

Катаргина Л.А., Мазанова Е.В.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА АЛЬФАГАН® Р В ЛЕЧЕНИИ ГЛАУКОМЫ У ДЕТЕЙ

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, РФ

Представлен опыт применения одного из современных гипотензивных препаратов, разрешенных к применению у детей, — Альфаган® Р — при различных формах и стадиях врожденной и вторичной глаукомы у детей. Полученные данные позволили оценить эффективность препарата в виде монотерапии и при комбинированном назначении, провести сравнительный анализ степени снижения внутриглазного давления при различных стадиях и формах глаукомы у детей, в том числе у детей младшего возраста.

**Ключевые слова:** врожденная глаукома; вторичная глаукома; антиглаукоматозные препараты; Альфаган® Р; внутриглазное давление

Katargina L.A., Mazanova E.V.

## USE OF THE MEDICINE ALPHAGAN® P IN THE TREATMENT OF PAEDIATRIC GLAUCOMA

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, 105062, Moscow, Russia

The article presents the experience of one of the modern anti-hypertensive medicine, approved for use in children, Alphagan® P in various forms, stages of congenital and secondary glaucoma in children. Data obtained in this study allowed us to estimate the effectiveness of the drug as monotherapy and in combined appointment, a comparative analysis of the degree of IOP reduction at different stages and forms of paediatric glaucoma, including young children.

**Key words:** congenital glaucoma; secondary glaucoma; antiglaucomatous drugs; Alphagan-P®; intraocular pressure

Врожденная и вторичная глаукома — одни из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных заболеваний глаз детского возраста — занимают значимое место в структуре причин слепоты и слабовидения у детей, приводят к инвалидизации ребенка, снижая в дальнейшем социальную адаптацию и качество жизни [1]. В основе различных форм врожденной глаукомы лежат аномалии строения угла передней камеры (УПК) и дренажной системы глаза, препятствующие оттоку внутриглазной жидкости. Вторичная глаукома может быть тяжелым осложнением ряда состояний и заболеваний глаз ребенка, таких как увеиты, травмы глаза, может развиваться после сквозной кератопластики, после удаления катаракты. Учитывая патогенетические особенности, основным методом снижения внутриглазного давления (ВГД) при большинстве форм детской глаукомы является хирургическое лечение. Медикаментозная терапия не является основной при детской глаукоме, однако играет важную роль в комплексном лечении заболевания. В ряде случаев, когда хирургическое лечение по каким-либо причинам в момент обращения не возможно или не показано, или необходимо снизить высокое ВГД на дооперационном этапе, применяют гипотензивные препараты местного действия. Полиморфизм клинических изменений при различных формах и стадиях врожденной и вторичной

форм глаукомы делает необходимым поиск новых схем медикаментозной нормализации ВГД. Выбор препаратов для лечения врожденной и вторичной глаукомы достаточно сложен, поскольку основная масса гипотензивных средств, особенно разработанных в последнее время, не проходили клинические испытания на детях, и, соответственно, не могут быть рекомендованы для широкого применения в детской практике. Таким образом, в ряде случаев встает вопрос о включении в медикаментозную гипотензивную терапию препаратов, имеющихся сейчас в арсенале взрослых офтальмологов [2, 3].

Возможности медикаментозного лечения значительно расширились в связи с появлением комплекса современных гипотензивных препаратов, разрешенных к применению в детском возрасте (ксалатан, некоторые  $\beta$ -адреноблокаторы). В последнее время на фармацевтическом рынке появился препарат Альфаган® Р (компания ООО «Allergan СНГ САРЛ» — бримонидин 0,15%) [4, 5]. Гипотензивное действие Альфагана® Р обеспечивается двойным механизмом действия, за счет снижения образования внутриглазной жидкости, а также повышения ее оттока по увеосклеральному тракту. Стимулируя пресинаптические и постсинаптические  $\alpha_2$ -рецепторы, бримонидин уменьшает продукцию внутриглазной жидкости, а воздействуя на имидазоловые рецепторы цилиарного тела — улучшает увеосклеральный отток внутриглаз-

Степень снижения ВГД от исходного на фоне лечения препаратом Альфаган® Р в различные сроки наблюдения

Срок наблюдения	Степень снижения ВГД от исходного, %
Через 3 ч	9,3
“ 24 ч	14,8
“ 1 мес	21,6
“ 3 мес	22,2

ной жидкости. Установлено, что максимальный гипотензивный эффект наступает через 2 ч; максимальная концентрация отмечается через 1—4 ч; длительность действия 12 ч. Применяют препарат от 1 до 3 раз в сутки.

По данным литературы, степень снижения уровня ВГД — до 25% от исходного [6].

Альфаган® Р не содержит бензалкония хлорид. В качестве консерванта в состав препарата входит Purite® (окси-хлорокомплекс стабилизированный). Purite® нетоксичен и не повреждает клетки эпителия роговицы. Хорошую переносимость препарата Альфаган® Р обеспечивает также и физиологический уровень pH. Препарат разрешен для применения у детей в возрасте с 2 лет.

Учитывая недостаточную информацию об эффективности препарата Альфаган® Р, целью нашего исследования была оценка эффективности и определение показаний к применению Альфагана® Р при различных формах, стадиях и степени компенсации ВГД врожденной и вторичной глаукомы у детей.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 32 ребенка в возрасте от 2 до 15 лет (49 глаз) с различными видами глаукомы: врожденная — 15 детей (26 глаз), вторичная посттравматическая — 1 ребенок (1 глаз), афакическая — 3 ребенка (4 глаза), посткератопластическая — 4 ребенка (4 глаза), постувеальная — 9 детей (14 глаз).

В работе была использована рабочая классификация врожденной глаукомы А.В. Хватовой, 1987, согласно которой обследуемые больные были поделены на группы по формам и стадиям: I форма (гидрофтальм) — 8 детей (14 глаз); II форма, сочетанная с аномалиями переднего отрезка глаза, в том числе: аниридией и синдромом Аксенфельда—Ригера — 5 детей (10 глаз), III форма (синдром Стерджа—Вебера) — 2 ребенка (2 глаза). Начальная стадия диагностирована на 6, развитая — на 12, далекозашедшая — на 8 глазах.

Офтальмологическое исследование включало визометрию, биомикроскопию, гониоскопию, офтальмоскопию, ультразвуковую биометрию, Гейдельбергскую ретинальную томографию (HRT), тонометрию по Маклакову, электронную тонографию, тонометрию «Icage» (тонометр с возвратным принципом действия). Все пациенты находились под тщательным наблюдением педиатра весь период исследования.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — пациенты, получавшие Альфаган® Р, как монотерапию при впервые выявленной глаукоме; 2-я группа — пациенты с предварительной гипотензивной терапией препаратами других фармакологических групп в виде монотерапии или комбинированном лечении. Альфаган® Р закапывали по 1 капле 2—3 раза в день.

Обследование пациентов на фоне лечения проводилось через 3 ч; 24 ч; 1 мес; 3 мес.

Абсолютными критериями компенсации глаукоматозного процесса у детей были: нормализация ВГД, отсутствие патологического увеличения глаза и стабильное состояние зрительных функций. Относительные критерии представлены следующими факторами: исчезновение или неизменность вели-

чины экскавации, полное исчезновение роговичного синдрома.

**Результаты и обсуждение.** Компенсация ВГД (снижение ВГД до нормальных параметров) за период наблюдения отмечена в целом по группе в 77,5% (38 глаз) случаев. При этом у детей с врожденной глаукомой компенсация выявлена чаще — 84,6% (22 из 26 глаз), чем при вторичной — 69,6% (16 из 23 глаз) ( $p > 0,05$ ).

Результаты наших исследований в течение всего периода наблюдения (до 3 мес) выявили снижение ВГД у всех детей в среднем на 2,61—6,19 мм рт. ст. (разброс составил от 0,7 до 13,2 мм рт. ст.).

Исходный уровень ВГД колебался в пределах 25,5—36,0 мм рт. ст., средний уровень составил  $27,93 \pm 0,15$  мм рт. ст. При обследовании в динамике через 3 ч после инстилляций препарата Альфаган® Р уровень снизился и составил в среднем  $25,32 \pm 0,35$  мм рт. ст. При исследовании через 24 ч ВГД составило  $23,79 \pm 0,35$  мм рт. ст. через 1 мес —  $21,89 \pm 0,38$  мм рт. ст.; через 3 мес —  $20,94 \pm 0,40$  мм рт. ст.

Следует отметить, что снижение офтальмотонуса наступало практически в первые часы после инстилляций, а в течение последующих месяцев (1-й мес, 3-й мес) уровень ВГД продолжал снижаться в среднем на  $1,87 \pm 0,36$  мм рт. ст. и  $0,99 \pm 0,37$  мм рт. ст. соответственно от предыдущего среднего значения.

При анализе степени снижения ВГД в процентном соотношении препарат снизил ВГД в среднем на 9,3% через 3 ч после инстилляций, на 14,8% — через 24 ч, на 21,6% — через 1 мес, на 22,2% — через 3 мес от базового уровня (табл. 1).

Интересно отметить, что максимальное снижение уровня ВГД (на 16,5 мм рт. ст. от исходного или на 42,3% от исходного) наблюдалось при начальной стадии врожденной глаукомы.

Суммарное снижение ВГД за 3 мес составило 22,2% от исходного, что в целом согласуется с данными литературы [6].

Нами проведен сравнительный анализ степени снижения ВГД при различных стадиях врожденной глаукомы. Корреляционных связей между снижением уровня ВГД и стадией врожденной глаукомы, имеющейся у пациента на момент начала лечения, выявлено не было. Однако при сравнении эффективности лечения у детей с различными формами детской глаукомы отмечено, что степень снижения ВГД при врожденной глаукоме была значительно ниже, чем при вторичной (табл. 2).

Анализ гидродинамических показателей, полученных при электронной тонографии, показал: исходное истинное внутриглазное давление (Po) было на

Таблица 2

**Степень снижения ВГД на фоне лечения препаратом Альфаган® Р при врожденной и вторичной глаукоме**

Срок наблюдения	Степень снижения ВГД при глаукоме от исходного, %	
	При врожденной	при вторичной
Через 3 ч	15,6	5,9
“ 24 ч	26,6	10,4
“ 1 мес	35,8	10,2
“ 3 мес	36,6	10,0

уровне 25—29 мм рт. ст., среднее значение составило  $26,37 \pm 0,66$  мм рт. ст., через 1 мес применения препарата оно снизилось до  $20,47 \pm 0,57$  мм рт. ст., то есть на 22,4% от исходного (табл. 3).

Средний исходный уровень оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) из глаза (С) составил  $0,07 \pm 0,01$  мм<sup>3</sup>/мин. Через 1 мес на фоне применения Альфагана® Р он увеличился на  $0,03$  мм<sup>3</sup>/мин/мм рт. ст. и достиг уровня  $0,1 \pm 0,02$  мм<sup>3</sup>/мин (повышение на 42,9%). До начала исследования средний уровень продукции внутриглазной жидкости (F) находился на уровне  $2,54 \pm 0,2$  мм<sup>3</sup>/мин. Затем, в течение 1 мес наблюдения, этот показатель снизился незначительно (на 8,7%) и составил  $2,32 \pm 0,19$  мм<sup>3</sup>/мин (см. табл. 3).

Обнаружено, что в случаях назначения Альфагана® Р при неэффективности препаратов других фармакологических групп в качестве комбинации, Альфаган® Р дополнительно снижал уровень ВГД в среднем на 1,8 мм рт. ст. Нами был проведен сравнительный анализ степени дополнительного снижения ВГД при различных стадиях врожденной и при вторичной глаукоме. По нашим данным, как и при монотерапии Альфаганом® Р, отмечено различие в усилении гипотензивного эффекта при данных формах глаукомы: степень снижения ВГД при врожденной глаукоме была значительнее, чем при вторичной глаукоме (см. рисунок). При этом выявлено практически отсутствие эффекта препарата Альфаган® Р у 2 детей с вторичной глаукомой в терминальной стадии (0,5 и 0,3 мм рт. ст.) с отсутствием снижения ВГД при наблюдении в динамике.

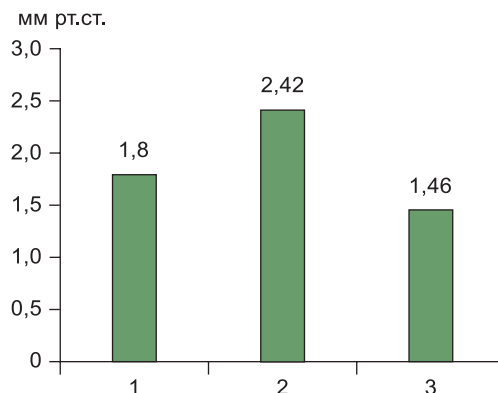
В результате проведенных динамических морфометрических исследований (прибор НРТ) 17 детям (29 глаз) — в основном с врожденной глаукомой, от-

Таблица 3

**Изменение гидродинамики глаз на фоне лечения препаратом Альфаган® Р**

Срок наблюдения	Показатель гидродинамики		
	Р <sub>0</sub> , мм рт. ст.	С, мм <sup>3</sup> /мин	F, мм <sup>3</sup> /мин
Исходно	$26,37 \pm 0,66$	$0,07 \pm 0,01$	$2,54 \pm 0,20$
Через 1 мес	$20,47 \pm 0,51$	$0,10 \pm 0,02$	$2,32 \pm 0,19$
	Степень изменения параметра, %		
	22,4	42,9	8,7

Примечание. Р<sub>0</sub> — истинное ВГД; С — коэффициент легкости оттока ВГЖ; F — минутный объем водянистой влаги.



Дополнительный гипотензивный эффект при комбинированном назначении препарата Альфаган® Р у детей с врожденной и вторичной глаукомой.

По оси абсцисс — контингент детей с глаукомой: 1 — общее количество детей; 2 — количество с врожденной глаукомой; 3 — количество с вторичной глаукомой; по оси ординат — средняя величина степени снижения ВГД.

мечены положительная динамика в виде уменьшения размеров экскавации у 2 детей (2 глаза), отсутствие отрицательной динамики у 10 детей (18 глаз), отрицательная динамика (увеличение размеров и глубины экскавации) у 5 детей (9 глаз) с некомпенсированным ВГД.

В связи с наличием у большинства детей с врожденной и вторичной глаукомой (32 из 49 глаз — 65,3%) изменений структуры роговицы в виде помутнений различной степени и, в частности, развитием выраженного отека роговицы даже при невысокой гипертензии, мы проанализировали динамику изменений переднего отрезка глаза на фоне проводимой гипотензивной терапии препаратом Альфаган® Р. Отмечено уменьшение проявлений роговичного синдрома (светобоязни, слезотечения, блефароспазма), явлений отека (16 глаз — 50,0%) и опалесценции роговицы (8 глаз — 25,0%).

Одним из основных критериев прогрессирования глаукоматозного процесса у детей является увеличение размера глазного яблока. За период наблюдения значимых изменений параметра переднезадней оси (ПЗО) глаза (определялся методом УЗ-биометрии) у большинства детей (29 детей — 90,6%) выявлено не было, при этом, при компенсации ВГД отмечена тенденция к уменьшению ПЗО (5 из 26 глаз — 19,2%) у детей с врожденной глаукомой.

Побочные эффекты, ухудшающие общее соматическое состояние ребенка, нами не отмечены. У 1 девочки сразу после инстилляций отмечалась сонливость, не влияющая на общий статус. В нашем исследовании из нежелательных офтальмологических побочных эффектов отмечались лишь местные реакции в виде чувства жжения и раздражения конъюнктивы после инстилляций препарата, которые имели место у 2 детей с отягощенным аллергическим статусом и длились не более 2—5 мин после закапывания. Других офтальмологических побочных эффектов не было.

Таким образом, наше исследование по применению препарата Альфаган® Р в педиатрии позволяет

утверждать, что препарат Альфаган® Р, обладающий двойным механизмом действия снижения ВГД, является эффективным местным гипотензивным препаратом для лечения глаукомы у детей и может назначаться в виде монотерапии и в комбинации с другими средствами для усиления гипотензивного эффекта при различных формах и стадиях глаукомы у детей.

#### Выводы

1. Альфаган® Р является эффективным гипотензивным средством, позволяющим стойко снизить внутриглазное давление в среднем на 14,8% уже в течение первых суток.

2. Снижение ВГД в глазах у детей с глаукомой на фоне Альфаган® Р на протяжении 3 мес исследования составило 22,2% от исходного ВГД.

3. Дополнительное снижение уровня ВГД при назначении Альфаган® Р в комбинации с препаратом другой фармакологической группы составляло в среднем 1,8 мм рт. ст.

4. При сравнительном анализе гипотензивного эффекта при различных формах глаукомы отмечено, что достижение компенсации ВГД выявлялось чаще при врожденной глаукоме, чем при вторичной глаукоме (84,6 % и 69,6% соответственно ( $p > 0,05$ )).

5. Препарат Альфаган® Р обладает минимальными побочными эффектами и хорошо переносится пациентами детского возраста.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов Э.С., Ковалевский Е.И., Хватова А.В. *Руководство по детской офтальмологии*. М.: Медицина; 1987.
2. Moore W., Nischal K.K. Pharmacologic management of glaucoma in childhood. *Paediatr. Drugs*. 2007; 9(2): 71—9.
3. Coppens G., Stalmans I., Zeyen T., Casteels I. The safety and efficacy of glaucoma medication in the pediatric population. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 2009. 46(1): 12—8.
4. Daubert G.P. Is brimonidine ophthalmic a safe therapy for infants? *J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 31(3): 289—92.
5. Montero-de-Espinosa I., Márquez-de-Aracena R., Morales C. Ocular hypertension in children treated with brimonidine 0,2%. A clinical study. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2006; 81(3): 155-9.
6. Bowman R.J., Cope J., Nischal K.K. Ocular and systemic side effects of brimonidine 0,2% eye drops (Alphagan) in children. *Eye (Lond)*. 2004; 18(1): 24—6.

#### REFERENCE

1. Avetisov E. S., Kovalevskiy E. I., Khvatova A. V. *Manual of Pediatric ophthalmology*. Moscow: Medits.; 1987. (in Russian)
2. Moore W., Nischal K.K. Pharmacologic management of glaucoma in childhood. *Paediatr. Drugs*. 2007; 9(2): 71—9.
3. Coppens G., Stalmans I., Zeyen T., Casteels I. The safety and efficacy of glaucoma medication in the pediatric population. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 2009. 46(1): 12—8.
4. Daubert G.P. Is brimonidine ophthalmic a safe therapy for infants? *J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 31(3): 289—92.
5. Montero-de-Espinosa I., Márquez-de-Aracena R., Morales C. Ocular hypertension in children treated with brimonidine 0,2%. A clinical study. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2006; 81(3): 155-9.
6. Bowman R.J., Cope J., Nischal K.K. Ocular and systemic side effects of brimonidine 0,2% eye drops (Alphagan) in children. *Eye (Lond)*. 2004; 18(1): 24—6.

Поступила 26.05.14  
Received 26.05.14