

Нежелательные явления гипотензивной терапии глаукомы

Е.А. Егоров, А.Е. Егоров, Т.О. Елисеева¹, Т.Е. Егорова²

¹ РНИМУ имени Н.И. Пирогова, Москва

² ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва

Undesirable effects of hypotensive treatment of glaucoma. Literary review

**Е.А. Егоров, А.Е. Егоров,
Т.О. Елисеева, Т.Е. Егорова**

**Department of Ophthalmology of Medical Faculty
GBOU VPO RNIMU Russian National Research Medical University
FGBU NCESMP of Ministry of Health and social development
Moscow**

All efficient hypotensive ophthalmologic drugs may cause side effects. Sometimes neither patient nor ophthalmologists attribute systemic side effects to prescription of local drugs. Maintenance of the visual functions should be being reached with the help of the most efficient and safe drugs and proper monitoring of the side effects.

Консервативное лечение глаукомы подразумевает назначение местных гипотензивных препаратов в течение длительного времени для поддержания нормального уровня внутриглазного давления (ВГД).

Эффективность и безопасность применяемых препаратов – это наиболее важный аспект, так как глаукома относится к хроническим заболеваниям, требующим постоянного лечения. Безопасность и хорошая переносимость назначаемых лекарственных средств имеют большое значение для соблюдения пациентами рекомендаций врача и режима применения глазных препаратов, что является важным фактором в сохранении зрительных функций больных глаукомой [3,7,23].

Выбор препаратов для консервативного лечения больного глаукомой зависит от формы заболевания и сопутствующих заболеваний. Также нужно учитывать особенности механизма действия, состав назначаемых препаратов и особенности их фармакодинамики. Применяемые местно офтальмологические препараты могут вызывать не только местные, но и системные побочные реакции в результате абсорбции в кровяное русло. Особенно важно

учитывать наличие риска системных реакций, так как пациенты с глаукомой – в основном пожилые люди, имеющие хронические сопутствующие заболевания и по этой причине постоянно принимающие системные лекарственные препараты [32].

К рекомендованным препаратам первого выбора относят аналоги простагландина $F_{2\text{ альфа}}$ и блокаторы бета-адренергических рецепторов [1,2].

Появление в конце 1970-х гг. бета-адреноблокаторов в виде глазных лекарственных форм стало большим шагом вперед в лечении глаукомы. В течение последних 20 лет бета-адреноблокаторы по праву считались препаратами первого выбора. Казалось, что данные глазные капли характеризуются минимальным числом местных и системных побочных реакций. В настоящее время большая доля назначения бета-блокаторов, а в России они назначаются в 60–70% случаев [7], может быть обусловлена доступной ценой данной группы препаратов. Однако после появления на рынке аналогов простагландина $F_{2\text{ альфа}}$ это преимущество стало ставиться под сомнение при сравнении выраженности, а также частоты побочных эффектов бета-адреноблокаторов и аналогов простагландина $F_{2\text{ альфа}}$.

В случае применения аналогов простагландинов $F_{2\text{ альфа}}$ возможные местные побочные эффекты включают гиперемия слизистой оболочки глаза, чувство жжения, обратимое усиление роста ресниц, обратимую пигментацию кожи век. При длительном лечении (более 3 мес.) наблюдаются усиление пигментации радужки (при лечении одного глаза возможна постоянная гетерохромия), крайне редко – отек макулы. Также в редких случаях могут возникнуть одышка, острый астматический приступ, ухудшение течения бронхиальной астмы.

При лечении местными бета-адреноблокаторами могут наблюдаться: гиперемия конъюнктивы, слезотечение или уменьшение слезоотделения, светобоязнь, отек эпителия

роговицы, жжение и зуд в глазах, гиперемия кожи век, кратковременное нарушение остроты зрения; блефарит, конъюнктивит, кератит, при длительном применении возможны развитие поверхностной точечной кератопатии и снижение чувствительности роговицы, птоз, редко – диплопия. Список системных реакций более обширный, чем у аналогов простагландинов, и включает: парестезии, ринит, заложенность носа, носовое кровотечение, снижение артериального давления, коллапс, брадикардию, брадиаритмию, АВ-блокаду, снижение сократимости миокарда, усугубление проявлений хронической сердечной недостаточности, головную боль, головокружение, сонливость, галлюцинации, депрессию, миастению, снижение потенции, одышку, бронхоспазм, легочную недостаточность, тошноту, рвоту, диарею, боль в груди, звон в ушах. Также возможно замедление скорости психомоторной реакции и появление аллергических реакций [34].

Основное внимание следует уделить развитию системных побочных эффектов, в отношении которых, как правило, у врачей нет такой настороженности, как в отношении проявления местного побочного действия. Пожилые пациенты требуют особого внимания в связи с наличием хронических сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Назначение неселективных и неселективных бета-блокаторов для местного применения должно быть обоснованным и сопровождаться контролем системных показателей [6,10,13,20,26,32,34].

Степень выраженности, а также частота проявления системных побочных эффектов местных бета-блокаторов обусловлена их фармакокинетическими особенностями. После местного применения около 80% количества глазных капель попадает через слезно-носовой канал в сосуды слизистой оболочки носа и системный кровоток. Этот объем в 50 мкл 0,5% раствора содержит 200 мкг действующего вещества. Учитывая то, что бета-адреноблокаторы обычно применяются 2 раза в день, можно предположить, что это количество препарата в отдельных случаях будет способствовать развитию серьезных побочных реакций [23]. Тимолол малеат при местном применении не подвергается первичному метаболизму в печени, что приводит к повышению риска развития системных побочных реакций в связи с достижением его значительной концентрации в плазме крови [5,36].

В 2002 г. Korte J.M. и соавт. провели эксперимент по изучению особенностей фармакокинетики тимолола малеата при местном и системном применении [17]. Здоровым добровольцам вводили по 0,2 мл тимолола внутривенно или в виде инстилляций. Системная биодоступность тимолола, концентрация в плазме, а также влияние на дыхательную и сердечно-сосудистую системы (ЧСС, артериальное давление, объем форсированного выдоха) были сравнимы при обоих способах введения.

При назначении тимолола малеата только в один глаз системная абсорбция препарата может приводить к некоторому снижению ВГД парного глаза, не подвергавшегося лечению [9,36], хотя уровень внутриглазного давления более существенно снижается при назначении офтальмологической формы тимолола.

Частота и выраженность системных побочных реакций обусловлены также степенью связывания с бета-адренергическими рецепторами. Были изучены фармакокинетические характеристики картеолола, тимолола, бетаксолола и бетаулолола для местного офтальмологического применения. Оценивали отношение между связыванием с бета-1 и бета-2 адренорецепторами и изменениями частоты пульса или объема форсированного выдоха (ОФВ).

Максимальное связывание с бета-1 и бета-2 рецепторами после местного применения было: для картеолола – 52 и 88%, для бетаулолола – 52 и 61%, для тимолола – 62 и 82% и для бетаксолола – 44 и 3% соответственно. Была отмечена связь между уменьшением частоты пульса и степенью связывания с бета-1 рецепторами, а также между снижением ОФВ и связыванием с бета-2 рецепторами [35].

Бета-блокаторы при местном назначении могут приводить к ухудшению липидного профиля и косвенно влиять на сердечно-сосудистую систему. Негативное влияние бета-блокаторов, не обладающих собственной симпатомиметической активностью, выражено в большей степени. В качестве примера можно привести данные сравнительного исследования, выполненного в 1997 г. Taniguchi T. и Kitazawa Y., в котором изучались системные эффекты картеолола и тимолола в виде глазных лекарственных форм. Было отмечено более выраженное влияние тимолола в сравнении с картеололом на динамику показателей дыхательной, сердечно-сосудистой систем [30].

Целью сравнительного исследования Waldock A. и соавт. (2000) являлось изучение эффекта местных гипотензивных препаратов четырех различных групп на спирометрические показатели, сердечно-сосудистую систему и уровень ВГД. В исследование был включен 141 пациент с впервые выявленной глаукомой. Были назначены латанопрост, бримонидин, тимолол и бетаксолол на период длительностью 3 мес. Наибольшее снижение ВГД наблюдалось у пациентов, получавших латанопрост. В группе пациентов, получавших инстилляцию тимолола малеата, были отмечены системные побочные эффекты: снижение частоты пульса и спирометрических показателей. Местные побочные эффекты были зафиксированы в группах пациентов, получавших бетаксолол и бримонидин. В отношении бетаксолола также указывалось на недостаточный контроль уровня офтальмотонуса [33].

Некоторые исследователи считают, что особенный риск представляет собой длительное лечение бета-блокаторами. Многие системные побочные реакции могут развиваться только после кумуляции определенного количества препарата. Некоторые побочные реакции могут быть слабо выраженными и развиваться медленно, в течение многих месяцев и лет после начала терапии. Поэтому требуется тщательное наблюдение даже за теми больными, у которых отмечалась хорошая переносимость в начале лечения бета-адреноблокаторами [9, 22].

Однако некоторые исследования не дают полного и безоговорочного подтверждения данного факта [21,29]. В исследовании, проведенном Ramdas в 2009 г., оценивали сравнительную частоту возникновения головокружения, эпизодов ортостатической гипотензии у пациентов с глаукомой, длительно получавших лечение местными бета-блокаторами и аналогами простагландинов. В процессе изучения истории болезни 148 пациентов не было отмечено статистически достоверных различий между частотой возникновения вышеперечисленных явлений, однако в группе пациентов, получавших бета-блокаторы, частота эпизодов ортостатической гипотензии была несколько выше.

Местное назначение неселективных бета-блокаторов в исследовании Kaizerman I. (2009) позволило выявить большую частоту обращений пациентов к врачу и госпитализаций в отделения терапии и пульмонологические отделения [15].

Обострение хронических обструктивных заболеваний легких, связанных с бронхоспазмом, – хорошо известные побочные реакции вследствие применения глазных капель неселективных бета-адреноблокаторов, а именно тимоло-

ла малеата. Есть данные, что даже у больных, у которых в анамнезе нет астмы или других обструктивных заболеваний легких, длительное применение неселективных бета-блокаторов может привести к ухудшению дыхательной функции и даже к субклиническому увеличению реактивности бронхов, что не является полностью обратимым эффектом даже после отмены препарата [8,27].

В 2005 г. Gandolfi S.A. с соавт. обнаружили, что использование местных бета-блокаторов у 11 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, не имеющих сопутствующих заболеваний дыхательной или сердечно-сосудистой систем, в течение 3 лет приводило к увеличению реактивности бронхов (увеличение объема выдоха на 1 секунду, результаты провокационного теста с метахолином). Оценка степени реактивности бронхов проводилась в начале исследования и через 3–4 года после начала лечения. В качестве группы сравнения было отобрано 10 пациентов после аргонлазерной трабекулопластики. Через 3 года умеренный ответ на тест с метахолином при отсутствии симптоматики регистрировался у 6 из 11 пациентов первой группы и определялся еще через год после отмены препарата у половины из этих пациентов. В группе сравнения не было изменений бронхиальной реактивности в течение всего периода исследования [8].

Большинство неселективных бета-адреноблокаторов при местном назначении могут приводить к ухудшению липидного профиля. Они обладают потенциальным свойством повышать уровень холестерина в крови, что может увеличить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [16,22,28].

Длительное местное применение бета-блокаторов у больных глаукомой может привести также к возникновению депрессии [22,24,28]. Это связано с блокадой передачи нервных импульсов в ЦНС и снижением концентрации катехоламина и серотонина. Это также приводит к нарушению ориентации, эмоциональной лабильности, появлению чувства страха, развитию усталости, нарушению сна. При отмене препаратов купирование данных симптомов происходит в течение 17 дней [25].

При длительном назначении бета-блокаторов существует риск развития тахифилаксии [18,19]. Некоторыми авторами отмечается развитие тахифилаксии при назначении тимолола от двух дней до двух месяцев. В исследовании на животных был определен механизм данного явления. В течение 12 нед. препараты группы адреноблокаторов (пиндолол, тимолол) закапывались кроликам дважды в день. Бета2-адренорецепторы идентифицировались с помощью радиографических методов. Было отмечено, что плотность бета2-адренорецепторов ресничного тела и роговичного эпителия увеличивалась уже ко второй неделе применения и достигала максимума к четвертой неделе лечения бета-адреноблокаторами [14].

К числу условий, увеличивающих риск усиления или проявления побочных эффектов препаратов группы бета-блокаторов, относится совместное назначение системных и местных лекарственных форм этой группы. Анализ историй болезней пациентов с глаукомой и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем подтверждает увеличение числа осложнений при сочетанном назначении системных и местных форм бета-адреноблокаторов [11,12,31].

Заключение

Все эффективные гипотензивные препараты для лечения глаукомы обладают теми или иными нежелательными

свойствами. Часто ни пациент, ни врач не связывают развитие системных побочных реакций с применением местных препаратов.

Сохранение зрительных функций у пациентов с глаукомой должно быть достигнуто с помощью назначения наиболее эффективных и безопасных препаратов и тщательного мониторинга побочных эффектов.

Литература

- Егоров Е.А. и соавт. Офтальмофармакология. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2004.
- Еричев В. П. Основные направления гипотензивного лечения больных первичной глаукомой. // Рус. офтальмол. журн. – 2000. – Т. 1. – № 1. – С. 18–21.
- Куроедов А.В. Перспективы применения комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы). // Клиническая офтальмология. – 2007. – Т. 8. – № 4. – С.176–180.
- Detry-Morel D. Side effects of glaucoma medications. // Bull. Soc. Belge Ophthalmol., 2006; 299: 27–40.
- Edeki T.I. He H., Wood A.J. Pharmacogenetic explanation for excessive beta-blockade following timolol eye drops. Potential for oralophthalmic drug interaction. // J. Am. Med. assoc. 1995; 274: 1611–1613.
- Erkin E.F., Celik P., Kayik io lu O., Deveci H.M., Sakar A. Effects of latanoprost and betaxolol on cardiovascular and respiratory status of newly diagnosed glaucoma patients. // Ophthalmologica. 2006; 220(5):332–7.
- European Glaucoma Society – Terminology & Guidelines for Glaucoma (European Guidelines). Glaucoma Society. 2nd ed. Savona Italy: Editrice DOGMA, 2003; 3: 3–26.
- Gandolfi S.A., Chetta A., Cimino L., Mora P., Sangermani C., Tardini M.G.. Bronchial reactivity in healthy individuals undergoing long-term topical treatment with beta-blockers. // Arch. Ophthalmol. 2005 Jan;123(1):35–8.
- Gerber S.L., Cantor L.B. Systemic side effects & interactions of glaucoma medications. In: Clinical Guide to Glaucoma management. Eds. Higginbotham E.J., Lee D.A. Butterworth & Heinemann Elsevier Inc. 2004; 8: 123–145.
- Glaucoma: beta-blockers versus other medications. // Surv. Ophthalmol. 2002; 47:63–73.
- Goldberg Franzco I., Adena M.A. Co-prescribing of topical and systemic beta-blockers in patients with glaucoma: a quality use of medicine issue in Australian practice. // Clinical and Experimental Ophthalmology. 2007; 35: 700–705.
- Goldberg I., Moloney G., McCluskey P. Topical ophthalmic medications: what potential for systemic side effects and interactions with other medications? // M.J.A. 2008;189 (7): 356–357.
- Han J.A., Frishman W.H., Wu Sun S., Palmiero P.M., Petrillo R. Cardiovascular and respiratory considerations with pharmacotherapy of glaucoma and ocular hypertension. // Cardiol. Rev. 2008 Mar-Apr;16(2):95–108.
- Kahle G., Kaulen P., Scherer V., Wollensak J. Increase in beta-adrenergic receptors in rabbits in long-term local administration of beta-blockers. // Ophthalmologie. 1993;90(6):626–30.
- Kaiserman I., Fendyur A., Vinker S. Topical beta blockers in asthmatic patients-is it safe? // Curr. Eye Res. 2009 Jul;34(7):517–22.
- Khamar M.B., Bhatt N., Patel K. Serum lipid profile and timolol gel // J. Indian Med Assoc. 2002;100:620–621.
- Korte J.M., Kaila T., Saari K.M. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eyedrops. // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2002 Jun; 240(6):430–5.
- Maclure G.M. Chronic open angle glaucoma treated with Timolol. A four year study. Trans Ophthalmol Soc U K. 1983;103(Pt 1):78–83.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>