

Сравнительная оценка гипотензивного эффекта бримонидина и его фиксированной комбинации с тимололом

МАЛЫШЕВ А.В., д.м.н., профессор, заведующий офтальмологическим отделением¹, заведующий кафедрой офтальмологии²; <https://orcid.org/0000-0002-1448-9690>

АПОСТОЛОВА А.С., к.м.н., врач-глаукоматолог³; <https://orcid.org/0009-0006-3177-4342>

СЕРГИЕНКО А.А., к.м.н., врач офтальмологического отделения⁴, доцент кафедры офтальмологии²; <https://orcid.org/0000-0001-9878-420X>

ТЕШЕВ А.Ф., заведующий офтальмологическим отделением⁵, старший преподаватель кафедры офтальмологии²; <https://orcid.org/0009-0002-2434-7538>

КАРАПЕТОВ Г.Ю., к.м.н., врач офтальмологического отделения¹, доцент кафедры офтальмологии²; <https://orcid.org/0000-0002-1511-1219>

АШХАМАХОВА М.К., врач офтальмологического отделения⁵, ассистент кафедры офтальмологии²; <https://orcid.org/0009-0000-0838-2013>

МИДАЕВ У.И., врач офтальмологического отделения⁵, ассистент кафедры офтальмологии². <https://orcid.org/0009-0006-7813-211X>

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского», 350086, Российская Федерация, Краснодар, ул. 1 Мая, 167;

²ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет», 385776, Российская Федерация, Майкоп, ул. Пушкина, 177;

³Клиника заботы о зрении «3Z», 350047, Российская Федерация, Краснодар, ул. Красных Партизан, 18;

⁴ГБУЗ Детская краевая клиническая больница министерства здравоохранения Краснодарского края, 350007, Российская Федерация, Краснодар, пл. Победы, 1;

⁵ГБУЗ Адыгейская республиканская клиническая больница Республики Адыгея, 385000, Российская Федерация, Майкоп, ул. Жуковского, 4.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Малышев А.В., Апостолова А.С., Сергиенко А.А. и др. Сравнительная оценка гипотензивного эффекта бримонидина и его фиксированной комбинации с тимололом. *Национальный журнал глаукома*. 2024; 23(2):26-39.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить гипотензивную эффективность однократной инстилляцией бримонидина 0,15% Purit или фиксированной комбинации бримонидина 0,2% и тимолола 0,5% (ФКБТ) при различных формах глаукомы и офтальмогипертензии (ОГ).

МЕТОДЫ. В 285 глаз с некомпенсированной глаукомой и ОГ инстиллировали бримонидин 0,15% или ФКБТ. Инстиллировали бримонидин 0,15%: у пациентов с ОГ, начальной и развитой глаукомой, исходно умеренно повышенным ВГД (b), впервые выявленной патологией

без предшествующей терапии. Инстиллировали ФКБТ при исходно высоких цифрах офтальмотонуса (с), далекозашедшей и терминальной стадиях, находящихся на терапии. Гипотензивный эффект оценили через 20 минут.

Средний возраст больных составил 64,94±0,952 года. Преобладали женщины — 62,5%, мужчин было 37,5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Максимальная эффективность наблюдалась в группе 60–79 лет и старше 80 — 27,30±1,1% и 32,46±0,9%. Наибольший гипотензивный эффект был

Для контактов:

Апостолова Анастасия Станиславовна, e-mail: apostolovan@mail.ru

при закрытоугольной глаукоме — $31,69 \pm 3,5\%$. При впервые выявленной глаукоме внутриглазное давление (ВГД) снизилось на $24,95 \pm 1,14\%$; при добавлении к предшествующей моно- и комбинированной терапии снижение составило $27,48 \pm 2,0\%$ и $25,88 \pm 2,7\%$ ($p=0,64$). При начальной и развитой стадиях снижение составило $23,68 \pm 1,6\%$, $26,8 \pm 2,3\%$, соответственно. Максимальный эффект ($30,64 \pm 2,25\%$) наблюдался при далекозашедшей стадии. При более 30 мм рт.ст. снижение составило более 30%.

Гипотензивный эффект от применения ФКБТ был вдвое больше, чем от бримонидина — $22,5 \pm 0,97\%$ и $33,27 \pm 1,43\%$, соответственно ($p < 0,001$). При исходном ВГД более 30 мм рт.ст. и применении бримонидина 0,15% получили снижение на $21,32 \pm 1,0\%$; при использовании ФКБТ — $35 \pm 1,55\%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Мы рекомендуем применять бримонидин 0,15% или ФКБТ при повышенном ВГД при всех видах глаукомы и ОГ: для снижения исходного ВГД менее 30 мм рт.ст. — бримонидин 0,15%, а более 30 мм рт.ст. — ФКБТ. Применение обоих препаратов наиболее эффективно у лиц старше 60 лет. Возможно рекомендовать бримонидин 0,15% в качестве стартовой терапии при начальной глаукоме и ОГ с исходным ВГД менее 30 мм рт.ст.

При ВГД более 30 мм рт.ст., далекозашедшей или закрытоугольной глаукоме либо при некомпенсированной на терапии глаукоме предпочтительно назначение ФКБТ в силу большего гипотензивного эффекта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бримонидин 0,15%, фиксированная комбинация бримонидин/тимолол, первичная открытоугольная глаукома, офтальмогипертензия, закрытоугольная глаукома, пигментная глаукома.

ORIGINAL ARTICLE

Comparative evaluation of the hypotensive effect of brimonidine and its fixed combination with timolol

MALYSHEV A.V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Ophthalmology Department¹, Head of the Academic Department of Ophthalmology²; <https://orcid.org/0000-0002-1448-9690>

APOSTOLOVA A.S., Cand. Sci. (Med.), ophthalmologist-glaucoma specialist³; <https://orcid.org/0009-0006-3177-4342>

SERGIENKO A.A., Cand. Sci. (Med.), ophthalmologist at the Eye Department⁴, Associate Professor at the Academic Department of Ophthalmology²; <https://orcid.org/0000-0001-9878-420X>

TESHEV A.F., Head of the Ophthalmology Department⁵, Senior Lecturer at the Academic Department of Ophthalmology²; <https://orcid.org/0009-0002-2434-7538>

KARAPETOV G.YU., Cand. Sci. (Med.), ophthalmologist at the Ophthalmology Department¹, Associate Professor at the Academic Department of Ophthalmology²; <https://orcid.org/0000-0002-1511-1219>

ASHKHAMAKHOVA M.K., ophthalmologist at the Ophthalmology Department⁵, Assistant Professor at the Academic Department of Ophthalmology²; <https://orcid.org/0009-0000-0838-2013>

MIDAEV U.I., ophthalmologist at the Ophthalmology Department⁵, Assistant Professor at the Academic Department of Ophthalmology². <https://orcid.org/0009-0006-7813-211X>

¹Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S.V. Ochapovsky, 167 Pervogo Maya St., Krasnodar, Russian Federation, 350086;

²Maykop State Technological University, 177 Pushkina St., Maykop, Russian Federation, 385776;

³Vision care clinic "3Z", 18 Krasnykh Partizan St., Krasnodar, Russian Federation, 350047;

⁴Children's Regional Clinical Hospital, 1 Pobedy Sq., Krasnodar, Russian Federation, 350007;

⁵Adygean Republican Clinical Hospital, 4 Zhukovskogo St., Maykop, Russian Federation, 385000.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Malyshev A.V., Apostolova A.S., Sergienko A.A., Teshev A.F., Karapetov G.Yu., Ashkhamakhova M.K., Midaev U.I. Comparative evaluation of the hypotensive effect of brimonidine and its fixed combination with timolol. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2024; 23(2):26-39.

Abstract

PURPOSE. To evaluate the hypotensive efficacy of a single instillation of brimonidine 0.15% Purit or a fixed combination of brimonidine 0.2% and timolol 0.5% (FCBT) in various forms of glaucoma and ocular hypertension (OH).

METHODS. Brimonidine 0.15% or FCBT was instilled in 285 eyes with uncompensated glaucoma and OH. Brimonidine 0.15% was instilled in patients with OH, early and moderate glaucoma, initially moderately elevated IOP (b), newly diagnosed pathology without previous therapy. FCBT was instilled in patients with initially high IOP (c), advanced and terminal stages, who were on therapy. The hypotensive effect was evaluated after 20 minutes. The mean age of the patients was 64.94 ± 0.952 years. Women were predominant in the study group — 62.5%, men comprised 37.5%.

RESULTS. The maximum efficacy was observed in the age group of 60–79 years and over 80 — $27.30 \pm 1.1\%$ and $32.46 \pm 0.9\%$. The greatest hypotensive effect was observed in angle-closure glaucoma — $31.69 \pm 3.5\%$. In newly diagnosed glaucoma, intraocular pressure (IOP) decreased by $24.95 \pm 1.14\%$; when added to previous mono- and combination therapy, the decrease was $27.48 \pm 2.0\%$ and $25.88 \pm 2.7\%$ ($p=0.64$). In the early and moderate stages, the decrease was $23.68 \pm 1.6\%$, $26.8 \pm 2.3\%$, respectively. The maximum effect

($30.64 \pm 2.25\%$) was observed in the advanced stage. At more than 30 mm Hg, the decrease was more than 30%.

The hypotensive effect of FCBT was twice that of brimonidine — $22.5 \pm 0.97\%$ and $33.27 \pm 1.43\%$, respectively ($p<0.001$). With an initial IOP of more than 30 mm Hg and the use of brimonidine 0.15%, a decrease of $21.32 \pm 1.0\%$ was achieved; with the use of FCBT — $35 \pm 1.55\%$.

CONCLUSION. We recommend using brimonidine 0.15% or FCBT for elevated IOP in all types of glaucoma and OH: brimonidine 0.15% when the initial IOP is less than 30 mm Hg, and FCBT — when it is more than 30 mm Hg. The use of both drugs is most effective in people over 60 years of age. Brimonidine 0.15% can be recommended as a starting therapy for early glaucoma and OH with an initial IOP of less than 30 mm Hg.

In case of IOP more than 30 mm Hg, advanced or angle-closure glaucoma, or glaucoma uncompensated while on therapy, it is preferable to prescribe FCBT due to its greater hypotensive effect.

KEYWORDS: brimonidine 0.15%, brimonidine/timolol fixed combination, primary open-angle glaucoma, ocular hypertension, angle-closure glaucoma, pigmentary glaucoma.

В мире, по разным данным, наблюдаются от 80 до 105 миллионов больных глаукомой. В России по данным статистики, от глаукомы страдает около 1 млн человек (711 пациентов на 100 тыс. населения), а доля слепых и слабовидящих пациентов в структуре первичной инвалидности не уменьшается, несмотря на все усилия офтальмологической службы [1].

Согласно Национальному руководству по глаукоме, старт гипотензивной терапии глаукомы начинается с местного медикаментозного лечения [2]. Однако даже в случае лазерного или хирургического вмешательства не всегда удается избежать закапывания капель в составе комплексной терапии или в качестве рестарта терапии.

Один из наиболее распространенных на сегодняшний день препаратов для местного медикаментозного лечения глаукомы — селективный α -адреномиметик бримонидин. Он обладает двойным механизмом действия, улучшая отток внутриглазной жидкости и снижая ее секрецию [3]. Такой механизм действия можно отнести к более физиологическим и предпочтительным в сравнении с изолированным угнетением продукции водянистой влаги.

Бримонидин на сегодняшний день показал свою эффективность как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии [4]. Эффективность бримонидина и его фиксированных комбинаций показана при различных формах глаукомы: первичной открытоугольной глаукоме, закрытоугольной глаукоме, псевдоэкссфолиативной глаукоме, глаукоме низкого давления, вторичной стероидной офтальмогипертензии [5].

Помимо того, селективные α -адреномиметики зарекомендовали себя как препараты, широко применяющиеся в качестве послеоперационной терапии для купирования реактивной офтальмогипертензии в случае хирургического или лазерного вмешательства [6].

Помимо снижения офтальмотонуса, доказано их влияние на возможности стабилизации светочувствительности сетчатки [7], возможность влияния на венозную гемодинамику [8], а также широко известно их нейропротекторное действие, доказанное *in vitro* и *in vivo*.

Цель работы — оценить гипотензивную эффективность однократной инстилляцией бримонидина 0,15% Purit и фиксированной комбинации бримонидина 0,2% и тимолола 0,5% (ФКБТ) при различных формах глаукомы.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 192 пациентов (285 глаз), обследованных в течение 2022 года с диагнозом глаукомы или подозрения на глаукому.

Критерий включения в исследование — выявленное при диагностическом обследовании превышение средних значений офтальмотонуса, рекомендованных Национальным руководством по глаукоме [2]. Данные пациенты получили инстилляцию бримонидина 0,15% либо ФКБТ в зависимости от клинического течения глаукомы. Ее оценка включала в себя исходный уровень внутриглазного давления (ВГД), стадию глаукомы, давность верификации диагноза, наличие и вид предшествующей терапии, системные противопоказания для терапии, возраст пациентов.

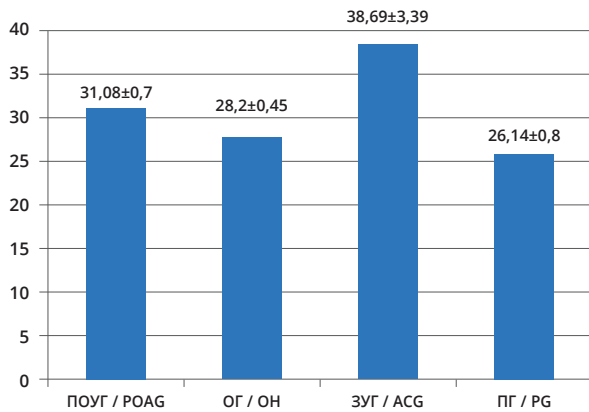


Рис. 1. Исходный уровень ВГД при первичном обращении в зависимости от формы глаукомы.

Fig. 1. Initial IOP level at the first visit depending on the type of glaucoma.

Инстиллировали бримонидин 0,15%: у пациентов с офтальмогипертензией, начальной и развитой глаукомой, при исходно умеренно повышенном ВГД (b), при впервые выявленной патологии, у пациентов без предшествующей терапии. При исходно высоких цифрах офтальмотонуса (c), далекозашедшей и терминальной стадии, у пациентов, получающих моно- или комбинированное лечение в качестве добавочного препарата использовали ФКБТ.

Контрольную тонометрию производили через 20 мин после инстилляции.

Средний возраст пациентов составил 64,94±0,952 года. Гендерный состав обследованных: женщины — 181 глаз (62,5%), мужчин — 104 глаза (37,5%). Средняя длина передне-задней оси составила 24,023±0,1 мм, средняя центральная толщина роговицы составила 558,24±2,181 мкм.

По результатам обследования офтальмогипертензия (ОГ) установлена в 95 глазах (33,3%), первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — в 159 глазах (55,8%), закрытоугольная глаукома (ЗУГ) — в 13 глазах (4,6%), пигментная глаукома (ПГ) — в 14 глазах (4,9%); глаукома и ОГ не выявлена в 4 глазах (1,4%). Уровень ВГД в данных группах представлен на рис. 1.

Глаукома или ОГ впервые выявлена была в 161 глазах, в 120 глазах заболевание было верифицировано ранее. При впервые выявленном заболевании уровень ВГД составил 27,96±0,4 мм рт.ст., у наблюдавшихся ранее — 33,29±0,96 (p<0,001). Однако не все пациенты, кому глаукома или офтальмогипертензия установлена ранее, получали необходимую терапию: гипотензивное лечение больные не получали в 37,8% случаях, монотерапия аналогами простагландинов была в 30 глазах (25,2%), ингибиторами карбоангидразы — в 12 (10%), тимолола малеатом — в 7 (6%); комбинированную терапию аналогами простагландинов и ингибиторами

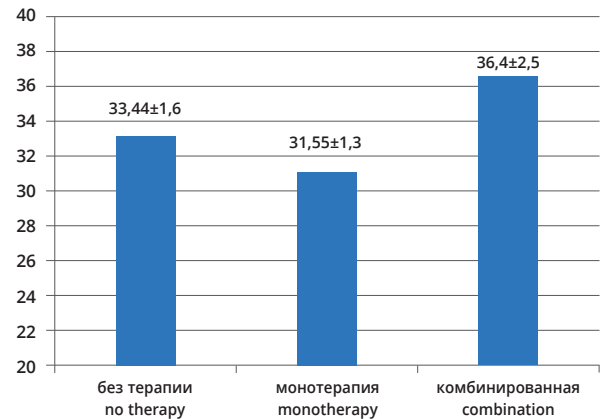


Рис. 2. Исходный уровень ВГД у пациентов, ранее наблюдавшихся с глаукомой.

Fig. 2. Initial IOP level in previously observed patients with glaucoma.



Рис. 3. Исходный уровень ВГД у пациентов с глаукомой в зависимости от стадии заболевания.

Fig. 3. Initial IOP level in patients with glaucoma depending on the stage of the disease.

карбоангидразы получали 2 глаза (1,7%), комбинированную терапию аналогами простагландинов, ингибиторами карбоангидразы и тимолола малеатом — 6 глаз (5%), комбинированную терапию ингибиторами карбоангидразы и тимолола малеатом — 15 глаз (12,6%), комбинированную терапию аналогами простагландинов и тимолола малеатом — 2 глаза (1,7%). Уровень ВГД в данных группах представлен на рис. 2.

Как видно на рис. 2, уровень ВГД был превышен у всех пациентов, независимо от вида предшествующей терапии. Не было различия в ВГД между первичными пациентами и пациентами на монотерапии (p=0,12) и комбинированной терапии (p=0,059). Также обращает на себя внимание более высокий уровень ВГД у пациентов, находящихся на комбинированной терапии, что могло свидетельствовать о более сложной клинической ситуации.

У пациентов с глаукомой начальная стадия была диагностирована в 69 глазах, развитая — в 44 глазах, далекозашедшая — в 45 глазах, терминальная — в 25 глазах. Уровень ВГД в зависимости от стадии глаукомы представлен на рис. 3.

Таблица 1. Суммарный гипотензивный эффект инстилляций бримонидина 0,15% и ФКБТ при различных формах глаукомы.

Table 1. Overall hypotensive effect of instillation of brimonidine 0.15% and FCBT in various forms of glaucoma.

	Исходное ВГД Initial IOP	ВГД после инстилляций IOP after instillation	Гипотензивный эффект Hypotensive effect	% от исходного % of the baseline
ПОУГ / POAG	28,2±0,45	22,3±0,527	8,96±0,47	27,47±1,1
ОГ / OH	31,08±0,7	20,87±0,483	7,46±0,51	25,48±1,6
ЗУГ / PACG	38,69±3,39	25,69±2,4	13,0±1,9	31,69±3,5
ПГ / PG	26,14±0,8	21,71±0,63	4,71±0,7	17,5±2,4

Таблица 2. Средний гипотензивный эффект применения бримонидина 0,15% и ФКБТ в зависимости от давности подтверждения диагнозов глаукомы и ОГ.

Table 2. Mean hypotensive effect of brimonidine 0.15% and FCBT depending on the confirmed duration of glaucoma and OH.

	Исходное ВГД Initial IOP	ВГД после инстилляций IOP after instillation	Гипотензивный эффект Hypotensive effect	% от исходного % of the baseline
Впервые выявленная New onset	27,96±0,4	20,8±0,34	7,37±0,4	24,95±1,14
Установленная ранее Previously diagnosed	33,29±0,96	23,42±0,702	9,95±0,6	28,9±1,3

На рис. 3 видно, что исходный уровень ВГД при начальной и развитой стадии достоверно не различался и имел большие значения при далекозашедшей и терминальной стадиях.

Диагностическое обследование на глаукому включало визометрию, тонометрию, пахиметрию, гониоскопию, оптическую когерентную томографию (Cirrus HD-OCT 5000, Carl Zeiss AG, Германия). Стандартную автоматизированную периметрию выполняли на периметре Tomey AP-1000 (Tomey, Япония) по программе «глаукома – скрининг». Биометрические параметры глаза исследовали на приборе Zeiss IOL Master 700 (Carl Zeiss AG, Германия). Бесконтактную тонометрию выполняли на приборе Reichert 7 CR (Reichert Technologies, США) с возможностью определения роговично-компенсированного давления.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартного пакета программ статистического анализа «SPSS 16.0 for Windows» с обработкой данных методами вариационной статистики, включающими вычисление средних значений, стандартных отклонений, ошибок средних, коэффициента корреляции Пирсона. Нормальность распределения выборки определялась при помощи теста Колгомонова – Смирнова и теста Шапиро – Уилка. Приводимые параметры

с нормальным распределением были представлены в формате $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

Проведено исследование гипотензивного эффекта однократной инстилляций бримонидина 0,15% и ФКБТ при различных ситуациях.

Гипотензивный эффект капель в зависимости от пола

У женщин снижение ВГД составило $8,24 \pm 0,43$ мм рт.ст. от исходного, у мужчин — $8,54 \pm 0,57$ мм рт.ст. ($p=0,673$), что составило $26,1 \pm 1,08\%$ у женщин и $26,63 \pm 0,57\%$ у мужчин ($p=0,763$).

Гипотензивный эффект капель в зависимости от возраста

В группе пациентов до 40 лет представлены 26 глаз, от 40 до 59 лет — 47 глаз, от 60 до 79 лет — наибольшее количество 175 глаз, более 80 лет — 37 глаз. Средние значения снижения офтальмотонуса представлены на рис. 4.

На рис. 4 представлены данные уровня снижения ВГД, что составило $22,08 \pm 2,5\%$, $22,08 \pm 2,115\%$, $27,30 \pm 1,1\%$ и $32,46 \pm 0,9\%$ от исходных значений,

соответственно. Отметим, что наименьший гипотензивный эффект от терапии отмечен в возрасте до 60 лет, выраженное снижение ВГД — в группе 60–79 лет, а максимальный эффект наблюдался в возрасте более 80 лет. Эти данные сопоставимы с результатами исследования 60 глаз пациентов с ПОУГ разного возраста, находящихся на максимальной медикаментозной терапии, где авторы пришли к выводу, что в группе 70 лет и старше среднее снижение ВГД более значимое, чем у пациентов от 40 до 69 лет [9].

Гипотензивный эффект капель в зависимости от формы глаукомы

При анализе гипотензивного эффекта при разных формах глаукомы капель бримонидина 0,15% или ФКБТ после инстилляций, мы получили данные, представленные в табл. 1.

Представленные в табл. 1 значения офтальмотонуса при офтальмогипертензии можно рассматривать как удовлетворительные, тогда как у пациентов с глаукомой в большинстве случаев давление цели не достигнуто. Однако цель исследования была не столько в достижении толерантных значений ВГД, сколько в получении новых возможностей достижения выраженного гипотензивного эффекта в короткие сроки. Наименьший гипотензивный эффект мы получили при пигментной глаукоме, однако, все эти пациенты на момент обследования получали гипотензивную терапию и эффективность бримонидина 0,15% или ФКБТ в данных глазах оценивалось в качестве дополнительного гипотензивного эффекта к основной терапии. При ПОУГ в сравнении с ОГ мы получили достоверно более выраженное снижение ВГД в абсолютных величинах ($p=0,04$), однако, в процентном соотношении разница была недостоверна ($p=0,304$). Самый высокий гипотензивный эффект мы получили в глазах с ЗУГ — разница в снижении офтальмотонуса была достоверно выше, чем при ПОУГ ($p=0,022$), однако, в процентном соотношении разница также не отличается достоверностью ($p=0,292$). Высокая гипотензивная эффективность при ЗУГ объясняется возможностью бримонидина 0,15% и его фиксированной комбинации воздействовать на параметры размера зрачка, глубину передней камеры и угла передней камеры, включая расстояние раскрытия угла, площадь трабекулярно-радужного пространства, площадь углубления угла и угол трабекулярно-радужной оболочки, которые оценивались как до, так и после закапывания.

В другом исследовании отмечено, что терапия бримонидином 0,15% и ФКБТ вызывала миоз и расширение большинства параметров УПК без изменения глубины передней камеры. При этом влияние ФКБТ на УПК было сильнее, чем у пилокарпина [10]. Миотический эффект бримонидина показан и в другом исследовании, где авторы

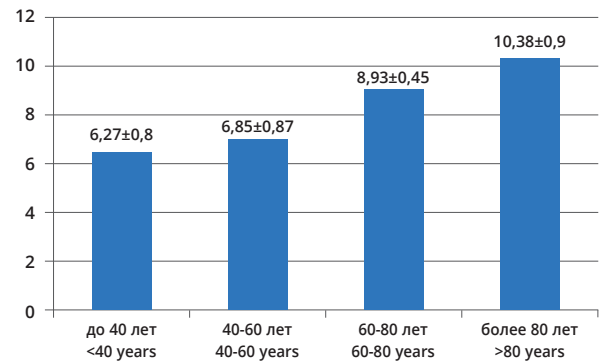


Рис. 4. Снижение ВГД от исходных значений при применении бримонидина 0,15% и ФКБТ в зависимости от возраста пациентов.

Fig. 4. IOP reduction from baseline values with brimonidine 0.15% and FCBT depending on the age of patients.

инстиллировали 19 здоровым лицам в возрасте 25,05 лет бримонидин 0,15%, после чего зрачок имел меньший диаметр, чем в контроле. Этот эффект наблюдался не менее 8 часов после закапывания [11]. В другом исследовании в 56 глазах здоровых добровольцев авторы измеряли величину зрачка после закапывания бримонидина 0,15% и пришли к выводу, что площадь зрачка уменьшается на 24%, однако, эффект был почти в два раза больше в глазах со светлой радужкой [12]. В нашем исследовании не зафиксированы случаи глаукомы нормального давления, однако, ранее получены данные о долгосрочной эффективности бримонидина 0,15% в лечении глаукомы нормального давления. При оценке поля зрения у 99 пациентов, получавших бримонидин 0,15% и 79 пациентов, получавших тимолол 0,5% с исходным ВГД менее 21 мм рт.ст. риск прогрессирования был меньше при инстилляциях бримонидина, хотя уровень ВГД был сравнимым [13].

Гипотензивный эффект капель в зависимости от давности выявления заболевания

При сравнении гипотензивного эффекта применения бримонидина 0,15% или ФКБТ в зависимости от давности верификации диагнозов глаукомы или ОГ, мы получили данные, изложенные в табл. 2.

Из данных, представленных в табл. 2 видно, что больший гипотензивный эффект мы получили у пациентов, уже наблюдающихся с диагнозом глаукомы или ОГ ($p<0,001$), однако, значительная часть из них (38,7%) не получала гипотензивного режима, даже несмотря на поставленный диагноз. Исходные значения ВГД у этих пациентов выше ($p<0,001$), что очередной раз демонстрирует высокую частоту нарушения приверженности лечению у пациентов с глаукомой [14]. При этом в процентном соотношении разница в гипотензивном эффекте разилась в меньшей степени ($p=0,023$).

Таблица 3. Средняя эффективность бримонидина 0,15% и ФКБТ в зависимости от стадии глаукомы.
Table 3. Mean efficacy of brimonidine 0.15% and FCBT depending on the stage of glaucoma.

Стадия Stage	ВГД, мм рт.ст. / IOP, mm Hg			% от исходного % of the baseline
	Исходное Initial IOP	после инстилляций IOP after instillation	Гипотензивный эффект Hypotensive effect	
Начальная / Early	27,45±0,7	20,84±0,404	7,06±0,63	23,68±1,6
Развитая / Moderate	28,84±1,1	20,66±0,85	8,14±0,92	26,8±2,3
Далекозашедшая Advanced	33,67±1,3	22,98±0,94	10,69±0,95	30,64±2,25
Терминальная Terminal	41,24±2,7	29,6±2,04	11,72±1,2	28,64±1,95

Таблица 4. Суммарная эффективность бримонидина 0,15% и ФКБТ в зависимости от исходных значений офтальмотонуса.
Table 4. Overall efficacy of brimonidine 0.15% and FCBT depending on baseline IOP values.

ВГД менее 30 мм рт.ст. / IOP of less than 30 mm Hg				
	Исходное ВГД Initial IOP	ВГД после инстилляций IOP after instillation	Гипотензивный эффект Hypotensive effect	% от исходного % of the baseline
ПОУГ / ROAG	25,8±0,34	19,68±0,4	6,4±0,4	24,28±1,4
ОГ / ОН	26,19±0,3	20,28±0,5	6,07±0,5	22,82±1,7
ПГ / PG	26,14±0,77	21,71±0,6	4,71±0,7	17,5±2,4
ВГД более 30 мм рт.ст. / IOP of more than 30 mm Hg				
ОГ / ОН	33,32±0,57	22,87±0,9	10,45±1,02	30,81±2,9
ПОУГ / ROAG	38,11±1,1	25,81±0,9	12,36±0,74	32,06±1,56
ЗУГ / PACG	45,00±2,91	28,78±2,93	16,22±1,9	36,11±3,8

Мы не получили достоверных отличий в гипотензивном эффекте применения бримонидина 0,15% и ФКБТ в качестве дополнительного гипотензивного препарата в глазах, ранее получающих монотерапию либо комбинированную терапию. При предшествующей монотерапии нам удалось достичь значений ВГД 23,06±1,0 мм рт.ст., при комбинированной — 26,52±1,8 мм рт.ст. ($p=0,075$), что составило 8,96±0,8 мм рт.ст. и 9,72±1,4 мм рт.ст. от исходного ($p=0,608$), или 27,48±2,0% и 25,88±2,7%, соответственно ($p=0,64$).

Полученные данные отличаются от показанных ранее в исследовании 120 глаз, получавших в качестве стартовой терапии аналоги простагландинов и имеющих декомпенсированное ВГД. Авторы рекомендовали в качестве добавочной терапии бримонидин 0,15% и оценили через 4 месяца его эффективность, которая составила 4,8 мм рт.ст. (21%). Данная эффективность оценивалась как удовлетворительная, однако, в данном исследовании авторы не указывают исходные значения офтальмотонуса [15]. По данным других иностранных

авторов, ФКБТ эффективна в качестве стартовой терапии у пациентов с ПОУГ, осложненной псевдоэксфолиативный синдромом, которая подтверждена в 6-месячном исследовании 60 глаз. Среднее исходное ВГД без лечения составило 26,2±2,1 мм рт.ст., а через 6 месяцев среднесуточное ВГД составило 18,0±2,8 мм рт.ст. (снижение на 8,2±1,5 мм рт.ст., 31,7%) [16]. Также представляют интерес данные, полученные при исследовании в реальной практике 52 глаз с различными формами глаукомы, находящихся на предшествующей терапии различными вариантами моно- и комбинированной терапии. Авторы получили снижение ВГД с 21,2 до 18,0 мм рт.ст. к концу 12 месяцев наблюдения [17].

Гипотензивный эффект в зависимости от стадии заболевания

Мы наблюдали 69 глаз с начальной, 44 глаза с развитой, 45 глаз с далекозашедшей и 25 глаз с терминальной стадиями глаукомы. После применения капель мы получили следующие значения, которые представлены в табл. 3.

Таблица 5. Гипотензивный эффект в зависимости от применения бримонидина 0,15% и ФКБТ.
 Table 5. Hypotensive effect from the use of brimonidine 0.15% and FCBT.

Препарат Drug	ВГД, мм рт.ст. / IOP, mm Hg			% от исходного % of the baseline
	Исходное ВГД Initial IOP	ВГД после инстилляций IOP after instillation	Гипотензивный эффект Hypotensive effect	
Бримонидин 0,15% Brimonidine 0.15%	27,12±0,37	20,99±0,345	6,36±0,31	22,5±0,97
ФКБТ / FCBT	35,54±1,01	23,54±0,78	12,0±0,64	33,27±1,43

Из табл. 3 видно, что уровень офтальмотонуса после инстилляций капель выше при далекозашедшей стадии, но разница с начальной и развитой стадией недостоверна ($p=0,07$), и достоверно выше в терминальную ($p=0,001$). Наибольший эффект от применения капель получен в продвинутые стадии заболевания, однако, различия в снижении ВГД в далекозашедшую стадию в сравнении с развитой стадией недостоверна ($p=0,057$) и достоверно отличается лишь при терминальной стадии ($p=0,021$). В процентном отношении разница между группами в гипотензивном эффекте не достоверна (соответственно, $p=0,85$; $p=0,24$; $p=0,593$).

Гипотензивный эффект капель в зависимости от исходных значений ВГД

При анализе степени снижения ВГД в зависимости от исходных значений мы разделили пациентов на две группы: с исходными значениями ВГД менее 30 мм рт.ст. и более 30 мм рт.ст.

В группу с исходным значением ВГД менее 30 мм рт.ст. вошло 192 глаза, в 154 из которых инстиллировали бримонидин 0,15%, в 38 — ФКБТ. Среди них были 98 глаз с ПОУГ, 72 глаза с ОГ и 14 глаз с ПГ. В группу пациентов с ВГД более 30 мм рт.ст. вошло 114 глаз, из которых в 46 инстиллировали бримонидин 0,15%, в 64 — ФКБТ. Группа ПГ исключена из наблюдения из-за малого количества случаев. По данным литературы, у пациентов с ВГД более 35 мм рт.ст. эффективна ФКБТ. Так, к 12 неделе снижение ВГД составило $3,45 \pm 2,53$ мм рт.ст. [18].

Гипотензивный эффект у наших пациентов представлен в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что при ВГД менее 30 мм рт.ст. разница между полученными в результате инстилляций значениями ВГД между ПОУГ и ОГ недостоверна ($p=0,35$), а в группе ПГ офтальмотонус более высокий ($p=0,012$). Достоверно меньший гипотензивный эффект мы получили при ПГ в сравнении с ПОУГ ($p=0,043$). При ПОУГ и ОГ гипотензивный эффект был значителен и не отличался между группами ($p=0,58$). Процент снижения офтальмотонуса был меньший в глазах с ПГ в сравнении с ПОУГ и ОГ (соответственно, $p=0,019$ и $p=0,47$).

Представленные в табл. 4 данные демонстрируют, что в группе пациентов с исходным ВГД более 30 мм рт.ст. значения офтальмотонуса после инстилляций были ниже при ОГ и достоверно отличались от ПОУГ ($p=0,025$). В то же время разница между ПОУГ и ЗУГ в полученных значениях ВГД была недостоверна ($p=0,355$). Наибольший гипотензивный эффект получен у пациентов с ЗУГ, однако, разница с ПОУГ и ОГ не была достоверна (соответственно, $p=0,135$ и $p=0,081$), равно как и процент снижения офтальмотонуса ($p=0,707$ и $p=0,347$).

Отличные от наших данные получены в проведенном ранее исследовании, которое включало 4 центра и 1123 глаза, где авторы сравнивали эффективность и безопасность применения различных вариантов концентрации бримонидина среди пациентов 18 лет и старше с диагнозом глаукомы (первичная открытоугольная, псевдоэкзофилиативная, с синдромом пигментной дисперсии, хроническая закрытоугольная после периферической иридэктомии/иридотомии с функционирующим отверстием). При всех концентрациях авторы получили сравнимый гипотензивный эффект, однако, переносимость 0,15% раствора бримонидина оказалась лучше. При этом авторы не показывают в своем исследовании, что эффективность препаратов различалась от формы глаукомы, при том, что в данное исследование были включены глаза с большим размахом значений ВГД — от 22 до 34 мм рт.ст. [19].

Гипотензивный эффект капель в зависимости от применения бримонидина 0,15% и ФКБТ

Инстиляция бримонидина 0,15% была произведена в 185 глаз, ФКБТ — в 100 глаз, что представлено в табл. 5.

Разница в полученных данных офтальмотонуса после инстилляций капель достоверна ($p=0,003$). Из табл. 5 видно, что вдвое больший гипотензивный эффект получен при закапывании ФКБТ ($p<0,001$), процент снижения офтальмотонуса от исходного тоже различался ($p<0,001$).

Сходные данные получили наши европейские коллеги при исследовании пациентов с глаукомой или ОГ, 385 из которых получали ФКБТ 2 раза в день, 382 — бримонидин 0,2% 3 раза в день

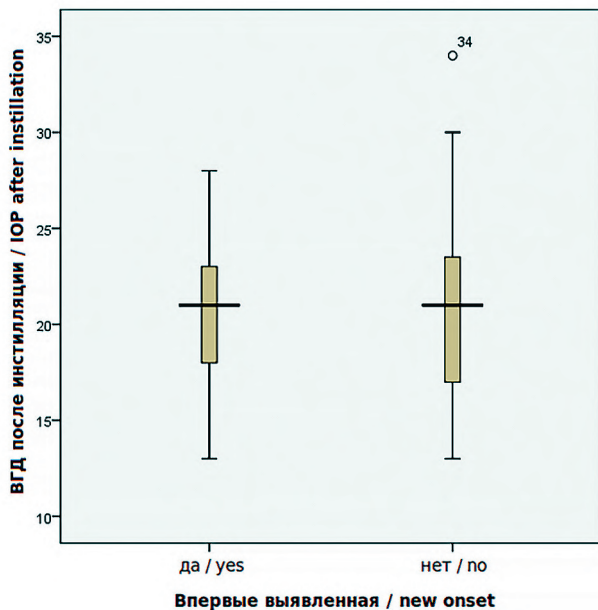


Рис. 5. Гипотензивный эффект бримонидина 0,15% в глазах с впервые выявленной нелеченной глаукомой и ОГ в сравнении с выявленной ранее патологией.

Fig. 5. Hypotensive effect of brimonidine 0.15% in eyes with newly diagnosed untreated glaucoma and OH compared to previously diagnosed pathology.

и 392 — тимолол 0,5% 2 раза в день. Авторы показали, что среднее снижение ВГД по сравнению с исходным уровнем было значительно больше при применении ФКБТ, чем при использовании тимолола или бримонидина, где разница превышала 1,5 мм рт.ст. [20]. Интересные данные о влиянии ФКБТ на корнеальный гистерезис получены в отечественном исследовании 27 глаз с компенсированным ВГД, которое составило 17,6 (15,3–19,6) мм рт.ст., но имели низкий корнеальный гистерезис — до 5,6–8,2 мм рт.ст. — где авторы применили в качестве добавочной терапии ФКБТ. Были получены дополнительный гипотензивный эффект, составивший в среднем 4,6 мм рт.ст., и повышение корнеального гистерезиса в среднем на 2,3 мм рт.ст., а также стабилизация структурно-функциональных показателей [21].

Для анализа максимального и достаточного гипотензивного эффекта исследуемых капель мы сформировали несколько групп.

Проанализировано 95 глаз с ОГ, в 73 из которых уровень ВГД был менее 30 мм рт.ст., в 63 из которых мы применили инстилляцию бримонидина 0,15%. В результате применения капель мы получили ВГД $20,52 \pm 0,53$ мм рт.ст., что на $5,63 \pm 0,46$ мм рт.ст. ($21,3 \pm 1,7\%$) меньше исходного. Полученные значения ВГД после однократной инстилляцией бримонидина 0,15% позволяют добиться давления цели и рекомендовать монотерапию бримонидина 0,15% в качестве стартовой терапии при ОГ с исходным уровнем ВГД менее 30 мм рт.ст.

Впервые выявленная глаукома наблюдалась в 69 глазах, из которых в 50 глазах ВГД было менее 30 мм рт.ст. и в 19 глазах более 30 мм рт.ст. В данной клинической ситуации в 52 глазах была выполнена инстилляцией бримонидина 0,15% и в 17 глазах — ФКБТ. В 45 глазах, где глаукома выявлена впервые при исходных значениях ВГД менее 30 мм рт.ст. после инстилляцией бримонидина 0,15%, мы получили ВГД $20,11 \pm 0,54$ мм рт.ст., снижение составило $5,39 \pm 0,45$ мм рт.ст. ($20,68 \pm 1,64\%$). Полученные после однократной инстилляцией значения позволяют рекомендовать монотерапию бримонидина 0,15% в качестве стартовой терапии при впервые выявленной глаукоме с офтальмотонусом меньше 30 мм рт.ст.

В проведенных ранее исследованиях 30 глаз с ПОУГ и ОГ с исходным уровнем ВГД $22,9 \pm 1,6$ мм рт.ст. авторы применили в качестве стартовой терапии ФКБТ и отметили выраженный гипотензивный эффект. К концу 4 недель терапии ВГД составило $15,0 \pm 2,1$ мм рт.ст., суточное снижение ВГД составило $7,8 \pm 1,9$ мм рт.ст. [22].

Общая гипотензивная эффективность инстилляцией бримонидина 0,15% в глазах с впервые выявленной глаукомой и ОГ в сравнении с этими же состояниями, выявленными ранее, представлена на рис. 5.

На рис. 5 видно, что при впервые выявленной глаукоме и ОГ в сравнении с этими заболеваниями, выявленными ранее, среднее значение ВГД не различается. Однако в случае ранее выявленного заболевания получен больший разброс значений ВГД, полученных после инстилляцией, и в меньшем количестве случаев достигнуто давление цели.

Эти данные согласуются с полученными ранее в исследовании 76 глаз, 44 из которых были с впервые выявленной глаукомой, а 32 — с отсутствием стойкой нормализации ВГД на фоне монотерапии тимолола малеатом 0,5%. На фоне применения бримонидина 0,15% в обеих группах было выявлено среднее снижение уровня ВГД на 8,07 и 6,68 мм рт.ст., соответственно [23]. Также хороший гипотензивный эффект от применения бримонидина 0,15% наблюдался в другом исследовании при различных клинических ситуациях: 38 глаз с впервые выявленной глаукомой; 48 глаз, получавших монотерапию с нормализованным офтальмотонусом, где была произведена замена терапии на бримонидин 0,15% и 60 глаз, где бримонидин 0,15% был включен для усиления ранее назначенного гипотензивного режима. Во всех группах авторы получили выраженный гипотензивный эффект и достигли давления цели в 1-й группе в 71,0% случаев, во 2-й группе — 66,6% случаев, в 3-й группе — в 51,3% случаев. Авторы делают вывод о том, что бримонидин 0,15% может быть рекомендован для монотерапии, особенно в случаях впервые выявленной глаукомы, а также для усиления гипотензивного режима или замены ранее назначенной терапии [24].

Таблица 6. Эффективность бримонидина 0,15% или ФКБТ в зависимости от стадии глаукомы и исходного уровня офтальмотонуса.

Table 6. Efficacy of brimonidine 0.15% or FCBT depending on the stage of glaucoma and initial IOP level.

Начальная стадия с ВГД менее 30 мм рт.ст. / Early glaucoma and IOP of less than 30 mm Hg				
	Исходное ВГД Initial IOP	ВГД после инстилляций IOP after instillation	Гипотензивный эффект Hypotensive effect	% от исходного % of the baseline
Бримонидин 0,15% Brimonidine 0.15%	24,8±0,47	20,21±0,48	5,0±0,44	19,18±1,6
ФКБТ / FCBT	26,18±0,84	20,55±0,97	5,64±0,77	21,64±2,65
Развитая стадия с ВГД менее 30 мм рт.ст. / Moderate glaucoma and IOP of less than 30 mm Hg				
Бримонидин 0,15% Brimonidine 0.15%	25,04±0,75	19,59±0,8	5,44±0,63	21,44±2,35
Далекозашедшая глаукома на терапии / Advanced glaucoma with therapy				
Бримонидин 0,15% Brimonidine 0.15%	29,69±1,22	21,69±0,93	8,00±1,3	25,92±3,3
ФКБТ / FCBT	36,5±2,3	24,27±1,7	12,23±1,45	33,24±3,5

Впервые выявленная глаукома с ВГД более 30 мм рт.ст. наблюдалась всего в 19 глазах, в 7 из которых был закапан бримонидин 0,15%, а в 12 глаз — ФКБТ. После инстилляций уровень ВГД составил $23,43 \pm 1,6$ и $21,67$ мм рт.ст., соответственно. Снижение составило $8,43 \pm 1,72$ мм рт.ст. ($26,00 \pm 5,3\%$) и $14,17$ мм рт.ст. ($38,58 \pm 3,4\%$), соответственно. Полученные данные позволяют сделать вывод, что в клинической ситуации при впервые выявленной глаукоме с исходным ВГД более 30 мм рт.ст. предпочтительнее применение ФКБТ, которая позволила сильнее снизить офтальмотонус. В группе пациентов с высокими значениями ВГД возможно назначение ФКБТ в режиме дозирования трижды в день, что, по мнению иностранных авторов, дает более выраженный гипотензивный эффект. Как показано в исследовании 31 глаза, увеличение частоты приема препарата ФКБТ приводило к дополнительному снижению ВГД на $2,25 \pm 1,18$ мм рт.ст., что соответствует дополнительному снижению ВГД на 10,3% по сравнению с исходным уровнем [25].

При анализе 76 глаз, получавших ранее гипотензивную терапию, оказавшейся неэффективной, мы дополнительно инстиллировали в 36 случаях бримонидин 0,15% и в 40 случаях ФКБТ в зависимости от исходных значений офтальмотонуса. В результате мы получили снижение ВГД до $21,26 \pm 1,01$ и $26,75 \pm 1,37$ мм рт.ст. (соответственно, снижение на $7,69 \pm 0,9$ мм рт.ст.; $p=0,003$ и $10,58 \pm 1,2$ мм рт.ст., $p=0,036$). Однако в процентном соотношении разница в гипотензивном эффекте была недостоверна — $25,44 \pm 2,25\%$ и $28,31 \pm 2,26\%$ от исходного, соответственно ($p=0,379$). Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что и бримонидин 0,15%, и ФКБТ обладают высокой эффективностью

в качестве добавочной терапии, однако, в нашем случае не позволили при однократной инстиляции достичь рекомендуемых значений офтальмотонуса.

Об эффективности бримонидина 0,15% в качестве добавочной терапии свидетельствует мета-анализ 11 опубликованных рандомизированных клинических испытаний с участием 1493 пациентов, по данным которого в группе бримонидина наблюдалось значительное снижение пикового ВГД и хороший суточный контроль офтальмотонуса [26]. Причем была показана эффективность как в глазах с некомпенсированным ВГД на исходной терапии, так и с компенсированным. Так, в исследовании 355 глаз пациентов с неконтролируемым на монотерапии ВГД от 22 до 34 мм рт.ст. применили ФКБТ и отдельно бримонидин 0,15% и тимолол 0,5% в качестве добавочной терапии. Авторам удалось дополнительно снизить ВГД от 4,4 до 5,3 мм рт.ст. в каждой группе, а также показать, что фиксированная комбинация так же эффективная, как и раздельное применение ее компонентов [27]. В другом исследовании при анализе 861 пациента, находящихся на исходной терапии, среднее ВГД было $20,8 \pm 3,5$ мм рт.ст., а после их перевода на ФКБТ через 12 недель получили $16,5 \pm 2,7$ мм рт.ст. Целевое ВГД менее 18 мм рт.ст. было достигнуто в 79,5% всех глаз на 12-й неделе [28]. Сходные данные получены в отечественном исследовании, где 38 пациентам с компенсированным ВГД на исходной монотерапии в качестве добавочного препарата назначили бримонидин 0,15%. Через 24 месяца получили снижение ВГД на 2,9–4,2 мм рт.ст., что было достоверно ниже по сравнению с исходным и по сравнению с контрольной группой. Авторы делают выводы, что дополнительная адъювантная терапия бримонидином 0,15%

Таблица 7. Гипотензивный эффект бримонидина 0,15% и ФКБТ в зависимости от исходного уровня офтальмотонуса.

Table 7. Hypotensive effect of brimonidine 0.15% and FCBT depending on the initial IOP level.

Препараты Drugs	Исходное ВГД Initial IOP	ВГД после инстилляций IOP after instillation	Гипотензивный эффект Hypotensive effect	% от исходного % of the baseline
Бримонидин 0,15% Brimonidine 0.15%	25,56±0,256	20,23±0,31	5,6±0,274	21,32±1,0
ФКБТ / FCBT	39,88±1,135	25,99±0,95	13,96±0,75	35±1,552

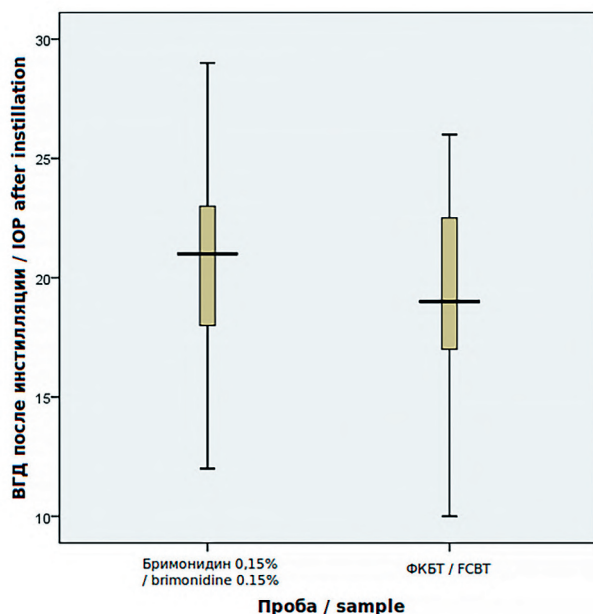


Рис. 6. Гипотензивный эффект от применения бримонидина 0,15% и ФКБТ в глазах с глаукомой и ОГ при исходном ВГД ниже 30 мм рт.ст.

Fig. 6. Hypotensive effect from the use of brimonidine 0.15% and FCBT in eyes with glaucoma and OH at initial IOP of less than 30 mm Hg.

обеспечила достоверное снижение ВГД, улучшение гидродинамики, улучшение биомеханических параметров корнеосклеральной оболочки глаза, положительную динамику полей зрения и ретинографических параметров [29]. Однако в нашем случае не удалось достичь давления цели, вероятно, по причине более высоких исходных цифр ВГД.

При попытке оценить эффективность исследуемых препаратов в зависимости от стадии глаукомы мы выделили начальную стадию с исходным ВГД менее 30 мм рт.ст., которая была самая многочисленная — 55 глаз, в 41 из которых закапали бримонидин 0,15% в 11 ФКБТ. Эффективность применения представлена в табл. 6.

Из представленных в табл. 6 данных видно, что при начальной глаукоме с ВГД менее 30 мм рт.ст. исходный офтальмотонус между группами достоверно не отличался ($p=0,172$), полученный уровень ВГД также был равнозначен ($p=0,976$), как и гипо-

тензивный эффект ($p=0,482$). Полученные данные свидетельствуют о равной эффективности инстилляций бримонидина 0,15% и его фиксированной комбинации, что позволяет рекомендовать монотерапию бримонидином 0,15% в начальную глаукому с исходным ВГД менее 30 мм рт.ст. в силу достаточной эффективности.

С развитой стадией глаукомы с исходным ВГД менее 30 мм рт.ст. оказалось 32 глаза, в 27 из которых инстиллировали бримонидин 0,15%. Гипотензивная эффективность представлена в табл. 6, где мы наблюдали достаточный гипотензивный эффект при невысоком исходном ВГД.

С развитой стадией с ВГД более 30 мм рт.ст. оказалось малое количество наблюдений, поэтому они не подлежали анализу. В недавнем отечественном исследовании 121 глаза с развитой стадией глаукомы авторы применили бримонидин 0,2% в качестве добавочного препарата к двухкомпонентной терапии. Авторы получили уровень ВГД в $12,8 \pm 3,5$ мм рт.ст. к концу 6 месяца наблюдения, что составило 16,3% снижение от исходного, а также стабилизацию поля зрения [30].

С далекозашедшей глаукомой проанализировано 45 глаз, из которых в 10 случаях была впервые выявленная глаукома, а в 35 пациенты уже получали разные виды терапии. В глаза с впервые выявленной глаукомой в 6 случаях инстиллировали бримонидин 0,15%, в 4 глаза — ФКБТ и получили ВГД $21,8 \pm 1,5$ мм рт.ст. Снижение составило $10,8 \pm 2,16$ мм рт.ст. от исходного, или $31,3 \pm 5,075\%$. В 13 глаз, находящиеся ранее на терапии, мы инстиллировали бримонидин 0,15%, в 22 глаза — ФКБТ. Данные, представленные в табл. 6, демонстрирует более высокие исходные значения ВГД в группе, где была инстиляция ФКБТ ($p=0,014$). Однако полученный после инстилляций офтальмотонус достоверно между группами не различался ($p=0,191$), при этом гипотензивный эффект в группе ФКБТ было достоверно выше ($p=0,037$). В данной группе количество наблюдений недостаточно, однако, во всех случаях далекозашедшей глаукомы нам не удалось добиться достаточного для данных глаз гипотензивного эффекта. Из полученных данных следует вывод, что большей гипотензивной эффективностью в случае далекозашедшей глаукомы обладает ФКБТ.

Представленные нами выше данные демонстрируют сопоставимую гипотензивную эффективность применения бримонидина 0,15% и ФКБТ при начальной стадии глаукомы с ВГД менее 30 мм рт.ст., однако, при объединении ПОУГ и ОГ в единую группу, результат разнится. Общий уровень ВГД после применения бримонидина 0,15% или ФКБТ при глаукоме и ОГ с исходными значениями офтальмотонуса ниже 30 мм рт.ст. представлен на рис. 6.

Анализ полученных ранее результаты эффективности бримонидина 0,15% и ФКБТ в зависимости от различных клинических ситуаций позволил нам провести систематизацию этих данных для дифференцированного назначения препаратов. Мы разделили пациентов по уровню ВГД: с исходным значением менее 30 мм рт.ст. инстиллировали бримонидин 0,15% (154 глаза), а с исходным значением более 30 мм рт.ст. инстиллировали ФКБТ (68 глаз). Данные об гипотензивной эффективности представлены в табл. 7.

Полученные данные позволяют в рутинной клинической практике использовать бримонидин 0,15% для снижения ВГД при исходных значениях менее 30 мм рт.ст. Если же ВГД превышает данные значения, более эффективна ФКБТ.

Заключение

По результатам нашего исследования установлено, что более выраженный гипотензивный эффект от однократной инстиляции бримонидина 0,15% и ФКБТ наблюдается у пациентов в возрасте 60–79 лет. Он составил 9 мм рт.ст. (снижение 28% от исходного). Максимальный гипотензивный эффект наблюдается у лиц старше 80 лет — $32,46 \pm 0,9\%$ от исходного. Это позволяет его рекомендовать в качестве препарата выбора в старшей возрастной группе при отсутствии к нему системных противопоказаний.

Наибольший гипотензивный эффект ($31,69 \pm 3,5\%$ от исходного) был получен при ЗУГ. Однако после закапывания ВГД составило $25,69 \pm 2,4$ мм рт.ст., что нельзя считать давлением цели. При ПОУГ и ОГ процент снижения ВГД от исходных цифр был ниже, но значение ВГД достигли $22,3 \pm 0,53$ мм рт.ст. и $20,87 \pm 0,48$ мм рт.ст., соответственно. Полученные данные позволяют рекомендовать применение бримонидина 0,15% или его фиксированной комбинации при ПОУГ и ОГ и в составе комплексной терапии ЗУГ.

При применении бримонидина 0,15% или ФКБТ в качестве стартовой терапии мы получили выраженный гипотензивный ответ ($24,95 \pm 1,14\%$ от исходного). При этом ВГД составило $20,8 \pm 0,34$ мм рт.ст., что позволяет рекомендовать применение данных препаратов. Тогда как в глазах с ранее установленным диагнозом, где исходное ВГД было выше, гипотензивный эффект составил $28,9 \pm 1,3\%$ от исходного, который позволил достичь офтальмотонуса

в $23,42 \pm 0,7$ мм рт.ст. Это позволяет рекомендовать использование данных препаратов в составе комбинированной или комплексной терапии. При этом различий в гипотензивном эффекте в зависимости от получаемой ранее моно- и комбинированной терапии не отмечено. И в том, и в другом случаях полученный уровень ВГД был выше рекомендованных значений, что позволяет рассматривать данных пациентов как претендентов на хирургическое лечение.

По результатам исследования, после инстиляции бримонидина 0,15% или ФКБТ нам удалось получить ВГД в начальной стадии $20,84 \pm 0,4$ мм рт.ст. (снижение на $23,68 \pm 1,6\%$), в развитой $20,66 \pm 0,85$ мм рт.ст. (снижение на $26,8 \pm 2,3\%$), что дает возможность рекомендовать применение данных препаратов. В то же время как в далекозашедшей, так и в терминальной стадии гипотензивный эффект был выше и составил $30,64 \pm 2,25\%$ и $28,64 \pm 1,95\%$ от исходного, соответственно, однако полученное ВГД не соответствует рекомендуемому — были получены значения $22,98 \pm 0,94$ и $29,6 \pm 2,04$ мм рт.ст., соответственно.

При исходных значениях ВГД менее 30 мм рт.ст. инстиляция бримонидина 0,15% или его фиксированной комбинации эффективна при ПОУГ и ОГ, где ВГД достигло $19,68 \pm 0,4$ мм рт.ст. и $20,28 \pm 0,6$ мм рт.ст., соответственно, что дает нам возможность рассматривать данную терапию как успешную. При исходном ВГД более 30 мм рт.ст. при ОГ, ПОУГ и ЗУГ нам не удалось получить достаточное снижение ВГД, которое составило $22,87 \pm 0,9$ мм рт.ст., $25,81 \pm 0,9$ мм рт.ст. и $28,78 \pm 2,9$ мм рт.ст. При этом процент снижения ВГД от исходного был $30,81 \pm 2,9\%$, $32,06 \pm 1,6\%$ и $36,11 \pm 3,8\%$, соответственно, что позволяет рекомендовать применение исследуемых препаратов в составе комбинированной терапии.

При сравнении гипотензивного действия бримонидина 0,15% и ФКБТ у пациентов получены разные показатели. При закапывании бримонидина 0,15% ВГД снижалось на $22,57 \pm 0,97\%$ и его уровень составил $20,99 \pm 0,35$ мм рт.ст. При применении ФКБТ процент снижения ВГД от исходного составил $33,27 \pm 1,4\%$, однако, это позволило достичь офтальмотонуса $23,54 \pm 0,8$ мм рт.ст. Это объясняется тем, что мы применяли ФКБТ при более высоких исходных значениях ВГД.

При исходном ВГД менее 30 мм рт.ст. и применении бримонидина 0,15% нам удалось снизить офтальмотонус до $20,23 \pm 0,31$ мм рт.ст. ($21,32 \pm 1,0\%$ от исходного). Вместе с тем, с исходным ВГД более 30 мм рт.ст. при инстиляции ФКБТ мы получили $25,99 \pm 0,95$ мм рт.ст., что составило $35 \pm 1,55\%$ от исходного.

Исследование позволяет рекомендовать бримонидин 0,15% и ФКБТ в качестве первичной терапии при повышенном офтальмотонусе: для снижения исходного ВГД менее 30 мм рт.ст. — бримонидин

0,15%, более 30 мм рт.ст. — ФКБТ. Мы получили значительный гипотензивный эффект в короткий промежуток времени при всех видах глаукомы независимо от исходных значений ВГД.

Полученные данные позволяют рекомендовать бримонидин 0,15% или ФКБТ у пациентов старше 60 лет, где мы получили наибольший гипотензивный эффект от капель.

По результатам исследования возможно рекомендовать к применению бримонидин 0,15% в качестве стартовой терапии при начальной ПОУГ и ОГ с исходным ВГД менее 30 мм рт.ст., где мы получили после инстилляций рекомендованные значения офтальмотонуса.

Литература

1. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 3:4-7.
2. Национальное руководство по глаукоме. Для практикующих врачей. Под ред. Егорова Е.А., Астахова Ю.С., Еричева В.П. М: ГЭОТАР-Медиа 2015; 456.
3. 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):8387.
4. Дугина А.Е. Селективные агонисты α_2 -адренорецепторов в лечении глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2014; 13(3):95-100.
5. Seymenoglu G, Baser EF, Öztürk B, Gülhan C. Comparison of dorzolamide/timolol versus brimonidine/timolol fixed combination therapy in the management of steroid-induced ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2015; 24(2):111-116. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31829d9b5c>.
6. Антонов А.А., Козлов И.В., Косова Д.В. Лечение и профилактика повышения офтальмотонуса после хирургических вмешательств. *Российский офтальмологический журнал*. 2018; 11(4):96-102. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-96-101>
7. Yokoyama Y, Kawasaki R, Takahashi H, Maekawa S, Tsuda S, Omodaka K, Nakazawa T. Effects of Brimonidine and Timolol on the Progression of Visual Field Defects in Open-angle Glaucoma: A Single-center Randomized Trial. *J Glaucoma* 2019; 28(7):575-583. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001285>
8. Лоскутов И.А., Беляева А.В. Венозный кровоток на фоне гипотензивной терапии альфа-адреномimetиками у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2012; 2:25-28.
9. Wy S, Kim YK, Jeoung JW, Park KH, Ha A. Comparison of Two Combinations of Maximum Medical Therapy for Lowering Intraocular Pressure in Primary Open-angle Glaucoma. *Korean J Ophthalmol* 2020; 34(1):19-26. <https://doi.org/10.3341/kjo.2019.0094>.
10. Kim JM, Park KH, Kim CY, Kim HK, Kim TW, Kim MS. Effects of brimonidine timolol fixed combination therapy on anterior ocular segment configuration. *Jpn J Ophthalmol* 2011; 55(4):356-361. <https://doi.org/10.1007/s10384-011-0046-y>.
11. Gerente VM, Biondi AC, Barbosa CP, Lottenberg CL, Paranhos A Jr. Effect of brimonidine tartrate 0.15% on scotopic pupil: controlled trial. *J OculPharmacol Ther* 2007; 23(5):476-480. <https://doi.org/10.1089/jop.2007.0017.R1>.
12. Nejad M, Lin SR, Hwang LH, Landig M, Al-Hashimi S, Bartlett JD. Effect of over-the-counter brimonidine tartrate 0.025% ophthalmic solution on pupil size in healthy adults. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021; 259(11):3333-3338. <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05297-8>.
13. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S; Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 2011; 151(4):671-681. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.09.026>. Erratum in: *Am J Ophthalmol* 2011; 151(6):1108.

При ВГД более 30 мм рт.ст., при далекозашедшей глаукоме, ЗУГ либо в случае ранее леченной глаукомы (независимо от вида предшествующей терапии) предпочтительно назначение ФКБТ в силу большего гипотензивного эффекта в составе комбинированной терапии или комплексного лечения.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Малышев А.В., Апостолова А.С.
Сбор и обработка материала: Апостолова А.С., Карапетов Г.Ю., Тешев А.Ф., Сергиенко А.А.

Статистическая обработка: Апостолова А.С.

Написание статьи: Апостолова А.С., Сергиенко А.А., Тешев А.Ф.

Редактирование: Малышев А.В., Ашхамахова М.К., Мидаев У.И.

References

1. Neroev VV, Kiseleva OA, Bessmertny AM. The main results of a multi-center study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian ophthalmological journal* 2013; 3:4-7.
2. Natsional'noe rukovodstvo po gaukome dlya praktikuyuschikh vrachei [National glaucoma guidelines for practitioners]. Egorov EA, Astakhov YuS, Eriчев VP, eds. Moscow, Geotar Media Publ., 2015. 456 p.
3. Zolotarev AV, Karlova EV, Lebedev OI, Stoliarov GM. Medication assisted activation of unweoscleral outflow of intraocular fluid in glaucoma: pathogenic aspects. *Vestn Oftalmol* 2013; 129(4):8387.
4. Dugina A.E. Selective of α_2 -adrenoceptor agonists in glaucoma treatment. *National Journal Glaucoma*. 2014; 13(3):95-100.
5. Seymenoglu G, Baser EF, Öztürk B, Gülhan C. Comparison of dorzolamide/timolol versus brimonidine/timolol fixed combination therapy in the management of steroid-induced ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2015; 24(2):111-116. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31829d9b5c>.
6. Antonov A.A., Kozlova I.V., Kosova D.V. Treatment and prevention of intraocular pressure increase after ophthalmic surgeries. *Russian Ophthalmological Journal*. 2018; 11(4):96-102. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-96-1017>
7. Yokoyama Y, Kawasaki R, Takahashi H, Maekawa S, Tsuda S, Omodaka K, Nakazawa T. Effects of Brimonidine and Timolol on the Progression of Visual Field Defects in Open-angle Glaucoma: A Single-center Randomized Trial. *J Glaucoma* 2019; 28(7):575-583. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001285>
8. Loskutov I.A., Belyaeva A.V. Venous blood flow during antihypertensive therapy with alpha-agonists in patients with primary open-angle glaucoma. *National Journal Glaucoma*. 2012; 2:25-28.
9. Wy S, Kim YK, Jeoung JW, Park KH, Ha A. Comparison of Two Combinations of Maximum Medical Therapy for Lowering Intraocular Pressure in Primary Open-angle Glaucoma. *Korean J Ophthalmol* 2020; 34(1):19-26. <https://doi.org/10.3341/kjo.2019.0094>.
10. Kim JM, Park KH, Kim CY, Kim HK, Kim TW, Kim MS. Effects of brimonidine timolol fixed combination therapy on anterior ocular segment configuration. *Jpn J Ophthalmol* 2011; 55(4):356-361. <https://doi.org/10.1007/s10384-011-0046-y>.
11. Gerente VM, Biondi AC, Barbosa CP, Lottenberg CL, Paranhos A Jr. Effect of brimonidine tartrate 0.15% on scotopic pupil: controlled trial. *J OculPharmacol Ther* 2007; 23(5):476-480. <https://doi.org/10.1089/jop.2007.0017.R1>.
12. Nejad M, Lin SR, Hwang LH, Landig M, Al-Hashimi S, Bartlett JD. Effect of over-the-counter brimonidine tartrate 0.025% ophthalmic solution on pupil size in healthy adults. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021; 259(11):3333-3338. <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05297-8>.
13. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S; Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 2011; 151(4):671-681. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.09.026>. Erratum in: *Am J Ophthalmol* 2011; 151(6):1108.

14. Нероев В.В., Золотарев А.В., Карлова Е.В., Киселева О.А., Шишкин М.М., Германова В.Н. Влияние приверженности к лечению на прогрессирование первичной открытоугольной глаукомы у пациентов в условиях клинической практики. *Вестник офтальмологии* 2019; 135(6):42-51.
<https://doi.org/10.17116/oftalma201913506142>
15. Bournias TE, Lai J. Brimonidine tartrate 0.15%, dorzolamide hydrochloride 2%, and brinzolamide 1% compared as adjunctive therapy to prostaglandin analogs. *Ophthalmology* 2009; 116(9):1719-1724.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.03.050>
16. Yüksel N, Gök M, Altıntaş O, Çağlar Y. Diurnal intraocular pressure efficacy of the timolol-brimonidine fixed combination and the timolol-dorzolamide fixed combination as a first choice therapy in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Curr Eye Res* 2011; 36(9):804-808.
<https://doi.org/10.3109/02713683.2011.584651>
17. Kóthy P, Holló G. Real-life experience of using brinzolamide/brimonidine fixed drop combination in a tertiary glaucoma centre. *Int Ophthalmol*. 2020; 40(2):377-383.
<https://doi.org/10.1007/s10792-019-01194-6>
18. Kim JM, Kim TW, Park SW, Park HL, Hwang YH, Jeoung JW, Kim CY. Comparison of the Intraocular Pressure-Lowering Effect and Safety of Preservative-Free And Preservative-Containing Brimonidine/Timolol Fixed-Combination Ophthalmic Solutions in Patients with Open-Angle Glaucoma. *Semin Ophthalmol*. 2021; 36(3):103-109.
<https://doi.org/10.1080/08820538.2021.1885722>
19. Katz LJ. Twelve-month evaluation of brimonidine-purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2002; 11(2):119-126.
<https://doi.org/10.1097/00061198-200204000-00007>
20. Craven ER, Walters TR, Williams R, Chou C, Cheetham JK, 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(4):337-348.
<https://doi.org/10.1089/jop.2005.21.337>
21. Арутюнян Л.Л. Влияние гипотензивной терапии на морфофункциональные и биомеханические параметры глаза. *Вестник офтальмологии* 2015; 131(5):61-67.
<https://doi.org/10.17116/oftalma2015131561-67>
22. Arcieri ES, Arcieri RS, Pereira AC, Andreo EG, Finotti IG, Sá Filho WF. Comparing the fixed combination brimonidine-timolol versus fixed combination dorzolamide-timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(4):683-689.
<https://doi.org/10.1185/030079907x178694>
23. Егоров Е.А., Верещагина А.И. Эффективность и безопасность применения Альфагана Р в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2015; 2:1.
24. Еричев В.П., Козлова И.В., Акопян А.И., Макарова А.С., Решикова В.С., Цзинь Дань. Селективные симпатомиметики в моно- и комбинированной терапии глаукомы. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(1):44-51.
25. Moisseiev E, Kurtz S, Lazar M, Shemesh G. Intraocular pressure reduction using a fixed combination of timolol maleate 0.5% and brimonidine tartrate 0.2% administered three times daily. *Clin Ophthalmol* 2013; 7:1269-1273.
<https://doi.org/10.2147/OPHT.S47760>
26. Cheng JW, Cheng SW, Yu DY, Wei RL, Lu GC. Meta-analysis of α_2 -adrenergic agonists versus carbonic anhydrase inhibitors as adjunctive therapy. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(4):543-550.
<https://doi.org/10.1185/03007995.2012.665363>
27. Goni FJ. 12-week study comparing the fixed combination of brimonidine and timolol with concomitant use of the individual components in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15(5):581-590.
<https://doi.org/10.5301/EJO.2008.4076>
28. Thelen U, Buchholz P, Kimmich F. Treatment of patients with primary open-angle glaucoma with a fixed combination of brimonidine 0.2%/timolol 0.5%: multicenter, open-label, observational study in Germany. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(4):1003-1009.
<https://doi.org/10.1185/03007990902805916>
29. Арутюнян Л.Л. Структурно-функциональные и биомеханические показатели первичной открытоугольной глаукомы при адьювантной терапии 0,15% бримонидином. *Национальный журнал глаукома* 2014; 13(1):28-34.
30. Газизова И.Р., Корелина В.Е. Место бримонидина в аддитивной терапии развитой стадии глаукомы. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2021; 21(2):69-71.
<https://doi.org/10.32364/2311-7729-2021-21-2-69-71>
14. Neroev V.V., Zolotarev A.V., Karlova E.V., Kiseleva O.A., Shishkin M.M., Germanova V.N. Influence of treatment adherence on the progression of primary open-angle glaucoma in patients in clinical practice. *Vestnik oftalmologii* 2019; 135(6):42-51.
<https://doi.org/10.17116/oftalma201913506142>
15. Bournias TE, Lai J. Brimonidine tartrate 0.15%, dorzolamide hydrochloride 2%, and brinzolamide 1% compared as adjunctive therapy to prostaglandin analogs. *Ophthalmology* 2009; 116(9):1719-1724.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.03.050>
16. Yüksel N, Gök M, Altıntaş O, Çağlar Y. Diurnal intraocular pressure efficacy of the timolol-brimonidine fixed combination and the timolol-dorzolamide fixed combination as a first choice therapy in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Curr Eye Res* 2011; 36(9):804-808.
<https://doi.org/10.3109/02713683.2011.584651>
17. Kóthy P, Holló G. Real-life experience of using brinzolamide/brimonidine fixed drop combination in a tertiary glaucoma centre. *Int Ophthalmol*. 2020; 40(2):377-383.
<https://doi.org/10.1007/s10792-019-01194-6>
18. Kim JM, Kim TW, Park SW, Park HL, Hwang YH, Jeoung JW, Kim CY. Comparison of the Intraocular Pressure-Lowering Effect and Safety of Preservative-Free And Preservative-Containing Brimonidine/Timolol Fixed-Combination Ophthalmic Solutions in Patients with Open-Angle Glaucoma. *Semin Ophthalmol*. 2021; 36(3):103-109.
<https://doi.org/10.1080/08820538.2021.1885722>
19. Katz LJ. Twelve-month evaluation of brimonidine-purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2002; 11(2):119-126.
<https://doi.org/10.1097/00061198-200204000-00007>
20. Craven ER, Walters TR, Williams R, Chou C, Cheetham JK, 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(4):337-348.
<https://doi.org/10.1089/jop.2005.21.337>
21. Arutyunyan LL. Influence of antihypertensive therapy on morpho-functional and biomechanical parameters of eyes. *Vestnik Oftalmologii*. 2015; 131(5):61-67.
<https://doi.org/10.17116/oftalma2015131561-67>
22. Arcieri ES, Arcieri RS, Pereira AC, Andreo EG, Finotti IG, Sá Filho WF. Comparing the fixed combination brimonidine-timolol versus fixed combination dorzolamide-timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(4):683-689.
<https://doi.org/10.1185/030079907x178694>
23. Egorov E.A., Vereshagina A.I. Pirogov Efficacy and safety of Alphagan P (brimonidine 0.15%) in glaucoma treatment. *RMJ Clinical ophthalmology* 2015; 2:1.
24. Erichev V.P., Kozlova I.V., Akopyan A.I., Makarova A.S., Reshchikova V.S., TszinDan. Selective sympathomimetics in monoand combination glaucoma therapy. *National Journal glaucoma*. 2015; 14(1):44-51.
25. Moisseiev E, Kurtz S, Lazar M, Shemesh G. Intraocular pressure reduction using a fixed combination of timolol maleate 0.5% and brimonidine tartrate 0.2% administered three times daily. *Clin Ophthalmol* 2013; 7:1269-1273.
<https://doi.org/10.2147/OPHT.S47760>
26. Cheng JW, Cheng SW, Yu DY, Wei RL, Lu GC. Meta-analysis of α_2 -adrenergic agonists versus carbonic anhydrase inhibitors as adjunctive therapy. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(4):543-550.
<https://doi.org/10.1185/03007995.2012.665363>
27. Goni FJ. 12-week study comparing the fixed combination of brimonidine and timolol with concomitant use of the individual components in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15(5):581-590.
<https://doi.org/10.5301/EJO.2008.4076>
28. Thelen U, Buchholz P, Kimmich F. Treatment of patients with primary open-angle glaucoma with a fixed combination of brimonidine 0.2%/timolol 0.5%: multicenter, open-label, observational study in Germany. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(4):1003-1009.
<https://doi.org/10.1185/03007990902805916>
29. Arutyunyan L.L. Structural, functional and biomechanical characteristics of primary open-angle glaucoma patients with brimonidine adjunctive therapy. *National Journal Glaucoma*. 2014; 13(1):28-34.
30. Gazizova I.R., Korelina V.E. The place of brimonidine in the additive therapy of advanced glaucoma. *RMJ Clinical ophthalmology* 2021; 21(2):69-71.
<https://doi.org/10.32364/2311-7729-2021-21-2-69-71>