



УДК 617.7-007.681-08:616.234-002.2

Медикаментозное лечение глаукомы у больных с хронической обструктивной болезнью легких

И.И. ШТЕЙНЕР, И.Б. АЛЕКСЕЕВ

Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, г. Москва

Штейнер Ирина Исаевна

соискатель кафедры офтальмологии
443069, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 28, кв. 57
тел. 8-917-108-89-01, e-mail: ishte@mail.ru

Обзор посвящен анализу литературных данных о воздействии лекарственных средств, применяемых в лечении глаукомы, на респираторные функции пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Широко используемые в настоящее время с гипотензивной целью β -адреноблокаторы могут ухудшать респираторные функции не только у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией, но и у пожилых больных без предшествующего анамнеза легочных заболеваний. У пациентов с имеющейся или предполагаемой хронической обструктивной легочной патологией препаратами выбора могут быть аналоги простагландинов, местные ингибиторы карбоангидразы и α_2 -адреномиметики.

Ключевые слова: медикаментозное лечение глаукомы, хроническая обструктивная болезнь легких, респираторные функции, β -адреноблокаторы.

Glaucoma medicamentous therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease

I.I. SHTEYNER, I.B. ALEKSEEV

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the MH of RF, Moscow

This article gives the literature data analysis regarding the effects of medications, used to treat glaucoma, on respiratory function of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The widely used for hypotensive purpose beta-adrenergic blocking agents may impair respiratory functions not only in patients with chronic broncho-obstructive pathology, but in elderly patients with no anamnesis of pulmonology. Prostaglandin analogs, carbonic anhydrase inhibitors and adrenergic agonists may be the drugs for patients with existing or proposed chronic obstructive pulmonary disorders.

Key words: glaucoma medicamentous therapy, chronic obstructive pulmonary disease, respiratory functions, β -adrenoreceptor blocking agents.

Местное применение препаратов в виде инстилляций — основной метод медикаментозного лечения глазных заболеваний, позволяющий быстро достигнуть высокого уровня концентрации фармакологического средства в водянистой влаге, используя значительно меньшие дозировки, чем при системном применении. Ежедневное, долгосрочное или пожизненное применение местных лекарственных средств (иногда нескольких), часто имеющих системное воздействие, обязательно должно быть рассмотрено с точки зрения безопасности. Исследования показывают, что в момент моргания значитель-

ная порция инстиллированного в конъюнктивальную полость препарата поступает в слезноносовый канал, становясь доступной для системной абсорбции [1]. Всасываясь через богато васкуляризованную слизистую носоглотки, лекарственное средство непосредственно попадает в системный кровоток, минуя при этом первое прохождение через печеночный барьер, что приводит к высокой концентрации неметаболизированного препарата в плазме крови [2]. В такой ситуации даже относительно небольшие дозировки местно применяемого лекарственного средства могут вызывать значительные

неблагоприятные системные побочные эффекты, даже со смертельным исходом. Это особенно актуально при глаукоме. Распространенность глаукомы увеличивается с возрастом [3], как и распространенность большого числа сопутствующих заболеваний, которые могут не только влиять на патологический процесс, но и накладывать ограничения в медикаментозном лечении из-за возможности системного взаимодействия, приводящего к нежелательным побочным эффектам и токсичности [4, 5]. Одним из наиболее значимых заболеваний второй половины жизни является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — системное заболевание, характеризующееся неуклонным прогрессированием и нарастающими явлениями дыхательной недостаточности [6-8].

Проведен анализ данных литературы о воздействии лекарственных средств, применяемых в лечении глаукомы, на респираторные функции пациента.

В большинстве случаев лечение больных глаукомой начинают с местной медикаментозной терапии, цель которой сохранить зрительные функции и качество жизни путем снижения внутриглазного давления (ВГД) до уровня, который может предотвратить или максимально замедлить повреждение зрительного нерва [9].

Поскольку многие антиглаукомные лекарственные средства в результате системной абсорбции воздействуют на симпатическую и парасимпатическую нервную систему пациента, они могут оказывать респираторные токсические эффекты [10]. Исследования показывают, что частота побочных эффектов гипотензивных препаратов достаточно высока и недооценивается как офтальмологами, так и пациентами, которые могут не связывать ухудшение общего состояния с применением глазных капель и не сообщать врачу о тревожных симптомах. Побочные эффекты гипотензивных средств могут возникать сразу при назначении, но могут развиваться и гораздо позже, в течение месяцев и даже лет после кумуляции определенного количества препарата. Это требует тщательного мониторинга даже тех больных, у которых изначально не наблюдалось никаких побочных эффектов [4, 11, 12].

В настоящее время существует 5 главных классов гипотензивных препаратов с различной эффективностью и побочными действиями: парасимпатомиметики, β -адреноблокаторы, ингибиторы карбоангидразы, α -агонисты и аналоги простагландинов. До введения в 1978 году в клиническую практику β -адреноблокаторов только 3 класса препаратов было доступно для снижения ВГД. Среди них, местные миотики, эпинефрин и его аналоги, системные ингибиторы карбоангидразы, имели значительные ограничения, в том числе из-за местных и системных побочных реакций. Так, пилокарпин, имея приемлемую эффективность, низкую стоимость и наибольший опыт применения (с 1875 года), требует частых инстилляций и обладает выраженными местными и рядом системных эффектов. Учитывая влияние холиномиметиков на бронхиальную секрецию и гладкую мускулатуру бронхов, в публикациях имеется предостережение о применении пилокарпина у пациентов с бронхолегочными заболеваниями из-за возможности развития отека легких и бронхоспазма [13, 14].

Системные ингибиторы карбоангидразы, история которых восходит к 1954 г., обладают значительным гипотензивным эффектом, но и множественными серьезными побочными действиями. По мнению Block E.R. и Rostand R.A. (1978), офтальмолог должен учитывать возможность осложнений у больных при сочетании хронической обструктивной патологии легких и глаукомы [15]. У пациентов с нарушением газообмена на фоне ХОБЛ физиологическая гипервентиляция, вызванная

метаболическим ацидозом вследствие приема ацетазоламида, может привести к прогрессированию дыхательной недостаточности. Сочетание дыхательного ацидоза при повышенном напряжении двуокиси углерода в плазме с метаболическим ацидозом, может способствовать неконтролируемому падению рН плазмы крови с тяжелыми последствиями.

Местные ингибиторы карбоангидразы (дорзоламид, бринзоламид), появившиеся через 40 лет после ацетазоламида, существенно уступают по своему гипотензивному действию пероральным, однако имеют значительно меньше системных эффектов [16]. До сих пор не установлена прямая связь между применением местных ингибиторов карбоангидразы и развитием тех или иных побочных реакций. В частности при анализе литературы нам не встретилось сообщений о неблагоприятных явлениях терапии дорзоламитом или бринзоламитом у больных с бронхолегочными заболеваниями.

Внедрение в клиническую практику в конце 70-х годов бета-адренергических антагонистов (β -адреноблокаторов) открыло целую эру в медикаментозном лечении глаукомы. Обладая эффективностью при большинстве видов глаукомы и минимальными, по сравнению с миотиками и аналогами адреналина глазными, а по сравнению с ацетазоламитом системными побочными действиями, β -адреноблокаторы стали наиболее часто назначаемыми в большинстве стран гипотензивными препаратами. Вплоть до начала 21-го века этот класс препаратов оставался краеугольным камнем терапии глаукомы. С внедрением в клиническую практику аналогов простагландинов, они в значительной мере заменили β -адреноблокаторы в качестве средств первого выбора, но тимолол и его аналоги остаются распространенной альтернативой в качестве монотерапии и популярным выбором для дополнительной терапии. Согласно недавно опубликованным результатам многоцентрового открытого ретроспективного исследования, в странах СНГ и Грузии объем назначений β -адреноблокаторов достоверно превышал объем назначений остальных групп гипотензивных лекарственных средств. Так, на начальной стадии, на старте лечения β -адреноблокаторы были препаратами выбора в 67,34% случаев в виде монотерапии и в 13,04% в виде фиксированных комбинаций [17].

Гипотензивная эффективность β -адреноблокаторов, хотя и уступает таковой простагландинов, и сегодня беспорна [18]. Однако энтузиазм в применении тимолола и его аналогов существенно снизился из-за потенциально негативных системных побочных действий. Длительное и повсеместное применение местных β -адреноблокаторов выявило возможность многочисленных и иногда тяжелых легочных, сердечных, метаболических осложнений, изначально считавшихся минимальными и маловероятными.

Механизм гипотензивного действия тимолола и его аналогов связан с блокадой β -адренорецепторов цилиарного тела, в результате чего уменьшается симпатическая стимуляция цилиарного тела и снижается продукция водянистой влаги. Большинство β -адреноблокаторов являются антагонистами β_1 - и β_2 -рецепторов. Воздействие на эти 2 подтипа рецепторов, расположенных в сердечно-сосудистой и легочной ткани, представляет наибольший интерес с точки зрения безопасности применения. β_1 -рецепторы преимущественно находятся в сердце. Стимуляция β_1 -рецепторов увеличивает частоту сердечных сокращений, сократимость миокарда и атриоventрикулярную проводимость. β_2 -рецепторы расположены в мышцах бронхов, кровеносных сосудах и матке. Стимуляция β_2 -рецепторов вызывает расширение бронхов и сосудов. β -адренергические антагонисты —



конкурентные ингибиторы β -адренорецепторов — подразделяются на селективные или неселективные. Неселективные антагонисты ингибируют β_1 и β_2 рецепторы, в то время как селективные подавляют преимущественно только один подтип рецепторов. Эта избирательность относительна: при высоких концентрациях селективные β -адреноблокаторы подавляют другие β -рецепторы. Применяемые в офтальмологии β -адреноблокаторы неселективные, за исключением бетаксолола, преимущественно воздействующего на β_1 рецепторы [19, 20].

Неселективные β -адреноблокаторы снижают ВГД в среднем на 20-25%. Активность этих препаратов в снижении ВГД опосредована через их действие на β_2 -рецепторы. Бетаксолол, являясь селективным антагонистом для β_1 -рецепторов, снижает ВГД на 15-20%. По мнению Vuogi M.L. с соавт., бетаксолол может снижать ВГД благодаря достижению высокой концентрации в водянистой влаге и воздействию на β_2 рецепторы [9, 21, 22].

В настоящее время накоплена обширная литература по вопросу об эффективности и безопасности *системных* β -адреноблокаторов, необходимых для лечения кардиоваскулярной патологии у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ. Если у больных имеются признаки обратимой обструкции дыхательных путей, то в высокой степени вероятности β -адреноблокаторы будут проявлять эффекты бронхоконстрикции, повышать реактивность воздухоносных путей и, более того, содействовать развитию резистентности к действию агонистов β -рецепторов, то есть препятствовать лечебному действию ингаляционных и пероральных симпатомиметиков. Несмотря на то, что эти препараты имеют разную селективность по отношению к β -адренорецепторам, ни один из них не может расцениваться как абсолютно безопасный [23, 24].

Большое внимание уделено в литературе анализу побочных эффектов и рекомендациям в отношении безопасности β -адреноблокаторов в виде глазных капель для лечения глаукомы. В клинические испытания, предшествовавшие одобрению тимолола, не включались пациенты с болезнями легких. В утвержденной Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) инструкции содержалось предостережение от применения тимолола в этой группе пациентов, но указанным мерам предосторожности не было уделено должное внимание. Только после широкого распространения препарата стали анализироваться его легочные осложнения. За первые 8 лет применения тимолола в США 12 смертельных исходов было связано с респираторными побочными действиями β -адреноблокаторов, причем более 50% этих пациентов имели анамнез легочных заболеваний [25]. В 1983 г. Prince D.S. и Carliner N.H. сообщили о случае остановки дыхания через 30 минут после первой дозы 0,5%-ного раствора тимолола у 67-летнего пациента со стабильной ХОБЛ [26]. Норвежские исследователи Nygaard H.A., Nøvding G. (1997), анализируя данные о побочных эффектах местного применения β -адреноблокаторов, сообщили о четырех зарегистрированных с 1986 по 1995 г. случаях тяжелых респираторных осложнений, три из которых были со смертельным исходом [27].

В опубликованных данных сообщается о том, что местное применение неселективных β -адреноблокаторов у пациентов с обструктивными заболеваниями легких может уменьшать объем форсированного выдоха и форсированную жизненную емкость, вызывать бронхоспазм и обострение процесса у ранее компенсированных пациентов. Avorn J., Glynn R.J., Gurwitz J.H. et al. (1993), исследовав большую группу пациентов, получающих

терапию бронходилататорами выявили, что те из них, кто применял тимолол, в 47% случаев потребовали дополнительного лечения бронхолитиками [28]. Хотя в большинстве случаев негативное воздействие неселективных β -адреноблокаторов на легочные функции прекращается после отмены препаратов, не всегда этот эффект полностью обратим [29].

Поскольку побочное действие бета-блокаторов на легочную систему связано с блокадой β_2 -рецепторов, бетаксолол, являясь селективным β_1 -блокатором, имеет лучший профиль респираторной безопасности. Так, в исследовании Diggory P., Heyworth P., Chau G. et al. (1993) в группе асимптомных пожилых пациентов легочная функция улучшалась, когда терапия неселективными β -адреноблокаторами менялась на бетаксолол [30]. Однако есть и доказательства возникновения побочных респираторных эффектов, связанных с использованием селективных β -адреноблокаторов [31, 32]. Таким образом, неблагоприятные реакции со стороны респираторной системы при применении бетаксолола встречаются значительно реже, но полностью не исключены, особенно у пожилых пациентов, так как бетаксолол все-таки оказывает некоторое влияние на β_2 -рецепторы [20, 24].

Особую озабоченность вызывает назначение β -адреноблокаторов пожилым пациентам, которые часто имеют асимптомные или недиагностированные легочные заболевания. В целом ряде исследований показано, что бронхоспазм как побочное действие бета-блокаторов может возникать у пожилых людей с латентно протекающей и недиагностированной обструкцией дыхательных путей. При этом ухудшение легочных функций может протекать бессимптомно, не связываясь с назначением глазных капель и клинически проявляться только при присоединении тяжелых инфекционных осложнений (пневмоний) [32, 33].

За последние годы произошел сдвиг в выборе медикаментозной терапии глаукомы. Производные простагландинов (такие как биматопрол, латанопрол, травопрол, тафлопрол) заняли место β -адреноблокаторов в качестве препаратов первого выбора. В том, что этот класс препаратов в настоящее время стал «золотым стандартом» медикаментозного лечения глаукомы сыграли роль не только эффективное снижение ВГД и удобный режим дозирования, но и отсутствие значимых системных побочных эффектов.

Наиболее вероятной причиной отсутствия системных побочных эффектов местно применяемых аналогов простагландинов является их самая низкая по сравнению со всеми другими гипотензивными препаратами концентрация и чрезвычайно быстрая биodeградация. Богатый набор ферментов быстро разлагает эндогенные простагландины недалеко от места, где они продуцируются и высвобождаются или, в случае экзогенных простагландинов в виде глазных капель, недалеко от места применения [34].

Теоретически системное побочное действие аналогов простагландинов могло бы быть связано с их стимулирующим влиянием на гладкую мускулатуру, в том числе бронхов. Однако до сегодняшнего дня не было выявлено неблагоприятных эффектов простагландинов у больных с бронхообструктивными заболеваниями. Клинические исследования с хорошо организованным дизайном, с оценкой данных функциональных исследований, включая спирометрию, продемонстрировали безопасность аналогов простагландинов для респираторных функций [35-37].

С 2011 года в отечественной клинической практике доступен представитель еще одного класса местных гипотензивных препаратов, агонист α_2 -адренорецепторов бримонидин. Анализ литературы, посвященной перено-



симости и безопасности α_2 адrenomиметиков, не выявил противопоказаний к применению этих препаратов у пациентов с бронхолегочными заболеваниями [35, 36, 38].

Таким образом, в лечении глаукомы у пациентов с ХОБЛ следует избегать назначения инстилляций как неселективных, так и селективных β -адреноблокаторов. Безопасной альтернативой в этой группе пациентов как в качестве первичного, так и дополнительного лечения должны рассматриваться аналоги простагландинов, местные ингибиторы карбоангидразы и α_2 -адреномиметики. При неэффективности последних в моно- или комбинированной терапии, следует переходить к лазерным или хирургическим методам лечения. Кроме того, при назначении бета-блокаторов для ле-

чения глаукомы врачу-офтальмологу следует помнить о широком распространении латентно протекающей и недиагностированной обструкции дыхательных путей у пожилых пациентов без анамнеза легочных заболеваний. Респираторные осложнения, в том числе тяжелые, могут возникать как сразу при назначении, так и после длительной кумуляции препарата, что требует обязательной оценки не только кардиоваскулярных, но и легочных функций до назначения и в процессе лечения β -адреноблокаторами.

Завершая обзор, следует отметить, что эффективное и безопасное лечение пациента с глаукомой возможно только с учетом имеющейся у него сопутствующей соматической патологии, среди которой ХОБЛ занимает далеко не последнее место.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shell J.W. Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs // *Surv. Ophthalmol.* — 1982. — Vol. 26. — P. 207-218.
2. Passo M.S., Palmer E.A., Van Buskirk E.M. Plasma timolol in glaucoma patients // *Ophthalmology.* — 1984. — Vol. 91, № 11. — P. 1361-1363.
3. Офтальмология. Клинические рекомендации // под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. Изд. 2-е, испр. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 352 с.
4. Егоров Е.А. Нежелательные явления гипотензивной терапии глаукомы // *Клиническая офтальмология.* — 2007. — Т. 8, № 4. — С. 144-147.
5. Valuck R.J., Perlman J.I., Anderson C., Wortman G.I. Co-prescribing of medications used to treat obstructive lung disease, congestive heart failure and depression among users of topical beta blockers: estimates from three US Veterans Affairs Medical Centers // *Pharmacoeconom. Drug Saf.* — 2001. — Vol. 10, № 6. — P. 511-516.
6. Синопальников А.И., Воробьев А.В. Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы // *Пульмонология.* — 2007. — № 6. — С. 78-86.
7. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации: Хроническая обструктивная болезнь легких. — Москва: Атмосфера, 2007. — 240 с.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHL B1/WHO Workshop Report, updated 2011.
9. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей (Под редакцией Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Щуко). Изд. 2-е, испр. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 280 с.
10. Han J.A., Frishman W.H., Wu Sun S. et al. Cardiovascular and respiratory considerations with pharmacotherapy of glaucoma and ocular hypertension // *Cardiology in Review.* — 2008. — Vol. 16, № 2. — P. 95-108.
11. Bhatt R., Whittaker K.W., Appaswamy S. et al. Prospective survey of adverse reactions to topical antiglaucoma medications in a hospital population // *Eye (Lond).* — 2005. — Vol. 19, № 4. — P. 392-395.
12. Diggory P., Franks W. Glaucoma: systemic side effects of topical medical therapy — a common and under recognized problem // *J. R. Soc. Med.* — 1994. — Vol. 87, № 10. — P. 575-576.
13. Rengstorff R., Royston M. Miotic drugs: a review of ocular, visual, and systemic complications // *Amer. J. Optom. Physiol. Opt.* — 1976. — Vol. 53, № 2. — P. 70-80.
14. Zimmerman T.J., Wheeler T.M. Miotics: side effects and ways to avoid them // *Ophthalmology.* — 1982. — Vol. 89, № 1. — P. 76-80.
15. Block E.R., Rostand R.A. Carbonic anhydrase inhibition in glaucoma: hazard or benefit for the chronic lung? // *Surv. Ophthalmol.* — 1978. — Vol. 23, № 3. — P. 169-172.
16. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. Новые подходы к гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы // *Consilium Medicum (приложение).* — 2001. — С. 3-9.
17. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2) // *Клиническая офтальмология.* — 2012. — № 1. — С. 19-22.
18. Van der Valk R., Webers C.A., Schouten J.S. et al. Intraocular pressure lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Ophthalmology.* — 2005. — Vol. 112, № 7. — P. 1177-1185.
19. Каминный А.И. β -адреноблокаторы в клинической практике // *Атмосфера. Кардиология.* — 2009. — № 2. — С. 2-22.
20. Курышева Н.И. Бетаксолол в лечении глаукомы // *Глаукома.* — 2006. — № 2. — С. 73-76.
21. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Руководство для практикующих врачей (под общ. ред. Е.А. Егорова). — Москва: Литтерра, 2011. — 1072 с.
22. Vuori M.L., Ali-Melkkila T., Kaila T. et al. Beta 1-and beta 2-antagonist activity of topically applied betaxolol and timolol in the systemic circulation // *Acta Ophthalmol (Copenh).* — 1993. — Vol. 71, № 5. — P. 682-685.
23. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы // *Русский медицинский журнал.* — 2009. — Т. 16, № 2. — С. 58-64.
24. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardioselective beta-blocker use in patients with reversible airway disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2001. — Vol. 2. — CD002992.
25. Nelson W.L., Kuritsky J.N. Early postmarketing surveillance of betaxolol hydrochloride, September 1985 — September 1986 // *Amer. J. Ophthalmol.* — 1987. — Vol. 103. — P. 592.
26. Prince D.S., Carlner N.H. Respiratory arrest following first dose of timolol ophthalmic solution // *Chest.* — 1983. — Vol. 84. — P. 640-641.
27. Nygaard H.A., Hovding G. Adverse effects of local use of beta-blockers in glaucoma. A literature review and a survey of reports to the adverse drug reaction authority 1986-95 // *Tidsskr Nor Laegeforen.* — 1997. — Vol. 117, № 14. — P. 2019-2021.
28. Avorn J., Glynn R.J., Gurwitz J.H. et al. Adverse pulmonary effects of topical Beta blockers used in the treatment of glaucoma // *J. Glaucoma.* — 1993. — Vol. 2, № 3. — P. 158-165.
29. Gandolfi S.A., Chetta A., Cimino L. et al. Bronchial reactivity in healthy individuals undergoing long-term topical treatment with beta-blockers // *Arch Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 123, № 1. — P. 35-38.
30. Diggory P., Heyworth P., Chau G. et al. Improved lung function tests on changing from topical timolol: non-selective beta-blockade impairs lung function tests in elderly patients // *Eye.* — 1993. — Vol. 7, № 5. — P. 661-663.
31. Harris L.S., Greinstein S.H., Bloom A.F. Respiratory difficulties with betaxolol // *Amer. J. Ophthalmol.* — 1986. — Vol. 102. — P. 274-275.
32. Kirwan J.F., Nightingale J.A., Bunce C., Wormald R. Do selective topical beta antagonists for glaucoma have respiratory side effects? // *Brit. J. Ophthalmol.* — 2004. — Vol. 88, № 2. — P. 196-198.
33. Renwick D.S., Connolly M.J. Prevalence and treatment of chronic airways obstruction in adults over the age of 45 // *Thorax.* — 1996. — Vol. 51, № 2. — P. 164-168.
34. Pfeiffer N., Wahl J. Pros and cons of ocular hypotensive lipids 2004 (In: «Glaucoma therapy current issues and controversies» (Eds. Shaarawy T and Flammer J.)). — London: Martin Dunitz, 2004. — P. 116.
35. Waldock A., Snape J., Graham C.M. Effects of glaucoma medications on the cardiorespiratory and intraocular pressure status of newly diagnosed glaucoma patients // *Brit. J. Ophthalmol.* — 2000. — Vol. 84. — P. 710-713.
36. Inan U.U., Ermis S.S., Orman A. et al. The comparative cardiovascular, pulmonary, ocular blood flow, and ocular hypotensive effects of topical travoprost, bimatoprost, brimonidine, and betaxolol // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20, № 4. — P. 293-310.
37. Erkin E.F., Çelik P., Kayıkçıoğlu O. et al. Effects of latanoprost and betaxolol on cardiovascular and respiratory status of newly diagnosed glaucoma patients // *Ophthalmologica.* — 2006. — Vol. 220, № 5. — P. 332-337.
38. Fudenberg S.J., Batiste C., Katz L.J. Efficacy, safety, and current applications of brimonidine // *Expert. Opin. Drug. Saf.* — 2008. — Vol. 7, № 6. — P. 795-799.