

УДК 617.7-007.681-085

СЕЛЕКТИВНЫЕ АГОНИСТЫ α_2 -АДРЕНорецепторов В ЛЕЧЕНИИ ГЛАУКОМЫ

Дугина А.Е., к.м.н., врач-офтальмолог.

Центр микрохирургии глаза Дорожной клинической больницы им. Н.А. Семашко,
109386, Российская Федерация, Москва, ул. Ставропольская, д. 23, корп. 1.

Автор не получал финансирования при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

В обзоре рассматриваются ключевые фармакотерапевтические характеристики селективных агонистов адренорецепторов, включая аффинность к адренорецепторам, гипотензивный механизм и возможные способы нейропротекторного действия.

Также приведено сравнение профилей эффективности и безопасности бримонидина и других антиглаукомных препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: селективные агонисты адренорецепторов, глаукома, нейропротекция, бримонидин.

ENGLISH

SELECTIVE OF α_2 -ADRENOCEPTOR AGONISTS IN GLAUCOMA TREATMENT

DUGINA ALEVTINA, Ph.D., Ophthalmologist.

The Eye Microsurgery Center in N.A. Semashko clinical hospital of Russian Railways,
23 Sevastopolskaya st., Moscow, Russian Federation, 109386.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

The review focuses on key pharmacotherapeutic characteristics of selective adrenoceptor agonists, including their receptor selectivity, IOP-lowering mechanism of action and potential neuroprotective activities. As well, comparison of

efficacy and safety profiles of brimonidine and other anti-glaucoma drugs is made.

KEY WORDS: selective adrenoceptor agonist, glaucoma, neuroprotection, brimonidine.

Медико-социальная проблема глаукомы обусловлена тем, что эта медленно, исподволь ведущая к необратимой слепоте группа заболеваний на сегодняшний день радикально не излечима. Ни одна манипуляция, хирургическое вмешательство или медикаментозный препарат не позволяют с облегчением сказать пациенту: «болезни больше нет». И, поскольку терапия фактически пожизненная, выбор той или иной схемы лечения должен быть обусловлен, в первую очередь, такими факторами, как форма заболевания, возраст и соматический статус пациента,

характер и эффективность предшествующей терапии (в том числе антиглаукомные операции в анамнезе). Именно поэтому подразделение на препараты первого и второго выбора достаточно условно, ведь взвешиваемый индивидуальный подход к каждому пациенту не терпит шаблонизма.

В консервативной терапии глауком предпочтение отдается местным способам введения (инстилляция в конъюнктивальный мешок), поскольку это позволяет существенно снизить дозировку препаратов, а также свести к минимуму их системные действия. Применяемые гипотензивные медикаменты

Для контактов:

Дугина Алевтина Евгеньевна, e-mail: dalevtina@yandex.ru

воздействуют на офталмотонус путем снижения продукции водянистой влаги и/или улучшения ее оттока.

В настоящее время офтальмолог располагает пятью основными классами местных гипотензивных средств: аналоги простагландинов, β -адреноблокаторы, ингибиторы карбоангидразы, холиномиметики и симпатомиметики. По мере получения новых знаний о фармакодинамике препаратов и физиологии органа зрения каждая из этих групп то выходила на первый план, то становилась резервной.

Одной из групп, переживающих свой второй рассвет в терапии глаукомы, являются агонисты адренорецепторов (симпатомиметики). В зависимости от типа рецепторов, с которыми лекарственный препарат вступает во взаимодействие, агонисты адренорецепторов делят на неселективные и селективные. Неселективные симпатомиметики, стимулируя $\alpha_{1,2}$ - и $\beta_{1,2}$ -адренорецепторы, снижают офталмотонус путем уменьшения продукции водянистой влаги, улучшения ее оттока и снижения давления в эписклеральных венах. Однако в связи с весьма обширным спектром серьезных системных побочных эффектов неселективных симпатомиметиков из офтальмологической практики их почти полностью вытеснили селективные агонисты α_2 -адренорецепторов. На особенностях последних нам бы и хотелось остановиться в данной статье.

На сегодняшний день доступны три препарата, избирательно стимулирующие α_2 -адренорецепторы — клонидина гидрохлорид, апраклонидина гидрохлорид и бримонидина тартрат; их основные отличия — выраженность системных побочных эффектов и степень селективности к адренорецепторам.

Наиболее селективным из перечисленных препаратов является бримонидин, характеризующийся в 1000 раз большей аффинностью к α_2 -адренорецепторам по сравнению с α_1 -адренорецепторами. Столь высокая селективность позволяет свести к минимуму его влияние на сердечно-сосудистую и респираторную системы. Кроме того, в отличие от аналогов бримонидин не вызывает мириаза.

Все селективные агонисты α_2 -адренорецепторов позволяют быстро (через 1-2 часа после инстилляций) снизить офталмотонус как в здоровом, так и в страдающем глаукомой глазу; в дальнейшем на фоне регулярных инстилляций также сохраняется стойкий гипотензивный эффект. Какие же механизмы обеспечивают эффективность препаратов?

Большинство исследователей полагают, что первоначальное резкое снижение внутриглазного давления (ВГД) достигается за счет сужения кровеносных сосудов цилиарного тела, что ведет к уменьшению его объема и, как следствие, снижению скорости кровотока и выработки водянистой влаги [1, 2]. 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. Дальнейшее сохранение гипотензивного эффекта селективных α -адреномиметиков обеспечивается, по всей вероятности, за счет улучшения оттока водянистой влаги по увеосклеральному пути посредством стимуляции выработки эндогенных простагландинов (косвенным подтверждением тому служит нивелирование гипотензивного эффекта агонистов α -адренорецепторов на фоне системной противовоспалительной терапии ингибиторами циклооксигеназы [3]). Другим механизмом, способным объяснить улучшение увеосклерального оттока, представляется воздействие селективных α -адреномиметиков на имидазolinoвые рецепторы в цилиарном теле.

В офтальмологической практике бримонидин назначается местно в концентрациях 0,1%, 0,15% и 0,2%. В целом все три варианта не проходят гематоэнцефалический барьер, сопоставимы по переносимости и оказываемому гипотензивному действию, хотя некоторые ученые отмечают чуть более выраженный гипотензивный эффект при использовании бримонидина 0,2% [4, 5].

Гипотензивное действие бримонидина, как и большинства селективных симпатомиметиков, начинается уже через 20 минут после инстилляций в конъюнктивальный мешок, достигая максимума в течение 2 часов [1]. Продолжительность гипотензивного эффекта составляет 12 часов, в связи с чем рекомендуемая кратность применения составляет 2 раза в сутки.

Лечение глаукомы уже давно не принято рассматривать только в контексте снижения ВГД. Все чаще предпочтение отдается схемам, сочетающим гипотензивные и нейропротекторные воздействия. При этом особенно удачными считаются лекарства, оказывающие одновременно оба эффекта, ведь чем меньшее число препаратов принимает пациент, тем выше комплаенс. И, поскольку в данном случае речь идет о необходимости интраокулярного проникновения лекарственных веществ, нельзя упускать из внимания обусловленную эволюционно обособленность органа зрения.

Первый барьер, с которым сталкивается лекарственный препарат при инстилляциях в конъюнктивальный мешок — это эпителий роговицы и конъюнктивы. Прохождение химических (в том числе лекарственных) агентов сквозь биологические мембраны происходит посредством простой диффузии (по градиенту концентрации), а также путем активного транспорта. При этом сама способность того или иного препарата проникать через клеточные стенки определяется балансом его липофильных и гидрофильных свойств. С одной стороны, чем выше липофильность, тем проще вещество проходит сквозь клеточную мембрану, с другой — тем сложнее растворяется в жидкостях (плазме, водянистой влаге и проч.).

Применяемые в офтальмологии селективные α -адреномиметики различаются между собой по липо-/гидрофильности. Наибольшими липофильными свойствами обладает клофелин, но именно это свойство и обеспечивает ему столь хорошую проницаемость (путем простой диффузии) в системный кровоток и, соответственно, широкий спектр побочных действий. Чуть менее выражены липофильные свойства у апроклонида, в связи с чем он в меньшей степени проходит гематоэнцефалический барьер. Наиболее безопасным в этом смысле представляется бримонидин, химическое строение которого обеспечивает ему одновременно высокую селективность (в 30 раз выше, чем у апроклонида!) и наименьшую, сравнительно с приведенными выше препаратами, липофильность [2].

Эпителиальный барьер роговицы бримонидин преодолевает путем простой диффузии, накапливаясь в водянистой влаге и стекловидном теле в фармакологически значимых концентрациях. Проникновение же в структуры хориоретинального комплекса и обратно, скорее всего, обеспечивается активным транспортом препарата [6].

Многочисленными исследованиями *in vivo* и *in vitro* подтверждена способность проникновения бримонидина в интраокулярные структуры как при однократной, так и при множественных местных инстилляциях [2, 7]. При этом отмечается повышенная тропность препарата к меланину — меченный радиоактивными изотопами бримонидин аккумулировался в радужке, цилиарном теле и хориоретинальном комплексе в концентрациях, достаточных для активации α_2 -адренорецепторов. Этот эффект напрямую зависел от продолжительности воздействия — на фоне длительного применения (более двух недель) концентрация в указанных структурах при наличии меланина возрастала в 3-17 раз по сравнению с однократным закапыванием. В то же время в отсутствие пигмента интенсивность накопления препарата была значительно ниже [8].

Известно, что связь бримонидина с меланином обратима. Вероятно, пигмент выступает в качестве резервуара для бримонидина, медленно высвобождая препарат в окружающие ткани. Таким образом, на фоне местного применения бримонидина в заднем отрезке глаза создается концентрация, теоретически достаточная для оказания нейропротекторного действия. В этой связи целесообразно ознакомиться с возможными способами воздействия препарата на метаболизм нервной ткани.

Учеными приведено множество фактов, указывающих на ключевую роль в развитии нейродегенерации нарушения обмена внутриклеточного кальция (Ca^{2+}), наблюдающегося при самых различных дегенеративных заболеваниях центральной нервной системы [9]. Внутриклеточный Ca^{2+} отвечает за передачу нервных импульсов. Кроме того, посред-

ством нескольких взаимопотенцирующих путей он может быть триггером апоптоза, в том числе активируя кальций-зависимые кальпаины, каспазы и цитозольную гиперпродукцию свободных радикалов, а также нарушая работу митохондрий [10-15].

Ведущая роль модуляции выброса нейромедиаторов в ЦНС отводится α_2 -адренорецепторам, главным образом за счет угнетения сигнала на пресинаптическом уровне [15]. В этом процессе задействованы три механизма: блокада кальциевых и активация калиевых каналов, а также уменьшение активного выброса нейротрансмиттера [15-18]. В ретинальной ткани α_2 -адренорецепторы располагаются в биполярных клетках и ганглиозных клетках сетчатки (ГКС). Для передачи нервного импульса ГКС и амакриновым клеткам биполярные клетки выделяют нейротрансмиттер глутамат, причем триггером этого является Ca^{2+} . В патологических условиях, таких как острая ишемия, происходит гиперактивация кальциевых каналов, что, вероятно, ведет к существенному повышению концентрации внеклеточного глутамата, стимулирующего NMDA-рецепторы, и в конечном итоге гибели ГКС [19-23].

Предположительно, два главных механизма нейропротекторного действия бримонидина заключаются в опосредованной функциональной модуляции NMDA-рецепторов и кальциевых каналов сетчатки. Ряд ученых объясняет этим показанную в эксперименте способность бримонидина сохранять ретроградный и антероградный транспорт в ГКС в условиях острой ишемии [24, 25]. Бримонидин, воздействуя на α_2 -адренорецепторы, предотвращает избыточный вынос и/или повышает резорбцию глутамата, значительно снижая его уровень в стекловидном теле [14, 19, 26].

Помимо вышеприведенных основных механизмов, бримонидин обладает рядом дополнительных нейропротекторных свойств. Например, при острой ишемии сетчатки он стимулирует выработку основного фактора роста фибробластов, антиапоптотических белков bcl-2 и bcl-xl, а также активирует сигнальные пути PI3K/АКТ и ERK, задействованные в регуляции пролиферации, роста и выживания клеток [27].

Немаловажным представляется тот факт, что нейропротекторные свойства бримонидина не зависят от его гипотензивного действия, т. е. сохраняются даже на фоне высокого ВГД [28, 29]. Оказание нейропротекторного действия на рецепторном уровне относительно независимо от гемодинамики глаза и уровня офтальмотонуса — серьезное преимущество, позволяющее еще до компенсации ВГД положительно влиять на жизнеспособность клеток сетчатки. Практическая польза очевидна — от состояния нервной ткани зависит сохранность полей зрения и качество жизни пациента.

Таким образом, селективные агонисты α_2 -адренорецепторов могут быть полезны при целом спектре патологических состояний. Прежде всего, это лечение первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и офтальмогипертензии. Их можно назначать в качестве монотерапии или в комбинации с другими местными антиглаукомными препаратами.

Сочетание двух гипотензивных механизмов позволяет селективным симпатомиметикам достаточно эффективно снижать офтальмотонус (на 25% от исходного) [2]. При использовании в качестве монотерапии по своему гипотензивному влиянию бримонидин 0,2% сопоставим с тимололом 0,5% и дорзоламомидом 2%, но уступает аналогам простагландинов [30-35]. В сравнении с бетаксололом 0,25% в качестве монотерапии у пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией более эффективным и безопасным также оказался бримонидин 0,2% [36, 37].

Проведено несколько обширных исследований, сравнивающих профиль безопасности монотерапии селективных симпатомиметиков (бримонидин 0,2%) и блокаторов β -адренорецепторов (тимолол 0,5%) у пациентов с ПОУГ или офтальмогипертензией [31, 34, 38]. По полученным за более чем трехлетний период терапии данным, статистически значимых различий в степени снижения офтальмотонуса и изменениях полей зрения выявлено не было; авторы исследования также отмечают сопоставимый профиль безопасности и хорошую переносимость обоих препаратов. Сравнение бримонидина с латанопростом показало лучшую переносимость и большую эффективность последнего в снижении и поддержании стабильного уровня офтальмотонуса [39-42].

Комбинированное применение особенно оправдано, когда не получается достигнуть давления цели при лечении одним лекарственным препаратом. Так, бримонидин потенцирует действие аналогов простагландинов, позволяя дополнительно снизить офтальмотонус на 3 мм рт.ст., а сочетание бримонидина с тимололом обеспечивает больший контроль ВГД, чем каждый из этих препаратов в отдельности [2, 43]. Более того, получены данные, указывающие на то, что комбинация бримонидина 0,2% с бета-блокаторами позволяет эффективней снижать и контролировать офтальмотонус, чем комбинация 2% дорзоламида с бета-блокаторами [44, 45].

В каких случаях показана монотерапия бримонидином? Речь идет о пациентах с диагностированной ПОУГ на начальной стадии, а также при транзиторном лекарственно индуцированном повышении офтальмотонуса (например, на фоне терапии стероидами). Кроме того, в силу нейропротекторного действия бримонидин будет весьма полезен в терапии глаукомы низкого давления.

Бримонидин 0,2% прекрасно зарекомендовал себя в качестве средства, позволяющего предотвратить острый подъем ВГД после лазерных вмешательств на переднем отрезке глаза (трабекулопластика, периферическая иридэктомия, дисцизия задней капсулы и пр.) [46, 47]. Целесообразно назначать бримонидин и в случае повышенного офтальмотонуса на фоне интраокулярного воспаления (особенно в качестве альтернативы ингибиторам карбоангидразы, которые могут спровоцировать усиление воспалительных процессов). Предпочтение перед бета-блокаторами следует отдавать у пациентов с соматически отягощенным анамнезом (тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и респираторной систем). И, конечно же, селективные симпатомиметики являются препаратом выбора при непереносимости препаратов других групп (аналоги простагландинов, бета-блокаторы, ингибиторы карбоангидразы).

Ввиду высокой избирательности и низкой степени системного действия, противопоказания к применению бримонидина достаточно узкие и включают в себя гиперчувствительность к действующему веществу или к любому другому компоненту препарата, а также одновременное применение с антидепрессантами, в частности, с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) [2].

У детей до двух, а по некоторым данным, до пяти лет выявлено большое количество побочных эффектов (в том числе гипотония, брадикардия, апноэ), в связи с чем использование препарата в педиатрической практике также не рекомендуется [48-50]. Данные о безопасности бримонидина при назначении в период беременности и кормления грудью получены только на животных, что не позволяет их смело экстраполировать на человека [51, 52]. Поэтому указанной категории пациентов рекомендовано по возможности воздержаться от терапии бримонидином.

Литература/References

1. Rahman M.Q., Ramaesh K., Montgomery D.M. Brimonidine for glaucoma. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9:483-491.
2. Jimmy D.B., Siret D.J. Clinical ocular pharmacology. *Elsevier Health Sciences* 2008; 793 p.
3. Sponsel W.E., Paris G., Trigo Y., Pena M., Weber A., Sanford K., McKinnon S. Latanoprost and brimonidine: therapeutic and physiologic assessment before and after oral nonsteroidal anti-inflammatory therapy. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:11-18.
4. Abud T.B., Scuoteguazza F.M., Oliveira E.S., Abud J.F., Prata Junior J.A. Hypotensive effect of three different formulations of brimonidine tartrate in normal eyes. *Arq Bras Oftalmol* 2013; 76:69-71.
5. Kim C.Y., Hong S., Seong G.J. Brimonidine 0.2% versus brimonidine Purite 0.15% in Asian ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007; 23:481-486.
6. Zhang N., Kannan R., Okamoto C.T., Ryan S.J., Lee V.H., Hinton D.R. Characterization of brimonidine transport in retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:287-294.

7. Acheampong A.A., Shackleton M., John B., Burke J., Wheeler L., Tang-Liu D. Distribution of brimonidine into anterior and posterior tissues of monkey, rabbit, and rat eyes. *Drug Metab Dispos* 2002; 30:421-429.
8. Acheampong A.A., Shackleton M., Tang-Liu D.D. Comparative ocular pharmacokinetics of brimonidine after a single dose application to the eyes of albino and pigmented rabbits. *Drug Metab Dispos* 1995; 23:708-712.
9. Bezprozvanny I. Calcium signaling and neurodegenerative diseases. *Trends Mol Med* 2009; 15:89-100.
10. Das A., Sribnick E.A., Wingrave J.M., Del Re A.M., Woodward J.J., Appel S.H., Banik N.L., Ray S.K. Calpain activation in apoptosis of ventral spinal cord 4.1 (VSC4.1) motoneurons exposed to glutamate: calpain inhibition provides functional neuroprotection. *J Neurosci Res* 2005; 81:551-562.
11. Sharma A.K., Rohrer B. Calcium-induced calpain mediates apoptosis via caspase-3 in a mouse photoreceptor cell line. *J Biol Chem* 2004; 279:35564-35572.
12. Brennan A.M., Suh S.W., Won S.J., Narasimhan P., Kauppinen T.M., Lee H., Edling Y., Chan P.H., Swanson R.A. NADPH oxidase is the primary source of superoxide induced by NMDA receptor activation. *Nat Neurosci* 2009; 12:857-863.
13. Sattler R., Xiong Z., Lu W.Y., Hafner M., MacDonald J.F., Tymianski M. Specific coupling of NMDA receptor activation to nitric oxide neurotoxicity by PSD-95 protein. *Science* 1999; 284:1845-1848.
14. Lee D., Kim K., Noh Y.H., Chai S., Lindsey J.D., Ellisman M.H., Weinreb R.N., Ju W.-K. Brimonidine blocks glutamate excitotoxicity-induced oxidative stress and preserves mitochondrial transcription factor a in ischemic retinal injury. *PLoS One* 2012; 7.
15. Starke K. Presynaptic autoreceptors in the third decade: focus on alpha2-adrenoceptors. *J Neurochem* 2001; 78:685-693.
16. Boehm S. Presynaptic alpha2-adrenoceptors control excitatory, but not inhibitory, transmission at rat hippocampal synapses. *J Physiol* 1999; 519 Pt 2:439-449.
17. Bünemann M., Bücheler M.M., Philipp M., Lohse M.J., Hein L. Activation and deactivation kinetics of alpha 2A- and alpha 2C-adrenergic receptor-activated G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channel currents. *J Biol Chem* 2001; 276:47512-47517.
18. Delaney A.J., Crane J.W., Sah P. Noradrenaline modulates transmission at a central synapse by a presynaptic mechanism. *Neuron* 2007; 56:880-892.
19. Dong C.J., Guo Y., Agey P., Wheeler L., Hare W.A. 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; 49:4515-4522.
20. Hare W.A., WoldeMussie E., Lai R.K., Ton H., Ruiz G., Chun T., Wheeler L. Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey, I: Functional measures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:2625-2639.
21. Ju W.K., Kim K.Y., Angert M., Duong-Polk K.X., Lindsey J.D., Ellisman M.H., Weinreb R.N. Memantine blocks mitochondrial OPA1 and cytochrome c release and subsequent apoptotic cell death in glaucomatous retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:707-716.
22. Sattler R., Tymianski M. Molecular mechanisms of glutamate receptor-mediated excitotoxic neuronal cell death. *Mol Neurobiol* 2001; 24:107-129.
23. WoldeMussie E., Yoles E., Schwartz M., Ruiz G., Wheeler L.A. Neuroprotective effect of memantine in different retinal injury models in rats. *J Glaucoma* 2002; 11:474-480.
24. Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A., Calkins D.J. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol Neurodegener* 2011; 6:4.
25. López-Herrera M.P.L., Mayor-Torroglosa S., de Imperial J.M., Villegas-Pérez M.P., Vidal-Sanz M. Transient ischemia of the retina results in altered retrograde axoplasmic transport: neuroprotection with brimonidine. *Exp Neurol* 2002; 178:243-258.
26. Donello J.E., Padillo E.U., Webster M.L., Wheeler L.A., Gil D.W. Alpha(2)-Adrenoceptor agonists inhibit vitreal glutamate and aspartate accumulation and preserve retinal function after transient ischemia. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296:216-223.
27. Lai R.K., Chun T., Hasson D., Lee S., Mehrbod F., Wheeler L. Alpha-2 adrenoceptor agonist protects retinal function after acute retinal ischemic injury in the rat. *Vis Neurosci* 2002; 19:175-185.
28. 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; 86:798-806.
29. WoldeMussie E., Ruiz G., Wijono M., Wheeler L.A. Neuroprotection of retinal ganglion cells by brimonidine in rats with laser-induced chronic ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:2849-2855.
30. DuBiner H.B., Mroz M., Shapiro A.M., Dirks M.S. A comparison of the efficacy and tolerability of brimonidine and latanoprost in adults with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a three-month, multicenter, randomized, double-masked, parallel-group trial. *Clin Ther* 2001; 23:1969-1983.
31. Chen M.J., Chou J.C., Hsu W.M., Liu J.H. The efficacy and safety of brimonidine 0.2% compared with timolol 0.5% in glaucoma: a randomized clinical trial on Taiwanese patients. *J Chin Med Assoc* 2003; 66:276-281.
32. Javitt J.C., Schiffman R.M. Clinical success and quality of life with brimonidine 0.2% or timolol 0.5% used twice daily in glaucoma or ocular hypertension: a randomized clinical trial. Brimonidine Outcomes Study Group I. *J Glaucoma* 2000; 9:224-234.
33. Whitson J.T., Henry C., Hughes B., Lee D.A., Terry S., Fechtner R.D. Comparison of the safety and efficacy of dorzolamide 2% and brimonidine 0.2% in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2004; 13:168-173.
34. Melamed S., David R. Ongoing clinical assessment of the safety profile and efficacy of brimonidine compared with timolol: year-three results. Brimonidine Study Group II. *Clin Ther* 2000; 22:103-111.
35. Einarson T.R., Kulin N.A., Tingey D., Iskedjian M. Meta-analysis of the effect of latanoprost and brimonidine on intraocular pressure in the treatment of glaucoma. *Clin Ther* 2000; 22:1502-1515.
36. Cantor L.B., Hoop J., Katz L.J., Flartey K. Comparison of the clinical success and quality-of-life impact of brimonidine 0.2% and betaxolol 0.25% suspension in patients with elevated intraocular pressure. *Clin Ther* 2001; 23:1032-1039.
37. Javitt J., Goldberg I. Comparison of the clinical success rates and quality of life effects of brimonidine tartrate 0.2% and betaxolol 0.25% suspension in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. Brimonidine Outcomes Study Group II. *J Glaucoma* 2000; 9:398-408.
38. Schuman J.S. Clinical experience with brimonidine 0.2% and timolol 0.5% in glaucoma and ocular hypertension. *Surv Ophthalmol* 1996; 41 Suppl 1:27-37.
39. Camras C.B., Sheu W.P., United States Latanoprost-Brimonidine Study Group. Latanoprost or brimonidine as treatment for elevated intraocular pressure: multicenter trial in the United States. *J Glaucoma* 2005; 14:161-167.

40. Kampik A., Arias-Puente A., O'Brart D.P., Vuori M.L., European Latanoprost Study Group. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost and brimonidine therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a randomized observer-masked multicenter study. *J Glaucoma* 2002; 11:90-96.
41. Stewart W.C., Day D.G., Stewart J.A., Holmes K.T., Leech J.N., Rowan C.T., Schwartz G.F. Therapeutic success of latanoprost 0.005% compared to brimonidine 0.2% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2000; 16:557-564.
42. Thomas R., Parikh R., Muliyl J., George R., Paul P., Abraham L.M. Comparison between latanoprost and brimonidine efficacy and safety in Indian eyes. *Indian J Ophthalmol* 2003; 51:123-128.
43. Craven E.R., Walters T.R., Williams R., Chou C., Cheetham J.K., Schiffman R. Combigan Study Group. Brimonidine and timolol fixed-combination therapy versus monotherapy: a 3-month randomized trial in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005; 21:337-348.
44. Centofanti M., Manni G., Gregori D., Cocco F., Lorenzano D., Bucci M.G. Comparative acute effects of brimonidine 0.2% versus dorzolamide 2% combined with beta-blockers in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238:302-305.
45. Simmons S.T. Alphagan/Trusopt Study Group. Efficacy of brimonidine 0.2% and dorzolamide 2% as adjunctive therapy to beta-blockers in adult patients with glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ther* 2001; 23:604-619.
46. Božić M., Hentova-Senčić P., Kontić D., Marković V., Marjanović I. Prevention of intraocular pressure elevation after argon laser trabeculoplasty in primary open angle glaucoma. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139:12-17.
47. Singhal D., Desai R., Desai S., Shastri M., Saxena D. Use of topical brimonidine to prevent intraocular pressure elevations following Nd: YAG-laser posterior capsulotomy. *J Pharmacol Pharmacother* 2011; 2:104-106.
48. Coppens G., Stalmans I., Zeyen T., Casteels I. The safety and efficacy of glaucoma medication in the pediatric population. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009; 46:12-18.
49. Lai Becker M., Huntington N., Woolf A.D. Brimonidine tartrate poisoning in children: frequency, trends, and use of naloxone as an antidote. *Pediatrics* 2009; 123:305-311.
50. Moore W., Nischal K.K. Pharmacologic management of glaucoma in childhood. *Paediatr Drugs* 2007; 9:71-79.
51. Salim S. Glaucoma in pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; 25:93-97.
52. Razeghinejad M.R., Tania T.T.Y., Fudenberg S.J., Katz L.J. Pregnancy and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2011; 56:324-335.

Поступила 25.05.2014



НАУКА ПРЕВРАЩАЕТ СОВЕРШЕНСТВО ПРИРОДЫ В ПРОИЗВЕДЕНИЕ ИСКУССТВА







Abbott
A Promise for Life

Stormoff®
group of companies

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