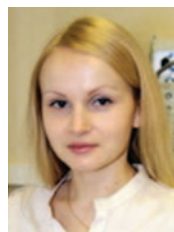


Совместимость системных препаратов и местной гипотензивной терапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (аналитический обзор)



В.П. Еричев



А.С. Макарова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(4):366–373

В обзоре представлены данные о наиболее распространенных сопутствующих заболеваниях у больных первичной открытоугольной глаукомой, особенностях местного и общего воздействия антиглаукомных препаратов, а также приведены сведения о возможном лекарственном взаимодействии местных гипотензивных средств и системных медикаментов. Местные гипотензивные препараты зачастую встраиваются в ежедневную схему приема пациентами системных лекарственных средств. До 80 % действующих веществ, входящих в офтальмологические лекарственные средства, всасываются системно, при этом не подвергаются первичным этапам метаболизма. Антиглаукомные препараты могут вызывать серьезные побочные эффекты: симптоматическую брадикардию, различные нарушения проводимости в сердечной мышце, ортостатическую гипотензию, обморок, диспептические явления, усугубление хронических заболеваний печени и почек и т. д. В клинических исследованиях было показано, что уровень тимолола в плазме крови коррелирует с развитием побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. В повседневной офтальмологической практике принято считать β -блокаторы препаратами с минимальным числом нежелательных явлений, они являются наиболее широко применяемыми в гипотензивной терапии глаукомы. Но также известно и другое: рецепторы к β -адреноблокаторам имеются практически во всех органах и тканях организма. И именно это обстоятельство определяет частоту, распространенность и характер нежелательных явлений, связанных с приемом β -блокаторов. При одновременном системном и местном применении β -адреноблокаторов возможно взаимное усиление эффектов (дополнительное снижение ВГД и усиление β -адреноблокирующего воздействия на сердечно-сосудистую систему). Следует соблюдать осторожность при совместном применении β_1 -, β_2 -адреноблокаторов и адренергических психотропных средств: последние оказывают влияние на периферическую иннервацию, при этом наиболее выражено α -адреноблокирующее действие, в результате этого отмечается снижение силы сердечных сокращений, падение артериального давления вплоть до развития ортостатической гипотензии. Все вышеперечисленные моменты необходимо учитывать при выборе и назначении антиглаукомных препаратов, что повышает комплаентность, качество жизни пациента и позволяет добиться стабилизации глаукомного процесса.

Ключевые слова: глаукома, антиглаукомные препараты, системные заболевания, лекарственное взаимодействие

Для цитирования: Еричев В.П., Макарова А.С. Совместимость системных препаратов и местной гипотензивной терапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (аналитический обзор). *Офтальмология*. 2018;15(4):366–373. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-366-373>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Compatibility of Systemic Drugs and Local Antihypertensive Therapy in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma (Analytical Review)

V.P. Erychev, A.S. Makarova

Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia



В.П. Еричев, А.С. Макарова

ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2018;15(4):366–373**

The review presents data of the most common comorbid diseases in patients with primary open-angle glaucoma, the features of local and general influence of antiglaucoma drugs, as well as information about the possible drug interactions of local antihypertensive and systemic medicines. Local antihypertensive drugs are often embedded in the daily patients regimen of systemic drugs use. Up to 80 % of the active substances in ophthalmic drugs are absorbed systemically, while not subject to the primary stages of metabolism. Anti-glaucoma drugs can cause serious side effects: symptomatic bradycardia, various conduction disturbances in the heart muscle, orthostatic hypotension, syncope, dyspeptic symptoms, exacerbation of chronic diseases of the liver and kidneys, etc. In clinical studies, it was shown that the level of timolol in blood plasma correlates with the development of side effects from the cardiovascular system. In everyday ophthalmic practice, β -blockers are considered as drugs with a minimal number of adverse events, they are the most widely used in hypotensive glaucoma therapy. But another thing is also known: receptors for β -adrenergic blockers are present in almost all organs and tissues of the body. This circumstance determines the frequency, prevalence and nature of adverse events associated with β -blockers intake. with simultaneous systemic and topical application of β -blockers, mutual enhancement of effects is possible (additional IOP decrease and enhancement of β -adrenergic blocking effect on the cardiovascular system). If β_1 , β_2 -adrenergic blockers and adrenergic psychotropic drugs should be used together with caution: the latter affect peripheral innervation, the α -adrenoblocking effect is most pronounced, resulting in a decrease in the strength of heart contractions, a drop in blood pressure until orthostatic hypotension develops. All mentioned above must be considered for choosing and prescribing antiglaucoma drugs. It increases compliance, patient's quality of life and allows to stabilize the glaucomatous process.

Keywords: glaucoma, antiglaucoma drugs, systemic diseases, drug interaction

For citation: Erichev V.P., Makarova A.S. Compatibility of Systemic Drugs and Local Antihypertensive Therapy in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma [Analytical Review]. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(4):366–373. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-366-373>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мире глаукомой страдает, по данным разных авторов, от 66 до 105 млн человек, а в структуре причин необратимой слепоты и слабовидения на ее долю приходится около 29 % [1]. По расчетам ученых, к 2020 году число ослепших вследствие глаукомы составит приблизительно 11 млн [2]. В России зарегистрировано около 1 млн больных, более 150 тысяч являются инвалидами по зрению, из них около 70 тысяч человек ослепли в результате глаукомы [3].

Медико-социальные проблемы глаукомы связаны со сложностью диагностики ранних стадий заболевания, отсутствием развитой на должном уровне диспансеризации населения, а также радикальных и эффективных способов лечения. Единственным с доказанной эффективностью лечения глаукомы, независимо от ее формы, является снижение и стабилизация внутриглазного давления (ВГД) до индивидуально безопасного уровня.

Существуют три способа нормализации офтальмотонуса: гипотензивная медикаментозная терапия, лазерное и хирургическое вмешательство. Однако, учитывая, что ни один из них не дает гарантированного стойкого результата, но при этом каждый имеет определенные риски, показания и противопоказания, принято выбирать способ с максимальной эффективностью и безопасностью, а начинать лечение вновь выявленного больного глаукомой следует с назначения местной гипотензивной терапии. Необходимость ежедневного и нередко пожизненного соблюдения закапывания делает проблему выбора препарата чрезвычайно важной, учитывающей наличие системных заболеваний, их терапию, взаимодействие получаемых пациентом медикаментов.

Серьезность этих рассуждений подтверждается распространенностью глаукомы среди населения

в зависимости от возраста: 0,1 % больных в возрасте 40–49 лет, 2,8 % — 60–69 лет, 14,3 % — в возрастной группе старше 80 лет [4]. В этих же возрастных группах, хотя и с различной частотой встречаемости, наиболее распространенными хроническими заболеваниями являются ишемическая болезнь сердца — 65,0 % (ИБС) [5], артериальная гипертензия — 71,9 % (АГ) [5], хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердечных сокращений, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет. Эти пациенты нуждаются в длительной фармакотерапии с использованием лекарственных препаратов, которые, с одной стороны, снижают риск сердечно-сосудистых осложнений (прежде всего инфаркта и инсульта), улучшая качество жизни. Известно и другое: препараты гипотензивного действия, применяемые при глаукоме, влияют на сердечно-сосудистую систему и течение сердечно-сосудистых заболеваний, и наоборот.

С.И. Макогон и соавт. с целью анализа сопутствующей патологии у пациентов разных возрастных групп, страдающих первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), провели анализ 1098 амбулаторных карт больных. Было показано, что с возрастом значимо увеличивается индекс коморбидности со стороны офтальмологической и соматической патологии, существуют отличия в распространенности сопутствующей патологии между пациентами среднего и пожилого возраста и между пациентами пожилого и старческого возраста. Катаракта, синдром «сухого» глаза, АГ, ИБС, дисциркуляторная энцефалопатия рассматриваются как синтропные для глаукомы [6].

Таким образом, местные гипотензивные препараты зачастую встраиваются в ежедневную схему приема пациентами системных лекарственных средств. До 80 % действующих веществ, входящих в офтальмологиче-

ские лекарственные средства, всасываются системно, при этом не подвергаются первичным этапам метаболизма. Антиглаукомные препараты могут вызывать серьезные побочные эффекты: симптоматическую брадикардию, различные нарушения проводимости в сердечной мышце, ортостатическую гипотензию, обморок, диспептические явления, усугубление хронических заболеваний печени и почек и т. д. В частности, в клинических исследованиях было показано, что уровень тимолола в плазме крови коррелирует с развитием побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Данный препарат в основном метаболизируется в печени при помощи фермента цитохрома P450 (CYP2D6). Пациенты, которые не имеют данного функционально активного фермента (генетически-детерминированного) или при одновременном применении его ингибиторов (пароксетин, флуоксетин, кетоконазол, итраконазол, клотримазол) или верапамила или других β -блокаторов, имеют повышенный риск развития серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы [6, 8, 9].

В 2010 году учеными из Австралии был проведен ретроспективный когортный анализ 25 984 амбулаторных карт. Было выявлено, что 88 % пациентов с глаукомой получали местные препараты, которые потенциально могли усугубить течение заболеваний бронхолегочной системы, 43 % пациентов с сердечной недостаточностью получали β -адреноблокаторы в каплях и 49 % пациентов с депрессией использовали антиглаукомные средства, которые следует с осторожностью применять с сопутствующей системной терапией. Также были отмечены повышенный риск использования ингаляционных кортикостероидов и высокая вероятность развития побочных эффектов терапии при приеме антидепрессантов у пациентов после начала использования тимолола и латанопроста, а также повышение частоты госпитализации больных с брадикардией на фоне начала использования местных β -адреноблокаторов [10].

Таким образом, пациентам с глаукомой при назначении местной гипотензивной терапии, особенно учитывая тот факт, что основной кластер больных относится к старшей возрастной группе и это часто сочетается с наличием тех или иных хронических заболеваний, сопровождающихся необходимостью постоянного приема системных препаратов, важно принимать во внимание возможные последствия лекарственного взаимодействия между группами препаратов, влияние гипотензивных капель на течение общих заболеваний либо воздействие общих медикаментов на офтальмотонус и течение глаукомного процесса.

ПРОСТАГЛАНДИНЫ

В России используют три оригинальных препарата, относящихся к фармакологической группе синтетических аналогов простагландина F2 α : латанопрост 0,005 %, травопрост 0,004 %, тафлупрост 0,0015 %.

Простагландины — группа липидных физиологически активных веществ, образующихся в организме ферментативным путем из незаменимых жирных кислот. Простагландины являются медиаторами с выраженным физиологическим эффектом, выполняют регуляторную роль, воздействуют на тромбоциты, эндотелий, матку, тучные клетки, гладкую мускулатуру сосудов и бронхов и другие клетки и органы. Являясь основными провоспалительными агентами, они сенсибилизируют ноцицепторы к медиаторам боли (гистамин, брадикинин) и понижают порог болевой чувствительности; повышают чувствительность сосудистой стенки к другим медиаторам воспаления, вызывая локальное расширение сосудов (покраснение) и увеличение сосудистой проницаемости (отек). Это происходит посредством взаимодействия лекарственного средства с простагландиновыми рецепторами, специфичными для разных классов простагландинов. В глазном яблоке локализованы преимущественно FP-рецепторы, которые обнаружены в цилиарной мышце, эпителии капсулы хрусталика и цилиарного тела, трабекулярной ткани, меланоцитах радужки.

Из системных эффектов простагландинов F2 α необходимо отметить усиление моторики матки вне и во время беременности, стимуляцию стероидогенеза в желтом теле и атрезию желтого тела, родостимулирующее и abortивное действие, усиление сокращения маточных труб, противозачаточное действие; повышение тонуса мышц кишечника и бронхов, повышение системного артериального и венозного давления, уменьшение регионарного артериального кровотока, сужение почечных сосудов, антидиуретический эффект, стимуляцию секреции желудочного сока и соляной кислоты в желудке.

Препараты этой фармакологической группы снижают ВГД, улучшая увеосклеральный путь оттока внутриглазной жидкости. Механизм действия обусловлен разряжением экстрацеллюлярного матрикса ресничной мышцы. Простагландины F2 α увеличивают содержание матричных металлопротеиназ в тканях ресничной мышцы. Последние секретируются в виде неактивных проэнзимов и экстрацеллюлярно превращаются в активные ферменты, которые могут разлагать фибриллы коллагена, в результате этого происходит разрежение экстрацеллюлярного матрикса ресничной мышцы. Средний период полувыведения кислот латанопроста и травопроста из водянистой влаги составляет около 3 часов [11].

После инстилляции препарата в переднюю камеру глаза проникает около 1 % действующего вещества. Подвергаясь системной абсорбции через конъюнктиву, слизистую оболочку носа и желудочно-кишечный тракт остаточная доза препарата быстро гидролизуется в крови. Период полувыведения кислоты латанопроста из плазмы крови составляет 17 минут после местного введения, далее кислота латанопроста метаболизируется в печени до неактивных метаболитов. Максимальная концентрация латанопроста в системном кровотоке до-

стигается через 30 минут после местного использования. Выводится препарат в течение 1 часа. Таким коротким периодом присутствия в плазме крови и быстрой трансформацией до неактивных форм объясняются редкие случаи развития системных побочных эффектов и хорошая переносимость простагландинов [12].

Препараты данной группы могут применяться в комбинации с другими местными офтальмологическими препаратами для снижения ВГД. Однако при одновременном закапывании двух аналогов простагландинов описано парадоксальное повышение ВГД, поэтому одновременное применение двух и более простагландинов, их аналогов или производных не рекомендуется.

Из местных нежелательных явлений встречаются: раздражение глаз (чувство жжения, ощущение песка в глазах, зуд, покалывание и ощущение инородного тела), блефарит, гиперемия конъюнктивы, боль в глазах, усиление пигментации радужки, преходящие точечные эрозии эпителия, отек век, отек и эрозии роговицы, конъюнктивит, удлинение, утолщение, увеличение числа и усиление пигментации ресниц и пушковых волос, изменение направления роста ресниц, иногда вызывающее раздражение глаза, ирит/увеит, кератит, макулярный отек, затуманивание зрения. Среди системных побочных реакций редко отмечают одышку, ухудшение течения бронхиальной астмы, острый астматический приступ, колебания артериального давления.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Препараты этой группы относятся к лекарственным средствам, уменьшающим продукцию внутриглазной жидкости. Бета-адреноблокаторы по степени избирательности действия разделяют на неселективные (тимолол малеат и др.) и селективные (бетаксолол).

Тимолол малеат — блокирует β_1 - и β_2 -адренорецепторы, не обладает внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью. Тормозит центральную симпатическую импульсацию, ослабляет чувствительность периферических тканей к катехоламинам. Механизм снижения офтальмотонуса заключается в угнетении секреции внутриглазной жидкости посредством блокады β -адренорецепторов цилиарного тела. Но, по некоторым данным, при длительном применении тимолола при начальных стадиях глаукомы отмечается улучшение показателей оттока водянистой влаги, что может быть связано с деблокадой склерального синуса. Препарат показан при любых формах глаукомы, как при монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами местного гипотензивного действия [12].

Тимолол хорошо проникает через роговицу во влагу передней камеры, всасывается в системный кровоток (возможно развитие системных эффектов). Противопоказания:

- препарат не рекомендуется применять при дистрофиях роговицы и синдроме «сухого» глаза (местное применение β -блокаторов вызывает снижение слезопродукции,

ухудшение функции мейбомиевых желез, что вызывает нарушение стабильности слезной пленки и приводит к развитию ксеротических изменений эпителия тканей глазной поверхности);

- бронхиальная астма, хронические обструктивные легочные заболевания (в результате блокады β_2 -адренорецепторов бронхов тимолол повышает их тонус и может вызывать бронхоспазм);

- синусовая брадикардия, сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада II–III степени, кардиогенный шок (блокируя β -адренорецепторы сердца, препараты данной группы вызывают брадикардию и уменьшают силу сердечных сокращений, в результате чего снижается сердечный выброс, также они обладают способностью угнетать атриовентрикулярную проводимость и снижать автоматизм миокарда).

Бета-адреноблокаторы с осторожностью назначают больным сахарным диабетом, так как они пролонгируют лекарственную гипогликемию. Данные препараты могут маскировать некоторые симптомы гиперфункции щитовидной железы (например, тахикардию). У больных с гипотиреозом изменяется время рефлекторной реакции. Тимолол может вызывать симптомы, сходные с таковыми при миастении (например, диплопия, птоз, общая слабость). Несмотря на то что β -блокаторы снижают артериальное давление, их следует с осторожностью применять у больных с синдромом Рейно и феохромоцитомой, так как при этом возможно резкое повышение артериального давления.

В повседневной офтальмологической практике принято считать β -блокаторы препаратами с минимальным числом нежелательных явлений, они являются наиболее широко применяемыми в гипотензивной терапии глаукомы. Но также известно и другое: рецепторы к β -адреноблокаторам имеются практически во всех органах и тканях организма. И именно это обстоятельство определяет частоту, распространенность и характер нежелательных явлений, связанных с приемом β -блокаторов.

Побочные действия тимолола малеата:

- *со стороны нервной системы и органов чувств:* головокружение, головная боль, астения, утомляемость, нарушение сна, бессонница, ночные кошмары, депрессия, возбуждение, галлюцинации, кратковременная амнезия, нарушение ориентации в пространстве, парестезия, усиление симптомов миастении; шум в ушах; раздражение глаз, нарушение зрения, диплопия, птоз, сухость слизистой оболочки глаз; при местном применении: редко преходящее затуманивание зрения (от 30 с до 5 мин), жжение, зуд, ощущение инородного тела в глазу, изменения рефракции и остроты зрения, слезотечение, светобоязнь, уменьшение чувствительности роговицы, отек эпителия роговицы, воспаление краев век, конъюнктивит, блефарит, поверхностная точечная кератопатия, кератит;

- *со стороны респираторной системы:* заложенность носа, боль в грудной клетке, кашель, одышка, удушье,

бронхоспазм (возможен летальный исход), дыхательная недостаточность;

- *со стороны сердечно-сосудистой системы (кровотворение, гемостаз):* сердцебиение, симптоматическая брадикардия, аритмия, АВ-блокада, остановка сердца, сердечная недостаточность (возможен летальный исход), гипотензия, коллапс, синдром Рейно, похолодание конечностей, обострение перемежающейся хромоты, преходящее нарушение мозгового кровообращения, ишемия мозга, синкопе, понижение гемоглобина, гематокрита;
- *со стороны органов ЖКТ:* сухость во рту, анорексия, диспептические явления, тошнота, рвота, диарея;
- *со стороны кожных покровов:* сыпь, крапивница, обострение псориаза, зуд, пруриго, алопеция;
- *прочие:* ангионевротический отек, синдром отмены, изменение массы тела, волчаночный синдром, ослабление либидо, импотенция, болезнь Пейрони, гиперкалиемия, гиперурикемия, гипертриглицеридемия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Принимая во внимание тот факт, что тимолол малеат является наиболее часто применяемым препаратом в России, вопрос его взаимодействия с другими лекарственными средствами приобретает особое значение.

Совместное применение местных неселективных β -адреноблокаторов и антиаритмических средств (амиодарона, дилтиазема), симпатолитиков, селективных блокаторов кальциевых каналов (верапамила), хинидиновых препаратов увеличивает вероятность нарушений автоматизма, проводимости и сократительной способности сердечной мышцы. В сочетании с препаратами, истощающими запасы катехоламинов (резерпин), и антагонистами кальциевых каналов может наблюдаться усиление таких эффектов, как снижение артериального давления и брадикардия. Таким образом, при одновременном системном и местном применении β -адреноблокаторов возможно взаимное усиление эффектов (дополнительное снижение ВГД и усиление β -адреноблокирующего воздействия на сердечно-сосудистую систему).

Следует соблюдать осторожность при совместном применении β_1 -, β_2 -адреноблокаторов и адренергических психотропных средств: последние оказывают влияние на периферическую иннервацию, при этом наиболее выражено α -адреноблокирующее действие, в результате этого отмечается снижение силы сердечных сокращений, падение артериального давления вплоть до развития ортостатической гипотензии. Опасно комбинировать препараты данной группы с антидепрессантами — ингибиторами МАО (ниаламидом), так как возможно развитие гипертонического криза.

Действие таких средств, как типичные и атипичные β -адреномиметики (изадрин, салбутамол, оксифедрин, наохлазин и др.), антигистаминные (димедрол, дипразин, фенкарал, диазолин и др.), глюкокортикоиды (преднизолон, гидрокортизон, бу-

десонид, ингакорт и др.) при сочетании с β -адреноблокаторами ослабляется.

Ингибиторы изофермента CYP2D6, такие как хинидин и циметидин, могут увеличить концентрацию тимолола в плазме. Одновременное применение с инсулином или пероральными гипогликемическими средствами может вызвать гипогликемию.

Тимолол малеат усиливает действие миорелаксантов, поэтому необходима отмена препарата за 48 часов до планируемого хирургического вмешательства под общей анестезией [13].

Бетаксол — селективный β_1 -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. При местном применении снижает ВГД за счет уменьшения продукции внутриглазной жидкости. Показания к применению и механизм гипотензивного действия аналогичен тимололу малеату, но степень снижения офтальмотонуса значительно ниже, чем при использовании неселективных β -адреноблокаторов.

Бетаксол по сравнению с другими β -адреноблокаторами не вызывает снижения кровотока в зрительном нерве, так как практически не оказывает влияния на β_2 -адренорецепторы сосудов. Есть экспериментально-клинические доказательства его нейропротекторного действия за счет улучшения гемодинамики и влияния на кальциевые каналы [14].

Бетаксол может применяться для лечения глаукомы или глазной гипертонии у пациентов с заболеваниями дыхательной системы. Но при одновременном применении бетаксола и неселективных β -адреноблокаторов для приема внутрь повышается риск развития побочных эффектов (как местных, так и системных) вследствие аддитивного эффекта. Поэтому пациенты, получающие такую сочетанную терапию, должны находиться под особым медицинским наблюдением.

При применении бетаксола в сочетании с препаратами, истощающими запасы катехоламинов (например, резерпина), может наблюдаться снижение артериального давления и брадикардия.

МЕСТНЫЕ ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ

Представителями этой фармакологической группы являются бринозоламид 1 % и дорзоламид 2 %.

Карбоангидраза — цинксодержащий фермент, присутствующий во многих тканях организма, включая цилиарное тело. Этот фермент катализирует обратимые реакции, в которых происходит гидратация двуокиси углерода и гидролиз угольной кислоты. У человека карбоангидраза присутствует в виде ряда изоферментов, самый активный из них — карбоангидраза II, обнаруживаемая прежде всего в эритроцитах, центральной нервной системе, клетках поджелудочной железы, слизистой оболочки желудка, околоушной слюнной железы, почек, цилиарного тела. Ингибирование карбоангидразы II в цилиарном теле уменьшает продукцию внутриглазной жидкости вследствие замедления образования ионов

бикарбоната с последующим снижением транспорта натрия и жидкости. В результате происходит снижение продукции внутриглазной жидкости [13].

При местном применении препаратов данной группы может отмечаться кратковременное жжение непосредственно после закапывания, горечь во рту, точечная кератопатия, слезотечение, светобоязнь, местные аллергические реакции. У пациентов со сниженным количеством клеток заднего эпителия повышается риск развития отека роговицы. Также возможно появление боли, покраснения глаз, затуманивание зрения, иридоциклита, транзиторной миопии (проходит бесследно после отмены препарата).

Среди нежелательных явлений системного характера могут встречаться: головная боль, головокружение, парестезии (что свидетельствует о влиянии на центральную нервную систему), носовые кровотечения, фарингит, тошнота, сухость во рту, контактный дерматит, синдром Стивенса — Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, уролитиаз, признаки и симптомы системных аллергических реакций, включающие ангионевротический отек, крапивницу, зуд, сыпь, затруднение дыхания, реж — бронхоспазм, астению, усталость. В ряде случаев может постепенно развиваться снижение секреции соляной кислоты в желудке.

С осторожностью следует использовать ингибиторы карбоангидразы при тяжелых нарушениях функции печени. Поскольку данные вещества и их метаболиты выводятся с мочой, препараты не рекомендуется назначать пациентам с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин). Также следует учитывать, что бринзоламид и дорзоламид относятся к сульфаниламидам. Сенсибилизация организма сульфаниламидами может развиваться в том случае, если препараты назначают повторно с нарушениями указаний по их применению. В таких случаях они могут вызывать угнетение кроветворения, кожные реакции, интерстициальный нефрит, аллергические реакции.

При одновременном применении высоких доз салицилатов с ингибиторами карбоангидразы возможна интоксикация салицилатами. Это проявляется тяжелым метаболическим ацидозом и угнетением центральной нервной системы. Ацетилсалициловая кислота и другие салицилаты могут уменьшать почечный клиренс и связывание ингибиторов карбоангидразы с белками плазмы, что приводит к их кумуляции в организме и развитию токсического действия. Риск повышается у пациентов пожилого возраста и у больных с почечной недостаточностью. Если применение комбинации необходимо, то требуется тщательный мониторинг состояния пациента для своевременного выявления симптомов токсического действия на центральную нервную систему. Риск развития подобных осложнений выше при системном применении препаратов обеих групп, однако данный факт стоит принимать во внимание и при назначении ингибиторов карбоангидразы в виде антиглаукомных капель на фоне системного приема пациентом препаратов из группы нестероидных противо-

воспалительных средств в высоких дозировках (например, в качестве антиагрегантов для профилактики развития тромбозов и тромбоэмболий) [13].

Не рекомендуется одновременное использование местных и системных ингибиторов карбоангидразы, так как возможно усиление системных реакций, связанных с угнетением фермента.

При совместном применении ингибиторов карбоангидразы с м-холиномиметиками, симпатомиметиками, препаратами из группы аналогов простагландинов F_{2α}, адrenoблокаторами отмечается усиление местного гипотензивного эффекта.

СЕЛЕКТИВНЫЕ СИМПАТОМИМЕТИКИ (α₂-АДРЕНОМИМЕТИКИ)

Эта группа препаратов представлена клонидином в концентрации 0,125, 0,25, 0,5 % (клофелин) и бримонидином в концентрации 0,1, 0,15 и 0,2 %. Клонидин в настоящее время применяют только в составе фиксированной комбинации — проксифелин.

Бримонидин отличается меньшим числом общих побочных реакций. Механизм снижения ВГД заключается в снижении продукции внутриглазной жидкости, а также улучшении ее оттока по увеосклеральному тракту. Полагают, что первоначальное снижение ВГД достигается за счет стимуляции пре- и постсинаптических α₂-адренорецепторов, в результате этого происходит сужение кровеносных сосудов цилиарного тела, что ведет к уменьшению его объема и, как следствие, снижению скорости кровотока и выработки водянистой влаги. Улучшение оттока водянистой влаги по увеосклеральному пути осуществляется, по всей видимости, посредством стимуляции выработки эндогенных простагландинов (косвенным подтверждением этому служит нивелирование гипотензивного эффекта агонистов α₂-адренорецепторов на фоне системной противовоспалительной терапии ингибиторами циклооксигеназы) [15]. Некоторые исследователи связывают улучшение увеосклерального оттока с воздействием бримонидина на имидазолиновые рецепторы в цилиарном теле. Бримонидин также обладает нейропротекторным действием, которое заключается в опосредованной функциональной модуляции NMDA-рецепторов и кальциевых каналов сетчатки, с чем связывают показанную в эксперименте способность данного действующего вещества сохранять ретроградный и антеградный транспорт в ганглиозных клетках сетчатки в условиях острой ишемии. Кроме того, препарат, воздействуя на α₂-адренорецепторы, предотвращает избыточный выброс и/или абсорбцию глутамата, значительно снижая его уровень в стекловидном теле [16, 17].

Из местных нежелательных явлений отмечают аллергический конъюнктивит, гиперемию и фолликулярную реакцию конъюнктивы, зуд, ощущение жжения или инородного тела в глазу, нарушение четкости зрительного восприятия, ретенционное слезотечение, слизистое отделяемое из глаз, блефарит, блефароконъюнктивит, катаракту,

кровоизлияние в конъюнктиву, сухость и раздражение слизистой оболочки глаз, боль, отек и покраснение век, кератит, фоточувствительность, поверхностную пятнистую кератопатию, выпадение полей зрения, функциональное поражение стекловидного тела, кровоизлияние в стекловидное тело, плавающие помутнения в стекловидном теле и снижение остроты зрения; нечасто — эрозию роговицы, ячмень.

Нежелательные явления системного характера: головная боль, сонливость, бессонница, головокружение, повышение либо снижение артериального давления, бронхит, кашель, одышка; сухость слизистой оболочки носа, апноэ, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, сыпь, гриппоподобный синдром, инфекционное заболевание (озноб и респираторная инфекция), ринит, синусит, гиперхолестеринемия, общие аллергические реакции, астения, утомляемость, извращение вкуса, депрессия. Применение бримонидина в педиатрической практике ограничено из-за высокого риска развития осложнений в виде апноэ, брадикардии, снижения артериального давления, гипотермии, мышечной гипотонии.

При одновременном применении α_2 -адреномиметиков следует учитывать возможность усиления эффекта лекарственных средств, угнетающих центральную нервную систему (алкоголь, барбитураты, производные опиума, седативные препараты, общие анестетики). Учитывая способность препаратов данной группы снижать артериальное давление и частоту сердечных сокращений, с осторожностью следует одновременно применять гипотензивные лекарственные препараты и сердечные гликозиды.

Неселективные β -адреноблокаторы усиливают прессорный эффект симпатомиметиков, так как в связи с блокадой β -адренорецепторов сосудорасширяющий эффект не реализуется. Угнетаются также гликогенолитический эффект (распад гликогена) норадреналина и адреналина. Для селективных β -адреноблокаторов такое взаимодействие не характерно.

В связи с известным уменьшением выраженности гипотензивного эффекта клонидина (α_2 -адреномиметик) при совместном применении с трициклическими антидепрессантами, нельзя исключить возможность снижения эффективности бримонидина при сопутствующем лечении трициклическими антидепрессантами. Это связывают со способностью последних блокировать в том числе и пресинаптические α_2 -адренорецепторы [13].

С осторожностью следует применять селективные α_2 -адреномиметики с ингибиторами моноаминоксидазы, которые могут оказывать влияние на метаболизм аминов и их распределение в сосудистом русле. Ингибиторы моноаминоксидазы угнетают процесс окислительного дезаминирования норадреналина и серотонина, что приводит к их накоплению в мозговой ткани и в кровеносной системе, в результате этого резко усиливается прессорный эффект симпатомиметиков. При их совместном применении возможны резкий подъем артериального давления, гипертермия, судороги, летальный

исход. Интервал между приемом препаратов должен составлять не менее двух недель [13].

В доклинических исследованиях не выявлено влияния на репродуктивную функцию. Однако установлено, что бримонидин проникает через плацентарный барьер и в незначительном количестве содержится в плазме крови плода. Повреждающего действия на плод не установлено.

М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ (ПАРАСИМПАТОМИМЕТИКИ)

Пилокарпин — в прошлом один из наиболее распространенных препаратов данной группы, применяемых не только в офтальмологии, но и в практической медицине в целом. Пилокарпин — алкалоид, содержащийся в *Pilocarpus pennatifolius Jaborandi*, получен синтетическим путем, является производным метилимидазола, обладает прямым м-холиномиметическим действием. Вызывает симптомы, наблюдаемые при раздражении вегетативных холинергических нервов.

Нередко упускается из внимания информация о нежелательных явлениях системного характера, вызываемых м-холиномиметиками: это брадикардия, снижение сократительной способности предсердий и атриовентрикулярной проводимости (вплоть до атриовентрикулярного блока); снижение тонуса гладких мышц сосудов; повышение тонуса гладкой мускулатуры трахеи и бронхов, а также секреции бронхиальных желез; повышение моторики и секреции экскреторных желез; повышение тонуса и моторики стенок мочевого пузыря.

Следует иметь в виду, что пилокарпин ухудшает увеосклеральный отток, в связи с этим его следует с осторожностью использовать совместно с аналогами простагландинов F_{2α}.

Противопоказаниями к применению препарата являются заболевания глаз и состояния, при которых миоз нежелателен (в том числе после хирургического вмешательства на глазу), ирит, иридоциклит, повышенная чувствительность к пилокарпину. Ограничениями к использованию пилокарпина также могут быть наличие у пациента сердечной недостаточности, бронхиальной астмы, гипертиреоза, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сужение мочевыводящих путей с нарушением опорожнения мочевого пузыря, а также детский, подростковый и юношеский возраст до 18 лет, беременность и лактация. С осторожностью следует применять данный м-холиномиметик у пациентов молодого возраста с глаукомой и миопией высокой степени, при отслоении сетчатки в анамнезе из-за возможности возникновения периферических разрывов сетчатки и кровоизлияний в стекловидное тело. Миоз может вызывать нарушения темновой адаптации. У молодых пациентов в начале лечения может развиваться спазм аккомодации, который сопровождается снижением остроты зрения.

Системные нежелательные явления возникают лишь при местном использовании высоких доз препарата или

случайном пероральном приеме глазных капель (токсичная доза действующего вещества содержится в 10 мл 1 % раствора пилокарпина) и чаще всего развиваются при купировании острого приступа закрытоугольной глаукомы. Характерными симптомами при этом являются тремор, потливость, слюнотечение, рвота, диарея, выраженный бронхоспазм, в крови может отмечаться лейкоцитоз, возможно как повышение, так и снижение артериального давления и снижение частоты сердечных сокращений.

Необходимо учитывать, что при использовании пилокарпина в виде глазных капель на фоне системного приема пациентом препаратов из группы β -адреноблокаторов возможно усиление побочных эффектов последних, а именно, развитие выраженной брадикардии, нарушение внутрисердечной проводимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение и использование глазных капель при глаукоме должно сопровождаться оценкой общего со-

стояния больного, особенно в связи с наличием у него сопутствующих заболеваний. Для предотвращения развития нежелательных явлений необходимо учитывать возможное лекарственное взаимодействие, так как частую местные гипотензивные препараты встраиваются в схему ежедневного применения пациентом системных лекарственных средств. При назначении местного гипотензивного режима не менее важно принимать во внимание и факт негативного влияния системного применения медикаментов на продукцию внутриглазной жидкости и течение глаукомного процесса в целом. Все вышеперечисленное необходимо учитывать при выборе и назначении антиглаукомных препаратов, что повышает комплаентность, качество жизни пациента и позволяет добиться стабилизации и сохранения зрительных функций при глаукоме.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Еричев В.П. — концепция и дизайн статьи, редактирование статьи; Макарова А.С. — сбор и обработка данных, написание статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Либман Е.С. Современные позиции клинико-социальной офтальмологии. *Вестник офтальмологии*. 2004;1:10–12 [Libman E.S. Modern positions of clinical and social ophthalmology. *Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2004;1:10–12 (In Russ.)].
2. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Brit J Ophthalmol*. 2006;90(3):262–267. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224
3. Киселева О.А., Робустова О.В., Бессмертный А.М. и др. Распространенность первичной открытоугольной глаукомы разных рас и этнических групп в России и странах СНГ. *Офтальмология*. 2013;10(4):11–15 [Kiseleva O.A., Robustova O.V., Bessmertnii A.M. et al. The prevalence of primary openangle glaucoma of different races and ethnic groups in Russia and CIS countries. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2013;10(4):11–15 (In Russ.)].
4. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121:2081–2090. DOI: 10.1016/j.optha.2014.05.013
5. Huber M. Ophthalmic drugs as part of polypharmacy in nursing home residents with glaucoma. *Drugs Aging*. 2013;30(1):31–38.
6. Макогон С.И., Макогон А.С. Исследование коморбидности у пациентов разных возрастных групп с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(1):5–14 [Makogon S.I., Makogon A.S. The study of comorbidity in patients with primary open-angle glaucoma in different age groups. *National Journal Glaucoma = Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2017;16(1):7–15 (In Russ.)].
7. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 304 с. [Kukes V.G., Grachev S.V., Sychjov D.A., Ramenskaya G.V. Metabolism of drugs: the scientific basis of personalized medicine. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 304 p. (In Russ.)].
8. Сычев Д.А., Мошетова Л.К. Клинико-фармакологические аспекты сочетанной патологии: сердечно-сосудистые заболевания и глаукома. *Национальный журнал глаукома*. 2014;13(2):99–104 [Sychjov D.A., Moshetova L.K. Clinical and pharmacological aspects of combined pathology: cardiovascular diseases and glaucoma. *National Journal Glaucoma = Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2014;13(2):99–104 (In Russ.)].
9. Mäenpää J., Pelkonen O. Cardiac safety of ophthalmic timolol. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Nov;15(11):1549–1561. Epub 2016 Aug 31.
10. Roughead E.E., Kalisch L.M., Pratt N.L., Killer G., Barnard A., Gilbert A.L. Managing glaucoma in those with co-morbidity: not as easy as it seems. *Ophthalmic Epidemiol*. 2012 Apr;19(2):74–82. DOI: 10.3109/09286586.2011.638743. Epub 2012 Feb 24.
11. Stjernschantz J., Alm A. Latanoprost as a new horizon in the medical management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 1996 Apr;7(2):11–17.
12. Егоров Е.А. (ред.) Глаукома. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 824 с. [Egorov E.A. (ed.) Glaucoma. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 824 p. (In Russ.)].
13. Харкевич Д.А. Фармакология. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 908 с. [Kharkevich D.A. Pharmacology. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 908 p. (In Russ.)].
14. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Харьковский А.О. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. М., 2001. 119 с. [Egorov E.A., Alekseev V.N., Martinova E.B. Kharkovskii A.O. Pathogenetic aspects of treatment of primary open-angle glaucoma. Moscow, 2001. 119 p. (In Russ.)].
15. Rahman M.Q., Ramaesh K., Montgomery D.M. Brimonidine for glaucoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9:483–491.
16. Дугина А.Е. Селективные агонисты α_2 -адренорецепторов в лечении глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2014;13(3):95–100 [Dugina A.E. Selective of α_2 -adrenoceptor agonists in glaucoma treatment. *National Journal Glaucoma = Natsional'nyi Zhurnal Glaucoma*. 2014;13(3):95–100 (In Russ.)].
17. Sattler R., Xiong Z., Lu W.Y., Hafner M., MacDonald J.F., Tymianski M. Specific coupling of NMDA receptor activation to nitric oxide neurotoxicity by PSD-95 protein. *Science*. 1999;284:1845–1848.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Еричев Валерий Петрович
доктор медицинских наук, профессор
ул. Россолимо, 11А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Макарова Анна Сергеевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела глаукомы
ул. Россолимо, 11А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Ericher Valery P.
MD, professor, Head of Glaucoma Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

Research Institute of Eye Diseases
Makarova Anna S.
PhD, Research Officer of Glaucoma Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia