

Эффективность и безопасность различных лекарственных форм бримонидина при глаукоме и офтальмогипертензии

А.В. Сидорова, А.С. Журавлев, А.В. Старостина, М.А. Елисеева

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

РЕФЕРАТ

Цель. Представить данные о механизме действия, эффективности и побочных эффектах различных лекарственных форм бримонидина при глаукоме и офтальмогипертензии.

Материал и методы. Для выполнения обзора был осуществлен поиск источников литературы по реферативным базам PubMed и Scopus за период до 2021 года включительно, используя ключевые слова «brimonidine», «efficacy», «safety», «glaucoma medication». Всего было отобрано 36 статей, относящихся к теме обзора. Начало публикаций по этой теме относится к 1995 г.

Результаты. Агонист α_2 -адренорецепторов бримонидин эффективно снижает ВГД и может быть использован в качестве монотерапии, адъювантной и заместительной терапии. Эффективность бримонидина аналогична эффективности тимолола и преобладает над бетаксололом, но уступает аналогам простагландинов. Новая лекар-

ственная формула препарата бримонидин-пурит 0,15% обладает более благоприятным профилем безопасности и переносимости, чем оригинальный бримонидин 0,2%, при сохранении аналогичной эффективности. Однако большинству пациентов для поддержания целевого ВГД требуется два и более гипотензивных препарата. В данном контексте бримонидин является одним из наиболее подходящих препаратов благодаря доказанной эффективности при комбинации с другими классами гипотензивных препаратов.

Заключение. Бримонидин может использоваться в качестве монотерапии при глаукоме и офтальмогипертензии. А также по результатам экспериментальных и клинических исследований выявлен потенциальный нейропротективный эффект бримонидина, который связан с прямым действием на клетки сетчатки, независимо от влияния препарата на внутриглазное давление.

Ключевые слова: глаукома, бримонидин, гипотензивные капли, внутриглазное давление ■

ABSTRACT

Efficacy and safety of various brimonidine formulations in the treatment of glaucoma and ocular hypertension

A.V. Sidorova, A.S. Zhuravlev, A.V. Starostina, M.A. Eliseeva

Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

Purpose. To present data on the mechanism of action, efficacy, and side effects of various brimonidine dosage forms in the treatment of glaucoma and ocular hypertension.

Material and methods. To perform the review, literature sources were searched through the PubMed and Scopus databases up to and including 2021, using the keywords «brimonidine», «efficacy», «safety», «glaucoma medication». A total of 36 articles related to the topic of the review were selected. The beginning of publications on this topic dates back to 1995.

Results. Brimonidine, an α_2 -adrenoceptor agonist, effectively reduces intraocular pressure and can be used as monotherapy, adjuvant and replacement therapy. The effectiveness of brimonidine is similar to that of timolol and prevails over betaxolol but inferior to prostaglandin analogues. The new drug formulation brimonidine-purite 0.15%

has a more favorable safety and tolerability profile than the original brimonidine 0.2% while maintaining similar efficacy. However, most patients require two or more hypotensive medications to maintain target IOP. In this context, brimonidine is one of the most appropriate drugs because of its proven efficacy when combined with other classes of hypotensive drugs.

Conclusion. Brimonidine can be used as monotherapy for glaucoma and ocular hypertension. Experimental and clinical studies have shown a potential neuroprotective effect of brimonidine, which is associated with a direct effect on retinal cells, regardless of the effect of the drug on intraocular pressure.

Key words: glaucoma, brimonidine, hypotensive drops, intraocular pressure ■

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома – это прогрессирующее заболевание, которое характеризуется повышением внутриглазного давления (ВГД) с развитием нейрооптикопатии и появлением дефектов полей зрения. Глаукома является одним из наиболее распространенных глазных заболеваний, приводящих к необратимой слепоте. По данным на 2013 г., количество людей с глаукомой составляло 64,3 млн, а к 2040 г., предположительно, количество людей с данным заболеванием увеличится до 118 млн человек [1]. Повышение ВГД является наиболее значимым фактором риска развития и прогрессирования заболевания [2]. В ходе рандомизированных контролируемых исследований было установлено, что снижение ВГД позволяет предотвратить либо отложить развитие глаукомы у пациентов с офтальмогипертензией, а также замедлить прогрессию уже выявленной глаукомы [3, 4]. Снижение ВГД при глаукоме позволяет снизить потерю зрительных функций даже в тех случаях, когда ВГД находится в пределах целевых значений [5]. Таким образом, цель лечения глаукомы заключается в снижении ВГД для предотвращения прогрессирования глаукоматозного процесса.

К основным классам фармакологических препаратов, применяемых для снижения ВГД при глаукоме и офтальмогипертензии, относятся: аналоги простагландинов, блокаторы β -адренорецепторов, агонисты α -адренорецепторов, ингибиторы карбоангидразы, а также парасимпатомиметики. Показано, что наиболее выраженный гипотензивный эффект при монотерапии достигается при применении аналогов простагландина [6, 7], однако использование данных препаратов ограничено в связи с выраженностью побочных эффектов и невысокой переносимостью пациентами [8]. Монотерапия не всегда эффективна в достижении целевых значений ВГД. Так, в ходе исследований было установлено, что спустя

два года лечения глаукомы более 75% испытуемых из общего числа пациентов необходимо назначение двух и более препаратов для достижения целевых значений ВГД [9].

Препарат бримонидин, ставший доступным для использования в мировой клинической практике в 1996 г., широко используется в качестве препарата первого и второго ряда при лечении глаукомы и внутриглазной гипертензии.

ЦЕЛЬ

Представить данные о механизме действия, эффективности и побочных эффектах различных лекарственных форм бримонидина при глаукоме и офтальмогипертензии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для выполнения обзора был осуществлен поиск источников литературы по реферативным базам PubMed и Scopus за период до 2021 года включительно, используя ключевые слова «brimonidine», «efficacy», «safety», «glaucoma medication». Всего было отобрано 36 статей, относящихся к теме обзора. Начало публикаций по этой теме относится к 1995 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Механизм действия

Бримонидин относится к высокоселективным агонистам альфа-2-адренорецепторов, его сродство к $\alpha 2$ -адренергическим рецепторам в 1000 раз превышает сродство к $\alpha 1$ -адренергическим рецепторам [7]. При местном применении гипотензивный эффект достигается в течение часа, максимальное снижение ВГД происходит через 2–3 ч после инстилляций [10]. Бримонидин обладает двойным механизмом действия: при краткосрочном применении препарата снижение ВГД достигается в большей мере за счет снижения продукции водянистой влаги в

цилиарном теле, в то время как при долгосрочной терапии преобладающим механизмом снижения ВГД становится стимуляция оттока водянистой влаги через увеосклеральный путь [11, 12]. Селективное воздействие на альфа-адренорецепторы радужки приводит к снижению ее подвижности и развитию контролируемого миоза. По мнению некоторых авторов, данный эффект может быть полезен при закрытоугольной глаукоме, а также при пигментной форме глаукомы. Снижение подвижности радужки ослабляет ее трение об связки и капсулу хрусталика, следовательно, уменьшается дисперсия пигмента, попадание которого в трабекулярную сеть затрудняет отток внутриглазной жидкости [13, 14].

При исследовании фармакокинетики препарата на животных было установлено, что препарат всасывается через роговицу и достигает внутриглазной жидкости и цилиарного тела в фармакологически активных концентрациях [15, 16]. При попадании бримонидина в системный кровоток период его полураспада составляет 2 ч, что снижает риск развития потенциальных системных побочных эффектов. Было установлено, что двух- и трехкратные инстиллянии бримонидина 0,2% в течение дня не связаны с развитием клинически значимых побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем [16]. При местном применении бримонидина 0,2% фармакологически активная концентрация препарата наблюдается в стекловидном теле, что может указывать на предполагаемое прямое нейропротективное воздействие на ганглионарные клетки сетчатки [7].

Эффективность

В ходе клинических исследований препарата было установлено, что эффективность бримонидина

Для корреспонденции:

Сидорова Алла Валентиновна, зав. отделением хирургии глаукомы
ORCID ID: 0000-0001-9384-6117
E-mail: sidorova@mntk.ru

0,2% в снижении ВГД при глаукоме и офтальмогипертензии аналогична эффективности тимолола 0,5% [17, 18]. Гипотензивный эффект препарата стабилен на протяжении длительного периода применения – в ходе исследований снижения эффективности препарата на протяжении четырех лет наблюдения выявлено не было [18].

При сравнении бримонидина 0,2% с другим представителем группы бета-блокаторов, бетаксололом 0,25%, было выявлено достижение клинического успеха (совокупности эффективности в снижении ВГД и переносимости препарата) в 74% случаев в группе бримонидина по сравнению с 57% случаев в группе бетаксолола, а снижение ВГД составило в среднем 5,9 и 3,8 мм рт.ст. соответственно. Авторами сделан вывод, что при применении препарата в качестве монотерапии бримонидин более предпочтителен, чем бетаксолол [19].

Сравнительная эффективность бримонидина 0,2% и дорзоламида 2% изучалась в ходе двойных слепых рандомизированных исследований. Было установлено, что оба препарата обладают сравнительно одинаковой эффективностью в снижении ВГД, однако гипотензивный эффект бримонидина при достижении пиковой концентрации препарата более выражен, чем у дорзоламида [20]. Эффективность бримонидина также была подтверждена при применении препарата при адъювантной и заместительной терапии. Бримонидин 0,2% обладал большей эффективностью в снижении ВГД по сравнению с дорзоламидом 2% при комбинированной терапии в сочетании с β -блокаторами [21, 22].

Лекарственные формулы

Оригинальная лекарственная форма бримонидина содержит лекарственный препарат в концентрации 0,2%, а также консервант бензалкония хлорид (БХ). Данный консервант является одним из самых распространенных в офтальмологии, однако длительное применение пре-

паратов с БХ ассоциировано с токсическим воздействием на ткани роговицы [23]. Так, установлено, что применение гипотензивных препаратов с БХ приводит к развитию субклинического хронического воспалительного процесса и снижает эффективность последующих антиглаукоматозных операций [24].

Лекарственная форма препарата была изменена для улучшения переносимости и снижения побочных эффектов при сохранении эффективности. Новая форма препарата (Альфаган Р) содержит бримонидин в концентрации 0,15%, а также консервант нового поколения Пурит, обладающий меньшей токсичностью. Пурит является консервантом окислительного типа, оказывающим консервирующее действие за счет окисления ненасыщенных липидов и глутатиона в микроорганизмах. Состоит из смеси хлорида натрия, хлората натрия и хлора диоксида. Попадая на глазную поверхность, он распадается на ионы натрия, хлора, кислород и воду. Все конечные продукты распада этого консерванта не являются цитотоксичными в отношении тканей глазной поверхности [25]. Несмотря на снижение концентрации действующего препарата, увеличение pH раствора (7,2 против 6,4 у оригинальной формы препарата) позволяет достичь аналогичной эффективности за счет улучшения биодоступности [26]. Так, в ходе многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследований было установлено, что на протяжении 12 мес. лечения пациентов с глаукомой и офтальмогипертензией бримонидином в концентрации 0,15 и 0,2%, в группе бримонидина 0,15% наблюдалось снижение ВГД, аналогичное уровню ВГД в группе пациентов, получавших 0,2% раствор бримонидина [25, 27]. В ходе исследования, целью которого было сравнить эффективность комбинации бримонидина 0,15% либо дорзоламида 2% с латанопростом, было установлено, что у 61,3% пациентов циркадианный ритм ВГД был ниже при приме-

нении бримонидина (против 35,5% пациентов, применявших дорзоламид) [28].

Безопасность и переносимость

К наиболее частым побочным эффектами применения бримонидина 0,2% относятся: сухость во рту (30%), местная гиперемия (26,3%), ощущение жжения в глазу (24%), а также развитие фолликулярного конъюнктивита (9,6%) [29].

Снижение концентрации действующего вещества и смена консерванта в растворе бримонидина-пурит 0,15% позволили получить более благоприятный профиль безопасности и переносимости, снизить частоту возникновения аллергического конъюнктивита (на 41% меньше в группе бримонидина 0,15%). В ходе исследования, выполненного L.J. Katz и соавт., целью которого было сравнение бримонидина-пурит 0,15% и бримонидина 0,2%, было установлено, что уровень удовлетворенности лечением был выше у пациентов, применявших 0,15% раствор бримонидин-пурит, по сравнению с пациентами из группы 0,2% раствора бримонидина. В течение года исследования более 90% пациентов из всех групп лечения отмечали, что применение препарата является комфортным и не доставляет неудобств. Однако на момент выхода из исследования значимо различался уровень комфорта для пациентов, в зависимости от назначенного им препарата исследования. Уровень комфорта был выше у значимо большего числа пациентов, использовавших 0,15% раствор бримонидин-пурит, чем у пациентов группы 0,2% раствора бримонидина [25]. M. Sullivan-Мее и соавт. установили, что у пациентов с гиперчувствительностью к бримонидину 0,2% возможна замена препарата на бримонидин-пурит 0,15% с минимальным риском повторного развития гиперчувствительности [30].

Нейропротективный эффект

Нейропротективный эффект бримонидина был выявлен в ходе изу-

Альфаган® Р

(бримонидин, 0,15%), капли глазные



Способствует защите на всю глубину¹⁻⁶

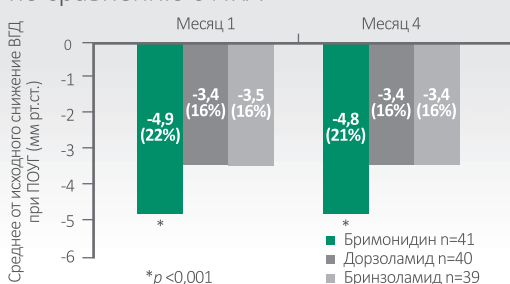
Патогенетические аспекты развития и прогрессирования ПОУГ¹¹ и влияние бримонидина на них:



1 ПОВЫШЕНИЕ ВГД

Бримонидин снижает ВГД до целевого уровня у большинства пациентов¹²

На 63–68% больше пациентов достигли снижения ВГД ниже 18 мм рт.ст. на Альфаган® Р по сравнению с ИКА



2 ГИБЕЛЬ ГКС

Бримонидин способствует сохранению полей зрения у пациентов с глаукомой низкого давления⁷

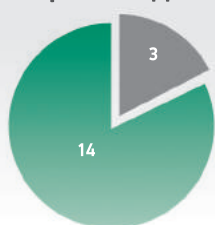
Количество пациентов с ухудшением полей зрения на бримонидине было в 4 раза меньше, чем на тимололе



3 СНИЖЕНИЕ КРОВОТОКА

Бримонидин 0,15% способствует восстановлению ретинального кровотока⁸

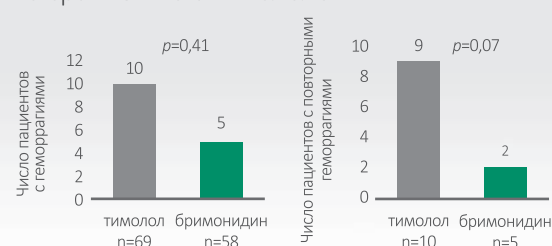
У 14 из 17 пациентов с сосудистой дисрегуляцией отмечено восстановление ретинального кровотока после 8 недель лечения бримонидином 0,15%



4 ГЕМОМРАГИИ

Бримонидин способствует остановке прогрессирования глаукомного процесса^{9,10}

Количество геморрагий на ДЗН сокращается на фоне лечения бримонидином по сравнению с тимололом¹³



ВГД – внутриглазное давление; ГКС – глаугозные клетки сетчатки; ДЗН – диск зрительного нерва.

1. Noecker RJ, Herrings LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea*, 2004;23:490–96. 2. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther*, 2001;18:205–15. 3. Way WA, Matsumoto S, Apel LJ, Wiese A, Tario K, Velhage J. PURITE® as a non-disruptive preservative for lubricating eye drop solutions in comparison to alternative preservatives. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001;42(4):539. 4. Hunt G, Kearney P, Kellaway IW. Mucoadhesive polymers in drug delivery systems. In: Johnson P, Lloyd-Jones IG, eds. *Drug Delivery Systems: Fundamentals and Techniques*. New York, NY: VCH Publ. Inc, 1987:180-198. 5. Simmons PA, Garrett Q, Xu S, Zhao Z, Velhage J, Wilcox M. Interaction of carboxymethylcellulose with human corneal cells. Presented at: Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), April 30-May 4, 2006; Fort Lauderdale, FL. 6. Dong JQ, Babusis DM, Welty DF, Achaempom AA, Tang-Liu D, Whitcup SM. Effects of the preservative Purite® on the bioavailability of brimonidine in the aqueous humor of rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2004;20(4):285-292. 7. Krupin T, et al. *Am J Ophthalmol* 2011; v.151; pp. 672-681. 8. Feke G, Bex. P Effect f Brimonidine on Retinal Vascular autoregulation and short-term visual function in normal tension glaucoma. *Ophthalmology* 2014; 158:105-112. 9. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение первичной открытоугольной глаукомы. 2013 г., стр. 18. 10. Rafael L, Furlanetto et al. Risk Factors for Optic Disc Hemorrhage in the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 2014;157:945-952. 11. Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная», 2020. 12. Bourin TE and Lai J. *Ophthalmology* 2009; 116(9):1719-24. 13. Куршьева Н.И. Селективные альфа2-агонисты в лечении глаукомы: нейропротективные свойства и влияние на глазной кровоток. *Вестник офтальмологии*, том 135 №3, 2019.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата Альфаган® Р. Регистрационный номер: ЛСР – 009880/10. Торговое название: Альфаган® Р. Международное непатентованное название: бримонидин (brimonidine). Химическое название: 5-бром-6-(2-имидазолидинил)дециламино-хиноксалин-1-тарtrat. Лекарственная форма: капли глазные. Состав: Активное вещество: бримонидина тарtrat – 1,5 мг/мл. Вспомогательные вещества: окси-хлорид комплекс стабилизированный (натрия хлорид, натрия хлорид, хлора диоксид), кармеллоза натрия, натрия хлорид, калия хлорид, кальция хлорид дигидрат, магния хлорид гексагидрат, борная кислота, натрия борат декагидрат, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид, вода. Фармакотерапевтическая группа: противоугловое средство – альфа2-адреномиметик селективный. Код АТХ: S01EA05. Показания к применению: Открытоугольная глаукома. Офтальмогипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими препаратами, снижающими ВГД). Противопоказания: Повышенная чувствительность к бримонидину и другим компонентам препарата; Одновременная терапия ингибиторами моноаминоксидазы (MAO); Детский возраст до 2 лет, низкая масса тела (до 20 кг); Период кормления грудью. Способ применения и дозы: Местно. В конъюнктивальный мешок пораженного глаза по 1 капле 3 раза в сутки с интервалом между введениями около 8 ч. Для снижения системных побочных эффектов рекомендуется надавить на область слезного мешка у внутреннего угла глаза (закрывая слезную точку) в течение 1 минуты. Альфаган® Р можно применять с другими офтальмологическими препаратами с целью снижения ВГД. При использовании двух и более препаратов необходимо делать 5-минутный перерыв между инстилляциями. Применение Альфаган® Р не исключает у пациентов с нарушением функции печени или почек; при лечении таких пациентов необходимо соблюдать осторожность. Побочное действие: Наиболее часто встречаемыми нежелательными реакциями со стороны органа зрения являются аллергический конъюнктивит, гиперемия конъюнктивы, зуд слизистой оболочки глаз и кожи век. Большинство нежелательных реакций имели быстрое разрешение и легкую степень тяжести (не требующую прекращения лечения). Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Исследования по изучению лекарственного взаимодействия препарата Альфаган® Р не проводилось, однако при его одновременном применении следует учитывать возможность усиления эффекта лекарственных средств, угнетающих центральную нервную систему (алкоголь, барбитураты, производные опиоидов, седативные препараты, общие анестетики). С осторожностью следует применять препарат Альфаган® Р с трициклическими антидепрессантами, которые могут оказывать влияние на метаболизм аминов и их распределение в сосудистом русле. Срок годности препарата после первого вскрытия флакона-капельницы составляет 28 дней. Форма выпуска: Капли глазные 0,15%. По 5 мл, 10 мл или 15 мл препарата во флаконе-капельнице из непрозрачного ПЭНП вместимостью 10 мл (для 5 мл и 10 мл) или 15 мл (для 15 мл), укупоренном крышкой из ударопрочного полистирола, которую опечатывают пленкой из ПВХ. По 1 флакон-капельнице вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. Условия хранения: При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2 года. Владелец регистрационного удостоверения: Аллерган, Инк., США 2525 Дюпон Драйв, Иравайн, Калифорния 92612. Производитель (все стадии, включая выпускающий контроль качества): Аллерган Сейлс ЛЛС, США, 8301 Марс Драйв, Уайко, TX 76712. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ САРЛ», Российская Федерация, 109004, г. Москва, ул. Станиславского, д. 21, стр. 2, помещение №1; по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный), по факсу: 8-800-250-98-26, по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com

Информация для медицинских и фармацевтических работников
На правах рекламы

RU-ALP-2150064

Allergan
an AbbVie company

чения экспериментальных моделей формирования повреждений оптического нерва, включая создание хронической офтальмогипертензии путем катетеризации эписклеральных вен и моделирования ишемии сетчатки за счет повышения ВГД и перевязки глазных артерий. Применение бримонидина увеличивало выживаемость ганглионарных клеток сетчатки и позволяло снизить угнетение зрительных функций в эксперименте [31–33]. В ходе клинических испытаний препарата было установлено, что в группе пациентов с глаукомой, получавшей бримонидин 0,2%, толщина слоя нервных волокон (СНВ) оставалась прежней на протяжении года наблюдения. Напротив, в другой группе пациентов, которые получали тимолол 0,5%, на протяжении года наблюдения наблюдалась значительное снижение толщины СНВ во всех сегментах [34]. Учитывая, что статистически значимой разницы в уровне ВГД между группами выявлено не было, сохранение толщины СНВ, предположительно, связано с прямым нейропротективным действием бримонидина на слой ганглионарных клеток сетчатки. Другие авторы обнаружили сравнительно менее выраженное развитие дефектов поля зрения при применении бримонидина 0,2% по сравнению с тимололом 0,5% при глаукоме нормального давления [35]. Аналогично ранее упомянутому исследованию, статистически значимой разницы в уровне ВГД выявлено не было.

Однако для формирования четкого вывода о наличии нейропротективного эффекта бримонидина текущих клинических данных недостаточно, необходимо выполнение дальнейших исследований с большей выборкой пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на изобилие методов снижения ВГД при глаукоме, первой линией лечения на данный момент остается фармакологическая тера-

пия. Бримонидин может использоваться в качестве монотерапии при глаукоме и офтальмогипертензии, так как при данном режиме применения эффективность бримонидина аналогична эффективности тимолола и преобладает над бетаксололом, но уступает аналогам простагландинов. Однако большинству пациентов для поддержания целевого ВГД требуется два и более гипотензивных препарата. В данном контексте бримонидин является одним из наиболее подходящих препаратов благодаря доказанной эффективности при комбинации с другими классами гипотензивных препаратов [36]. Применение бримонидина-пурит 0,15% является более предпочтительным, чем бримонидин 0,2%, за счет более благоприятной переносимости препарата, меньшей частоты и выраженности побочных эффектов при сохранении аналогичной эффективности. Помимо доказанной гипотензивной эффективности препарата применение бримонидина может способствовать замедлению глаукоматозного процесса за счет потенциального прямого нейропротективного воздействия.

Вклад авторов в работу:

А.В. Сидорова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

А.С. Журавлев: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

А.В. Старостина: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

М.А. Елисеєва: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

Authors' contribution:

A.V. Sidorova: substantial contributions to the conception and design of the work, acquisition, analysis and processing of the material, writing text, editing, final approval of the version to be published.

A.S. Zhuravlev: substantial contributions to the conception and design of the work, acquisition, analysis and processing of the material, writing text, editing.

A.V. Starostina: substantial contributions to the conception and design of the work, acquisition, analysis and processing of the material, writing text, editing.

M.A. Eliseeva: substantial contributions to the conception and design of the work, acquisition, analysis and processing of the material, writing text, editing.

Финансирование: Авторы не получали конкретного гранта на это исследование из какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Авторство: Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE. **Согласие пациента на публикацию:** Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

Конфликт интересов: Отсутствует.

ORCID ID: Сидорова А.В. 0000-0001-9384-6117

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Authorship: All authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

ORCID ID: Sidorova A.V. 0000-0001-9384-6117

ЛИТЕРАТУРА

1. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global Prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11): 2081–2090. doi: 10.1016/j.optha.2014.05.013
2. Coleman AL, Miglior S. Risk factors for glaucoma onset and progression. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(6):S310. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.006
3. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(10): 1268–1279. doi: 10.1001/archophth.120.10.1268
4. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP. The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6): 701–713; 829–830. doi: 10.1001/archophth.120.6.701
5. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4): 487–497. doi: 10.1016/S0002-9394(98)00223-2
6. Hedman K, Alm A. A Pooled-Data Analysis of three randomized, double-masked, six-month clinical studies comparing the intraocular pressure reducing effect of latanoprost and timolol. *Eur J Ophthalmol*. 2000;10(2): 95–104. doi: 10.1177/112067210001000201
7. Cantor LB. Brimonidine in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *The Clin Risk Manag*. 2006;2(4): 337–346. doi: 10.2147/tcrm.2006.2.4.337
8. Alm A, Grierson I, Shields MB. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(6): 593–105. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.004
9. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA. Interim clinical outcomes in the collaborative initial glaucoma treatment study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*. 2001;108(11): 1943–1953. doi: 10.1016/S0161-6420(01)00873-9
10. Walters TR. Development and use of brimonidine in treating acute and chronic elevations of intraocular pressure: A review of safety, efficacy, dose response, and dosing studies. *Surv Ophthalmol*. 1996;41: S19–26. doi: 10.1016/S0039-6257(96)82028-5
11. Toris CB, Gleason ML, Camras CB, Yablonski ME. Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(12): 1514–1517. doi: 10.1001/archophth.1995.01100120044006
12. Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Acute versus chronic effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol*. 1999;128(1): 8–14. doi: 10.1016/S0002-9394(99)00076-8
13. Kesler A, Shemesh G, Rothkoff L, Lazar M. Effect of brimonidine tartrate 0.2% ophthalmic solution on pupil size. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(8): 1707–1710. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.02.043
14. Niyadurupola N, Broadway DC. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma – a major review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008;36(9): 868–882. doi: 10.1111/j.1442-9071.2009.01920.x
15. Acheampong AA, 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(4): 421–429. doi: 10.1124/dmd.30.4.421

16. Cantor LB. The evolving pharmacotherapeutic profile of brimonidine, an 2-adrenergic agonist, after four years of continuous use. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1(4): 815–834. doi: 10.1517/14656566.1.4.815
17. Schuman JS, Horwitz B, Choplin NT, David R, Albracht D, Chen K. A 1-Year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension: A controlled, randomized, multicenter clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(7): 847–852. doi: 10.1001/archophth.1997.01100160017002
18. David R. Brimonidine (Alphagan®): A clinical profile four years after launch. *Eur J Ophthalmol*. 2001;11(2_suppl): 72–77. doi: 10.1177/112067210101102S10
19. 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(5): 398–408. doi: 10.1097/00061198-200010000-00009
20. Stewart WC, Sharpe ED, Harbin TS, Pastor SA, Day DG, Holmes KT. Brimonidine 0.2% versus dorzolamide 2% each given three times daily to reduce intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(6): 723–727. doi: 10.1016/S0002-9394(00)00381-0
21. Simmons ST. 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(4):604–619. doi: 10.1016/S0149-2918(01)80064-3
22. Carrasco FC, Arias Puente A, García Sáenz MC, Villarejo Díaz-Maroto I. Efficiency of brimonidine 0.2% and dorzolamide 2% as adjunctive therapy to beta-blockers. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2004;79(4): 163–168.
23. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea*. 2004;23(5): 490–496. doi: 10.1097/01.icc.0000116526.57227.82
24. Bonniard AA, Yeung JY, Chan CC, Birt CM. Ocular surface toxicity from glaucoma topical medications and associated preservatives such as benzalkonium chloride (BAK). *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(11): 1279–1289. doi: 10.1080/17425255.2016.1209481
25. Katz LJ. Twelve-month evaluation of brimonidine-purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2002;11(2): 119–126.
26. Dong JQ, Babusis DM, Welty DF, Acheampong AA, Tang-Liu D, Whitcup SM. Effects of the preservative Purite® on the bioavailability of brimonidine in the aqueous humor of rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2004;20(4): 285–292. doi: 10.1089/1080768041725326
27. Mundorf T, Williams R, Whitcup S, Felix C, Batoosingh A. A 3-month comparison of efficacy and safety of brimonidine-Purite 0.15% and brimonidine 0.2% in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2003;19(1): 37–44. doi: 10.1089/108076803762718097
28. Konstas AGP, Karabatsas CH, Lallou N, Georgiadis N, Kotsimpou A, Stewart JA. 24-hour intraocular pressures with brimonidine Purite versus dorzolamide added to latanoprost in primary open-angle glaucoma subjects. *Ophthalmology*. 2005;112(4): 603–608. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.11.032
29. Adkins JC, Balfour JA. Brimonidine. *Drugs Aging*. 1998;12(3): 225–241. doi: 10.2165/00002512-199812030-00005
30. Sullivan-Mee M, Pensyl D, Alldredge B, Halverson K, Gerhardt G, Qualls C. Brimonidine hypersensitivity when switching between 0.2% and 0.15% formulations. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(4): 355–360. doi: 10.1089/jop.2009.0153
31. Donello JE, Padillo EU, Webster ML, Wheeler LA, Gil DW. Alpha(2)-adrenoceptor agonists inhibit vitreal glutamate and aspartate accumulation and preserve retinal function after transient ischemia. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;296(1): 216–223.
32. WoldeMussie E, Ruiz G, Wijono M, Wheeler LA. Neuroprotection of retinal ganglion cells by brimonidine in rats with laser-induced chronic ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(12): 2849–2855.
33. Mayor-Torroglosa S, Villa PD la, Rodríguez ME, López-Herrera MPL, Avilés-Trigueros M, García-Avilés A. Ischemia results 3 months later in altered ERG, degeneration of inner layers, and deafferented tectum: neuroprotection with brimonidine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(10): 3825–3835. doi: 10.1167/iops.05-0392
34. Tsai J-C, Chang H-W. Comparison of the effects of brimonidine 0.2% and timolol 0.5% on retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients: a prospective, unmasked study. *J Ocular Pharmacol Ther*. 2005;21(6): 475–482. doi: 10.1089/jop.2005.21.475
35. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S. 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. doi: 10.1016/j.ajo.2010.09.026
36. Lee DA, Higginbotham EJ. Glaucoma and its treatment: a review. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(7): 691–699. doi: 10.1093/ajhp/62.7.691

Поступила: 09.04.2021

Переработана: 12.05.2021

Принята к печати: 10.06.2021

Originally received: 09.04.2021

Final revision: 12.05.2021

Accepted: 10.06.2021