое кольцо, подключаемое к системе создания вакуума с помощью силиконовой трубки (рис. 2).

Таким образом, создается изолированная герметичная система «интерфейс – переходник – шприц». Ходом поршня шприца можно регулировать силу давления ребер интерфейса на глазное яблоко в проекции эписклеральных вен.

Поскольку для прекращения тока ВГЖ по основному пути необходимо создать критическое давление в области эписклеральных вен (75 мм рт.ст.) путем создания определенного объема откачки воздуха из вакуумной камеры, то математический алгоритм расчета этого объема, предложенный И.В. Тихомировым с соавт. (2016) [32], был скорректирован в соответствии с параметрами используемого нами интерфейса и внешних условий. Характеристики вакуумного устройства (Patient Interface Clip, «Technolas TM Perfect Vision») фемтосекундной лазерной установки FEMTEC Laser System (Германия) следующие: радиус, толщина и высота большого кольца соответственно 10,8; 0,5; 5,5 мм; малого кольца — 7,7; 0,5; 2,5 мм; объем вакуумной камеры — 0,45 мл; объем соединительных частей — 2,0 мл.

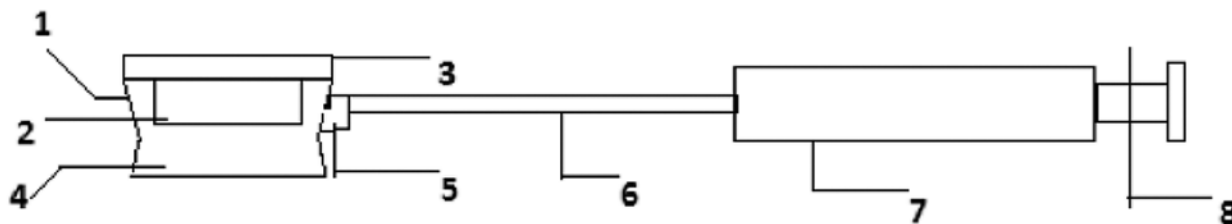


Рис. 2. Схема Patient Interface Clip, «Technolas TM Perfect Vision»: 1 — наружная стенка вакуумной камеры; 2 — внутренняя стенка вакуумной камеры; 3 — гаптическая часть интерфейса для размещения на поверхности глазного яблока; 4 — вакуумная камера; 5 — выступ; 6 — переходник; 7 — шприц; 8 — игла для закрепления поршня шприца в необходимом положении

Согласно расчетам, блокада основного пути оттока ВГЖ происходит уже при величине хода поршня 10-миллилитрового медицинского шприца, равной 0,71 мл.

В этих условиях, т.е. при блокированной дренажной системе глаза, проводили электронную тонографию на тонографе GlauTest 60.

Для исследования пациента укладывали на кушетку лицом вверх и производили инстилляционную анестезию 0,4% раствором оксибупрокаина гидрохлорида. На высоте одного метра от глаз пациента размещали фиксационную метку, на которую обследуемый смотрел на протяжении всей процедуры. Интерфейс размещали на поверхности глазного яблока строго концентрично лимбу. На роговицу капали дистиллированную воду и устанавливали датчик тонографа.

Сначала проводили стандартную тонографию по Гранту в течение 4-х минут, а затем подключали вакуум. Исследование длилось 4 минуты. По истечении этого времени вакуум отключали и еще несколько секунд продолжали запись. При извлечении интерфейса из глазной щели оценивали выраженность странгуляционной борозды по наружной окружности лимба, оставшейся от давления ребер цилиндра. После исследования проводили гониоскопию для получения феномена ретроградного тока крови в шлеммов канал.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартного пакета программ статистического анализа Statistica 10 Enterprise.

Результаты и обсуждение

В группе 1 из 12 человек (24 глаза) с впервые выставленным диагнозом открытоугольная начальная глаукома, которым проведено исследование увеосклерального оттока на фоне двукратного закапывания 0,2% раствора бримонидина в течение 1 месяца, получены следующие результаты. Истинное ВГД (P_0) до назначения препарата было $24,3 \pm 3,45$ мм рт.ст., $C_{\text{общ}}$ составил $0,17 \pm 0,05$ мм³/мин/мм рт.ст., $C_{\text{увео}}$ — $0,07 \pm 0,01$ мм³/мин/мм рт.ст., F (минутный объем камерной влаги) имел значение $2,9 \pm 0,8$ мм³/мин. Через 1 месяц ВГД существенно снизилось до $17,5 \pm 4,01$ мм рт.ст. ($p=0,04$), снижение составило 28% от исходного значения; $C_{\text{общ}}$ увеличился до $0,23 \pm 0,06$ мм³/мин/мм рт.ст. ($p=0,01$), прирост составил 35% от исходного оттока; $C_{\text{увео}}$ увеличился до $0,12 \pm 0,02$ мм³/мин/мм рт.ст. ($p=0,01$), что соответствует 71% усилению оттока по увеосклеральному пути; минутный объем камерной влаги уменьшился до $1,5 \pm 0,6$ мм³/мин ($p=0,04$), что соответствует снижению данного показателя на 48% от исходного уровня. Непереносимость препарата в этой группе была только у одного пациента в виде головокружения и неприятных ощущений в глазах при закапывании.

В подгруппе 1 второй группы (36 больных), где пациенты с начальной открытоугольной глаукомой были на монотерапии 0,2% раствором бримонидина, лечение плохо переносили четверо больных, которые отмечали повышение артериального давления (АД), периодическую боль в сердце, аритмию, головокружение, головную боль, неприятные ощущения, жжение в глазах. В подгруппе 2 второй группы (18 больных), где 0,2% бримонидин был добавлен в качестве второго препарата пациентам, получавшим простагландины, плохо переносила препарат только одна пациентка, у которой отмечались головокружение и понижение АД. В подгруппе 3 на фоне применяемых β -блокаторов (0,5% тимолол) (13 больных) после добавления к лечению 0,2% раствора бримонидина у одной пациентки отмечена плохая переносимость препарата в виде сонливости. В подгруппе 4, где 0,2% бримонидин был назначен 9 больным на фоне применения 2% дорзоламида, у 2-х пациенток отмечалась плохая переносимость препарата в виде сухости глаз, тахикардии, снижения АД. Кроме того, у 3-х пациентов в группе (подгруппа 1 второй группы) монотерапии 0,2% раствором бримонидина препарат был отменен из-за недостаточного гипотензивного эффекта и заменен на простагландины. В подгруппе 2 второй группы (добавление 0,2% раствора бримонидина на фоне использования простагландинов) одна пациентка была направлена на хирургическое лечение, один пациент — на лазерное лечение. Таким образом, по разным причинам (непереносимость препарата и недостаточный гипотензивный эффект) лечение 0,2% раствором бримонидина было отменено у 14 пациентов, что составляет 15,9% от общего числа больных.

Оценка гипотензивного эффекта 0,2% раствора бримонидина проводилась через 1 и 3 месяца после назначения препарата. В группе монотерапии (подгруппа 1 второй группы) P_0 до лечения составило $23,2 \pm 4,92$ мм рт.ст., а через 1 месяц терапии — $17,5 \pm 4,90$ мм рт.ст. ($p=0,01$), что соответствует снижению на 24,6%. Через 3 месяца ВГД в этой группе было уже $16,3 \pm 4,64$ мм рт.ст., что соответствует снижению на 29,7% от исходного уровня. В группе, где 0,2% раствор бримонидина был добавлен в качестве второго препарата пациентам, получавшим простагландины, P_0 до лечения было $23,4 \pm 3,84$ мм рт.ст., после применения в течение 1 месяца — $18,2 \pm 4,83$ мм рт.ст. ($p=0,04$), что соответствует снижению на 22,2%. Через 3 месяца после назначения терапии величина снижения ВГД значимо не изменилась. В группе, где 0,2% раствор бримонидина был добавлен в качестве второго препарата пациентам, получавшим β -блокаторы (0,5% тимолол), P_0 до лечения было $23,3 \pm 3,19$ мм рт.ст., после применения в течение 1 месяца — $18,8 \pm 2,80$ мм рт.ст. ($p=0,04$), что соответствует снижению на 19,3%. Через 3 месяца

применения препарата ВГД в этой группе было уже $17,2 \pm 4,53$ мм рт.ст., что соответствует снижению офтальмотонуса на 26,2% от исходного уровня. В подгруппе 4 второй группы, где 0,25% раствор бримонидина был добавлен в качестве второго препарата пациентам, получавшим 2% дорзопт, P_0 до лечения было $22,0 \pm 2,85$ мм рт.ст., после применения в течение 1 месяца — $17,4 \pm 2,82$ мм рт.ст., что соответствует снижению на 21,9%. Через 3 месяца после назначения терапии величина снижения ВГД в данной группе пациентов значимо не изменилась.

Заключение

В патогенезе гипотензивного эффекта α_2 -адреномиметиков (на примере 0,2% раствора бримонидина) существенная роль принадлежит усилению оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути и значимому снижению минутного объема камерной влаги. Переносимость 0,2% раствора бримонидина составляет 89,8%, у 10,2% больных потребовалось назначение препарата из другой фармакологической группы. В условиях монотерапии 0,2% раствором бримонидина гипотензивная эффективность составила 24,6%, однако в случаях, когда требуется назначение второго препарата (на фоне лечения простагландинами, β -блокаторами, ингибиторами карбоангидразы), α_2 -адреномиметики могут дополнительно снижать ВГД, по нашим данным, на 21,1% от исходного уровня. Интересен факт усиления гипотензивного эффекта 0,2% раствора бримонидина через 3 месяца применения по сравнению с одномесячным сроком терапии (ВГД снизилось на 27,95% по сравнению с исходными значениями).

Литература/References

1. Глаукома. Национальное руководство. Под ред. Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 824 с. [Glaucoma. Natsional'noe rukovodstvo [Glaucoma. National guidance]. Ed. by E.A. Egorov. Moscow, GEOTAR Media Publ., 2013; 824 p. (In Russ.)].
2. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. 3-е изд. Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 456 с. [Natsional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyushchikh vrachei. 3-e izd. [Glaucoma for medical practitioners: national guidance. 3rd ed]. Ed. by E.A. Egorov, Yu.S. Astakhov, V.P. Eriчев / Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015; 456 p. (In Russ.)].
3. McMonnies C.W. Intraocular pressure spikes in keratectasia, axial myopia, and glaucoma. *Optom Vis Sci* 2008; 85: 1018-1026. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181890e91.
4. Grant W.M. Experimental aqueous perfusion in enucleated human eyes. *Arch Ophthalmol* 1963; 69: 783-801. doi: 10.1001/archophth.1963.00960040789022.
5. Coleman A.L., Miglior S. Risk factors for glaucoma onset and progression. *Surv Ophthalmol* 2008; 53(6):S3-S10. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.006.
6. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1268-1279. doi: 10.1001/archophth.120.10.1268.
7. Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B., Dong L., Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007; 114: 1965-1972. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.016.
8. 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: 714-720. doi: 10.1001/archophth.120.6.714.
9. 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: 701-713. doi: 10.1001/archophth.120.6.701.
10. Лебедев О.И. Регуляция репаративных процессов при антиглаукоматозной хирургии с помощью коллализина. *Вестник офтальмологии* 1989; 3:4-6. [Lebedev O.I. Regulation of reparative processes at antiglaucomatous surgery using collalysin. *Vestn Oftalmol* 1989; 3:4-6. (In Russ.)].
11. Лебедев О.И., Яворский А.Е., Столяров Г.М., Молчанова Е.В., Ковалевский В.В. Профилактика избыточного рубцевания при непроникающей глубокой склерэктомии. *Национальный журнал глаукома* 2011; 1:32-36. [Lebedev O.I., Yavorskiy A.E., Stolyarov G.M., Molchanova E.V., Kovalevskiy V.V. Prevention of excessive scarring in nonpenetrating deep sclerectomy. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2011; 1:32-36. (In Russ.)].
12. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина, 1995; 256 с. [Nesterov A.P. Glaucoma [Glaucoma]. Moscow, Meditsina Publ., 1995; 256 p. (In Russ.)].
13. Schmidl D., Schmetterer L., Garhöfer G., Popa-Cherecheanu A. Pharmacotherapy of Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015; 31(2):63-77. doi: 10.1089/jop.2014.0067.
14. Косых Н.В., Соколова Т.Ф. Иммунологическое состояние организма и увеосклеральный отток внутриглазной жидкости при глаукоме. *Офтальмологический журнал* 1982; 1:28-31. [Kosykh N.V., Sokolova T.F. Immunological status of the organism and uveoscleral outflow of intraocular fluid in glaucoma. *Ophthalmological J* 1982; 1:28-31. (In Russ.)].
15. Лебедев О.И., Столяров Г.М., Золотарев А.В., Карлова Е.В. Метод количественной клинической оценки увеосклерального пути оттока у человека. *Практическая медицина* 2012; 4-1(59):215-217. [Lebedev O.I., Stolyarov G.M., Zolotarev A.V., Karlova E.V. A method of quantitative clinical measurement of uveoscleral outflow in human. *Practical medicine* 2012; 4-1(59): 215-217. (In Russ.)].
16. Карлова Е.В. Возможность использования динамической контурной тонометрии для исследования увеосклерального оттока у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник ОГУ* 2013; 4(153):123-126. [Karlova E.V. Using of dynamic contour tonometry in uveoscleral outflow measurements in glaucoma patients. *Vestnic OGU* 2013; 4(153):123-126. (In Russ.)].
17. Карлова Е.В. Хирургическая активация увеосклерального оттока в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмохирургия* 2014; 2:52-56. [Karlova E.V. Surgical activation os uveoscleral outflow in treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmosurgery* 2014; 2:52-56. (In Russ.)].
18. World Glaucoma Association. Consensus Meeting. R.N. Weinreb, J. Liebmann. Medical Treatment of Glaucoma: The 7th Consensus Report of the World Glaucoma Association. Amsterdam: Kugler Publications, 2010.
19. Золотарев А.В., Карлова Е.В., Лебедев О.И., Столяров Г.М. Медикаментозная активация увеосклерального оттока внутриглазной жидкости при глаукоме: патогенетические аспекты. *Вестник офтальмологии* 2013; 129(4):83-87. [Zolotarev A.V., Karlova E.V., Lebedev O.I., Stolyarov G.M. Medication assisted activation of uveoscleral outflow of intraocular fluid in glaucoma: pathogenic aspects. *Vestn Oftalmol* 2013; 129(4):83-87. (In Russ.)].
20. Cantor L.B. Brimonidine in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2006; 2(4):337-346. doi: 10.2147/tcrm.2006.2.4.337.

21. Toris C.B., Camras C.B., Yablonski M.E. Acute versus chronic effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol* 1999; 128(1):8-14. doi: 10.1016/s0002-9394(99)00076-8.
22. Дугина А.Е. Селективные агонисты альфа2-адренорецепторов в лечении глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2014; 3:95-100. [Dugina A.E. Selective of alfa2-adrenoceptor agonists in glaucoma treatment. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma* 2014; 3:95-100. (In Russ.)].
23. Fan S., Agrawal A., Gulati V., Neely D.G., Toris C.B. Daytime and nighttime effects of Brimonidine on IOP and aqueous humor dynamics in participants with ocular hypertension. *J Glaucoma* 2014; 23(5):276-281. doi: 10.1097/jg.0000000000000051.
24. Toris C.B. Effects of Brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(12):1514. doi: 10.1001/archophth.1995.01100120044006.
25. Kim C.Y., Hong S., Song G.J. Brimonidine 0.2% versus brimonidine Purite 0.15% in Asian ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007; 23:481-486. doi: 10.1089/jop.2007.0042
26. Chang J.N., Spada L.P., Blanda W.M., Orilla W.C., Bruke J.A., Hughes P.M. Alpha-2-agonist polymeric drug delivery systems. *US Patent Application* 20060233860, 2006.
27. Hong S., Han S-H, Kim C.Y., Kim K.Y., Song Y.K., Seong G.J. Brimonidine reduces TGF-beta-induced extracellular matrix synthesis in human Tenon's fibroblasts. *BMC Ophthalmol* 2015; 15:54. doi: 10.1186/s12886-015-0045-8.
28. 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(1):4. doi: 10.1186/1750-1326-6-4.
29. Galanopoulos A., Goldberg I. Clinical efficacy and neuroprotective effects of brimonidine in the management of glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol* 2009; 3:117-122. doi: 10.2147/ophth.s3270.
30. Kitaoka Y., Kojima K., Munemasa Y., Sase K., Graefes H.T. Axonal protection by brimonidine with modulation of p62 expression in TNF-induced optic nerve degeneration. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253(8): 1291-1296. doi: 10.1007/s00417-015-3005-3.
31. Bhagav P., Upadhyay H., Chandran S. Brimonidine tartrate-eudragit long-acting nanoparticles: formulation, optimization, in vitro and in vivo evaluation. *AAPS Pharm Sci Tech* 2011; 12(4):1087-1101. doi: 10.1208/s12249-011-9675-1.
32. Столяров Г.М., Тихомирова Н.В., Тихомиров И.В. Метод количественной оценки увеосклерального оттока для оптимизации лечения глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2016; 3:10-15. [Stoliarov G.M., Tikhomirova N.V., Tikhomirov I.V. Quantitative evaluation of uveoscleral outflow for optimization of glaucoma treatment. *Vestn Oftalmol* 2016; 3:10-15. (In Russ.)].

Поступила 03.04.2017



**КАПСУЛОТОМИЯ
ИРИДОТОМИЯ
СЕЛЕКТИВНАЯ ТРАБЕКУЛОПЛАСТИКА**

- Сверхточная высококачественная оптика
- Улучшенная технология Crystal-Q лазерного резонатора
- Интеграция с щелевой лампой с 5-ступенчатым увеличением
- Смещение фокуса лазерного луча ± 500 мкм
- Возможность комбинирования с фотокоагулятором
- Инновационная модульная конструкция

**Лазерная система
LightLas SeLecTor Deux**

**YAG/SLT – ДВОЙНОЙ УДАР
ПО ГЛАУКОМЕ**

Stormoff®

Тел.: (495) 780-0792, 780-7691, 956-0557
www.stormoff.com; optik@stormoff.com



LIGHTMED USA
Enlightening Vision