

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

**Еричев В.П.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела глаукомы;

**МАКАРОВА А.С.**, к.м.н., научный сотрудник отдела глаукомы.

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11 А, Б.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

**Для цитирования:** Еричев В.П., Макарова А.С. Совместимость системных препаратов и местной гипотензивной терапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (аналитический обзор).

Национальный журнал глаукома. 2019; 18(2):93-101.

## Резюме

Распространенность глаукомы на сегодняшний день в мире крайне высока: по данным разных авторов, ею страдают от 66 до 105 млн человек. В структуре причин необратимой слепоты и слабовидения на долю этого заболевания приходится около 29%. Единственным с доказанной эффективностью способом лечения глаукомы, независимо от ее формы, является снижение и стабилизация внутриглазного давления (ВГД) до индивидуально безопасного уровня. В большинстве случаев этого удается достичь назначением местной гипотензивной терапии. Необходимость ежедневного и нередко пожизненного соблюдения закапывания антиглаукомных капель делает проблему выбора препарата чрезвычайно важной, учитывающей наличие системных заболеваний, их терапию, взаимодействие получаемых пациентом медикаментов. Местные гипотензивные препараты зачастую встраиваются в ежедневную схему приема пациентами системных лекарственных средств. До 80% действующих веществ офтальмологических лекарственных средств всасываются системно, при этом они избегают первичных этапов метаболизма. Антиглаукомные препараты могут вызвать 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 настоящей работе рассмотрены все применяемые на сегодняшний день группы местных гипотензивных лекарственных препаратов: аналоги простагландинов, селективные и неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы карбоангидразы,  $\alpha$ -адреномиметики, м-холиномиметики. Описаны фармакологические группы препаратов, механизм снижения ими ВГД, системная абсорбция и утилизация каждой группы препаратов, возможные местные и системные побочные реакции — наиболее значимые сведения, которые необходимо принимать во внимание при подборе и назначении того или иного лекарственного средства каждому конкретному пациенту.

В обзоре представлены данные о наиболее распространенных сопутствующих заболеваниях у больных первичной открытоугольной глаукомой ПОУГ, особенностях местного и общего воздействия антиглаукомных препаратов, а также приведены сведения о возможном лекарственном взаимодействии местных гипотензивных средств и системных медикаментов. 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 контактов:

Еричев Валерий Петрович, e-mail: postmaster@glaucomajournal.ru

## ENGLISH

## Compatibility of systemic drugs and local antihypertensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma (analytical review)

**ERICHEV V.P.**, Med.Sc.D., Professor, Head of Glaucoma Department;

**MAKAROVA A.S.**, Ph.D., research associate of Glaucoma Department.

Research Institute of Eye Diseases, 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, Russian Federation, 119021.

*Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.*

**For citations:** Erichev V.P., Makarova A.S. Compatibility of systemic drugs and local antihypertensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma (analytical review). *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(2):93-101.

### Abstract

The prevalence of glaucoma in the world today is extremely high: according to different authors total prevalence number reach as high as 66 to 105 million people. It accounts for about 29% in the structure of causes of irreversible blindness and visual impairment. The only effective way to treat glaucoma, regardless of its type, is to reduce and stabilize intraocular pressure at an individually safe level. In most cases, this can be achieved by the appointment of local antihypertensive therapy. The need for daily and often lifelong adherence to hypotensive drops makes the problem of drug choice extremely important. The presence of systemic diseases, their therapy and the interaction of drugs received by the patient should all be taken into account. Local hypotensive drugs are often embedded into the daily regimen of patients' systemic medications. Up to 80% of the active substances of ophthalmic drugs are absorbed systematically, while avoiding the primary stages of metabolism. Antiglaucoma drugs can cause serious side effects: symptomatic bradycardia, various violations of cardiac muscle conductivity, orthostatic

hypotension, syncope, dyspepsia, exacerbation of chronic diseases of the liver and kidneys, etc.

In the present work we considered all currently used groups of local hypotensive drugs: prostaglandin analogues, selective and non-selective  $\beta$ -blockers, carbonic anhydrase inhibitors,  $\alpha$ -adrenoceptor agonists, parasympathomimetics. The article describes the pharmacological groups of drugs, the mechanisms of intraocular pressure reduction, systemic absorption and utilization of each group of drugs, possible local and systemic adverse reactions — the most significant information that must be taken into account in the selection and appointment of a drug to each patient.

The review presents data on the most common concomitant diseases in patients with primary open-angle glaucoma, the specifics of local and general exposure to antiglaucoma drugs, as well as the information on the possible drug interactions of local antihypertensive drugs and systemic medicines.

**KEYWORDS:** glaucoma, antiglaucoma drugs, systemic diseases, drug interaction.

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

Медико-социальные проблемы глаукомы заключаются в сложности диагностики ранних стадий заболевания, отсутствии развитой на должном уровне диспансеризации населения, а также отсутствии радикальных и эффективных способов лечения. Единственным с доказанной эффективностью способом 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 усиливается 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, пусть 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. Все эти пациенты нуждаются в длительной фармакотерапии с использованием лекарственных препаратов, которые, с одной стороны, снижают риск сердечно-сосудистых осложнений (прежде всего инфарктов и инсультов), 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 с соавт. с целью анализа сопутствующей патологии у пациентов разных возрастных групп, страдающих первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), провели анализ 1 098 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 офтальмологических лекарственных средств всасываются системно, при этом избегают первичных этапов метаболизма. Антиглаукомные препараты могут вызвать 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, клиническими исследованиями показано, что уровень тимолола в плазме крови коррелирует с развитием сердечно-сосудистых побочных эффектов. Данный препарат в основном метаболизируется в печени при помощи фермента цитохрома P450 (CYP2D6). Пациенты, которые не имеют данного функционально активного фермента (генетически детерминированно) 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 г. 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 назначения 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 F<sub>2α</sub>: латанопрост 0,005%, травопрост 0,004%, тафлупрост 0,0015%.

Простагландины — группа липидных физиологически активных веществ, образующихся в организме ферментативным путём 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 сенсibiliзируют 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 $\alpha$  необходимо отметить усиление моторики матки вне и во время беременности, стимуляцию стероидогенеза в желтом теле и атрезию желтого тела, родостимулирующее и аборттивное 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 $\alpha$  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 чего происходит разрежение экстрацеллюлярного матрикса ресничной мышцы. Средний период полувыведения кислот латанопроста и травопроста из водянистой влаги составляет около 3 часов [11].

После инстилляций 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 гидролизует в крови. Период полувыведения кислоты латанопроста из плазмы крови составляет 17 минут после местного введения, далее она метаболизируется в печени до неактивных метаболитов. Максимальная концентрация латанопроста в системном кровотоке достигается через 30 минут после местного использования. Выводится препарат в течение 1 часа. Таким коротким периодом нахождения 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 в глаза 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; проходящие 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 (тимолола малеат и др.) и селективные (бетаксолол).

Тимолол малеат — блокирует  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -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  $\beta$ -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. Показан при любых формах глаукомы как при монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами местного гипотензивного действия [12].

Препарат 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  $\beta$ -блокаторов вызывает снижение слезопродукции, ухудшение функции мейбомиевых желез, что вызывает нарушение стабильности слезной пленки и приводит к развитию кератических изменений эпителия тканей глазной поверхности);

- бронхиальная астма, хронические обструктивные легочные заболевания (в результате блокады  $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов тимолол повышает их тонус и может вызывать бронхоспазм);

- синусовая брадикардия, сердечная недостаточность, артериовентрикулярная блокада II-III степени, кардиогенный шок (блокируя  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -блокаторы препаратами с минимальным числом нежелательных явлений, они являются наиболее широко применяемыми в гипотензивной терапии глаукомы. Но также известно и другое: рецепторы к  $\beta$ -адреноблокаторам имеются практически во всех органах и тканях организма. И именно это обстоятельство определяет частоту, распространенность и характер нежелательных явлений, связанных с приемом  $\beta$ -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, парестезии, усиление симптомов миастении; шум в ушах; раздражение глаз, нарушение зрения, диплопия, птоз, сухость слизистой оболочки глаз; при местном применении: редко проходящее 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 Рокко, похолодание конечностей, обострение перемежающейся хромоты, проходящее 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  $\beta$ -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  $\beta$ -адреноблокаторов возможно взаимное усиление эффектов (дополнительное снижение ВГД и усиление  $\beta$ -адреноблокирующего воздействия на сердечно-сосудистую систему).

Следует соблюдать осторожность при совместном применении  $\beta_1, \beta_2$ -адреноблокаторов и адренергических психотропных средств: последние оказывают влияние на периферическую иннервацию, при этом наиболее выражено  $\alpha$ -адреноблокирующее действие, в результате чего 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  $\beta$ -адреномиметики (изадрин, салбутамол, оксифедрин, нонафлазин и др.), антигистаминные

(димедрол, дипразин, фенкарол, диазолин и др.), глюкокортикоиды (преднизолон, гидрокортизон, будесонид, ингакорт и др.) при сочетании с  $\beta$ -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 привести к гипогликемии.

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

Бетаксол — селективный  $\beta_1$ -адреноблокатор, без внутренней симпатомиметической активности. При местном применении снижает ВГД за счет уменьшения продукции внутриглазной жидкости. Показания к применению и механизм гипотензивного действия аналогичны тимололу малеату, но степень снижения офтальмотонуса значительно ниже неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов.

Бетаксол по сравнению с другими  $\beta$ -адреноблокаторами не вызывает снижения кровотока в зрительном нерве, так как практически не оказывает влияния на  $\beta_2$ -адренорецепторы сосудов. Есть экспериментально-клинические доказательства его нейротекторного действия за счет улучшения гемодинамики и влияния на кальциевые каналы [14].

Бетаксол может применяться для лечения глаукомы или глазной гипертензии у пациентов с заболеваниями дыхательной системы. Но при одновременном применении бетаксола и неселективных  $\beta$ -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, резерпин), может наблюдаться снижение артериального давления и брадикардия.

## Местные ингибиторы карбоангидразы

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

Карбоангидраза — это 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 могут 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 его влиянии на центральную нервную систему), носовые кровотечения, фарингит, тошнота, сухость во рту, контактный дерматит, синдром Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, уrolитиаз, признаки и симптомы системных аллергических реакций, включающие ангионевротический отек, крапивницу, зуд, сыпь, затруднение дыхания, реже — бронхоспазм, астения, усталость. В ряде случаев может постепенно развиваться снижение секреции соляной кислоты в желудке.

С осторожностью следует назначать 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 назначаются 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 первыми. 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 комбинация необходима, 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 противовоспалительных средств в высоких дозировках (например, в качестве антиагрегантов для профилактики развития тромбозов и тромбэмболий) [13].

Не рекомендуется одновременное назначение 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  $F_2\alpha$ , аденоблокаторами отмечается усиление местного гипотензивного эффекта.

### Селективные симпатомиметики ( $\alpha_2$ -адреномиметики)

Эта группа препаратов представлена клонидином 0,125, 0,25, 0,5% концентрации (клофелин) и бримонидином 0,1, 0,15 и 0,2% концентрации. 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  $\alpha_2$ -адренорецепторов, в результате чего 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 тому служит нивелирование гипотензивного эффекта агонистов  $\alpha_2$ -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  $\alpha_2$ -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: апноэ, брадикардия, снижение артериального давления, гипотермия, мышечная гипотония.

При одновременном применении  $\alpha_2$ -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  $\beta$ -адреноблокаторы усиливают прессорный эффект симпатомиметиков, так как в связи с блокадой  $\beta$ -адренорецепторов сосудорасширяющий эффект не реализуется. Угнетаются также гликогенолитический эффект (распад гликогена) норадреналина и адреналина. Для селективных  $\beta$ -адреноблокаторов такое взаимодействие не характерно.

В связи с известным уменьшением выраженности гипотензивного эффекта клонидина ( $\alpha_2$ -адреномиметик) при совместном применении с трициклическими антидепрессантами, нельзя исключить возможного снижения эффективности

бримонидина при сопутствующем лечении трициклическими антидепрессантами. Это связывают со способностью последних блокировать в том числе и пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы [13].

С осторожностью следует применять селективные  $\alpha_2$ -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 чего 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 — один из наиболее распространенных в прошлом 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 чем его стоит с осторожностью использовать совместно с аналогами простагландинов  $F_2\alpha$ .

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 может привести к снижению 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 назначении пилокарпина в виде глазных капель на фоне системного приема пациентом препаратов из группы  $\beta$ -адреноблокаторов возможно усиление побочных эффектов последних: развитие выраженной брадикардии, нарушение внутрисердечной проводимости.

### Заключение

Назначение и использование глазных капель при глаукоме должно сопровождаться оценкой общего состояния больного, особенно в связи с наличием у него сопутствующих заболеваний. Для предотвращения развития нежелательных явлений необходимо учитывать возможное лекарственное взаимодействие препаратов, так как зачастую 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.



## Литература

1. Либман Е.С. Современные позиции клинико-социальной офтальмологии. *Вестник офтальмологии*. 2004; 1:10-12.
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.
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.ophtha.2014.05.013.
5. Huber M. et al. Ophthalmic drugs as part of polypharmacy in nursing home residents with glaucoma. *Drugs Aging*. 2013; 30(1):31-38. 1.
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.
7. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 304.
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.
9. Mäenpää J., Pelkonen O. Cardiac safety of ophthalmic timolol. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 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; 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; 7(2):11-17.
12. Егоров Е.А., ред. Глаукома. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 824.
13. Харкевич Д.А. Фармакология. 10-е издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 908.
14. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Харьковский А.О. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. Москва; 2001: 119.
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  $\alpha_2$ -адренорецепторов в лечении глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2014; 13(3):95-100.
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.

## References

1. Libman E.S. Modern positions of clinical and social ophthalmology. *Vestn oftalmol*. 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. 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*. 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.ophtha.2014.05.013.
5. Huber M. et al. Ophthalmic drugs as part of polypharmacy in nursing home residents with glaucoma. *Drugs Aging*. 2013; 30(1):31-38. 1.
6. Makogon S.I., Makogon A.S. The study of comorbidity in patients with primary open-angle glaucoma in different age groups. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2017; 16(1):7-15. (In Russ.).
7. Kukes V.G., Grachev S.V., Sychjov D.A., Ramenskaya G.V. Metabolism of drugs: the scientific basis of personalized medicine. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2008: 304 p. (In Russ.).
8. Sychjov D.A., Moshetova L.K. Clinical and pharmacological aspects of combined pathology: cardiovascular diseases and glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2014; 13(2):99-104. (In Russ.).
9. Mäenpää J., Pelkonen O. Cardiac safety of ophthalmic timolol. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 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; 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; 7(2):11-17.
12. Glaucoma. National guidelines. Ed. by Egorov E.A. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2013: 824 p. (In Russ.).
13. Kharkevich D.A. Pharmacology. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2010: 908 p. (In Russ.).
14. 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. Dugina A.E. Selective of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists in glaucoma treatment. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 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.

Поступила / Received / 15.11.2018