

# Бета-адреноблокаторы: вопросы взаимодействия при местном и системном применении

**Макогон С.И.**, к.м.н., доцент, заведующая курсом офтальмологии<sup>1</sup>,  
аведующая взрослым офтальмологическим поликлиническим отделением<sup>2</sup>;

**Иванова Д.И.**, ассистент курса офтальмологии<sup>1</sup>;

**Онищенко А.Л.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 656038, Российская Федерация, Барнаул, пр. Ленина, 40;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница», 656002, Российская Федерация, Барнаул, ул. Советская, 8;

<sup>3</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, 654005, Российская Федерация, Новокузнецк, пр. Строителей, 5.

**Финансирование:** авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Для цитирования:** Макогон С.И., Иванова Д.И., Онищенко А.Л. Бета-адреноблокаторы: вопросы взаимодействия при местном и системном применении. *Национальный журнал глаукома*. 2022; 21(2):84-92.

## Резюме

В настоящее время глаукома занимает первое место среди причин необратимой слепоты и слабослышания. Стабилизации глаукомного процесса, особенно на начальных стадиях, можно добиться путем воздействия на доказанный фактор риска — уровень внутриглазного давления — с помощью медикаментозного лечения. Учитывая пожилую и старческую возрастную группу пациентов с глаукомой и наличие коморбидной соматической патологии, где лидирующие позиции занимают заболевания сердечно-сосудистой системы, актуальными становятся вопросы взаимодействия местной и системной терапии. В обзоре представлена роль β-адреноблокаторов, которые часто назначают и офтальмологи, и врачи

терапевтического профиля, особенности их использования и взаимодействия, снижение внутриглазного давления при их системном применении, биодоступность, возможные нежелательные побочные эффекты в результате совместного использования. Повышение осведомленности офтальмологов, кардиологов, терапевтов и врачей общей практики о потенциальной проблеме совместного назначения должно стимулировать более тщательный подход к сбору анамнеза у пациентов, которым назначают местные и системные β-адреноблокаторы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** глаукома, заболевания сердечно-сосудистой системы, местное и системное применение β-адреноблокаторов, побочные эффекты.

## LITERATURE REVIEW

# Beta-blockers: issues of drug interactions in local and systemic delivery

**MAKOGON S.I.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Ophthalmology Curriculum<sup>1</sup>,  
Head of the Adult Ophthalmological Polyclinic Department<sup>2</sup>;

**IVANOVA D.I.**, Assistant of the Ophthalmology Curriculum<sup>1</sup>;

**ONISHCHENKO A.L.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Academic Department of Ophthalmology<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Altai State Medical University, 40 Lenina Ave., Barnaul, Russian Federation, 656038;

<sup>2</sup>Altai Regional Ophthalmological Hospital, 8 Sovetskaya St., Barnaul, Russian Federation, 656002;

<sup>3</sup>Novokuznetsk State Institute of Advanced Doctor Training — branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 5 Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Russian Federation, 654005.

## Для контактов:

**Макогон Светлана Ивановна**, e-mail: [vvk\\_msi@mail.ru](mailto:vvk_msi@mail.ru)

## Abstract

Glaucoma currently ranks first among the causes of irreversible blindness and low vision. Stabilization of the glaucomatous process, especially at its initial stages, can be achieved by using drug therapy to affect the proven risk factor — the level of intraocular pressure. Taking into account the elderly and senile age of patients with glaucoma and the presence of comorbid somatic pathologies, most common being cardiovascular system diseases, the issues of interaction between local and systemic therapy in this group of patients become especially relevant. This article reviews the role of  $\beta$ -blockers, which are often pre-

scribed by both ophthalmologists and therapeutic specialists, the features of their use and interaction, the decrease in intraocular pressure provided by systemic therapy, their bioavailability, and the possible undesirable side effects as a result of mixed delivery. Raising the awareness among ophthalmologists, cardiologists and general practitioners on the potential problems of co-prescribing should encourage more careful approach to reviewing patients' history of previously prescribed topical and systemic  $\beta$ -blockers.

**KEYWORDS:** glaucoma, diseases of the cardiovascular system, local and systemic use of  $\beta$ -blockers, side effects.

**Funding:** the authors received no specific funding for this work. **Conflicts of Interest:** none declared.

**For citations:** Makogon S.I., Ivanova D.I., Onishchenko A.L. Beta-blockers: issues of drug interactions in local and systemic delivery. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2022; 21(2):84-92.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является многофакторным заболеванием, в патогенезе которого отмечены местные и общие причины [1]. При изучении связи между ПОУГ и системными сосудистыми факторами риска была подтверждена их важность, особенно гипертонии и снижения артериального давления (АД), в патогенезе и прогрессировании глаукомной оптической нейропатии [2]. Анализ общего соматического состояния больных с ПОУГ показал достоверную связь между риском развития глаукомы и наличием гипертонической болезни, дисциркуляторной энцефалопатии, сахарного диабета, аутоиммунного тиреоидита и рака [1, 3, 4]. В качестве заболеваний, синтропных для ПОУГ, названы заболевания сердечно-сосудистой системы, такие как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, дисциркуляторная энцефалопатия [5], что может быть связано с общими аспектами патогенеза, а также большим числом исследований этой направленности. Данные из Британской базы данных исследований врачей общей практики и исследования, описанные A. Horwitz et al., свидетельствуют о том, что у пациентов с глаукомой чаще диагностируется артериальная гипертензия, чем в общей популяции [6, 7]. De Moraes et al. считают, что, по крайней мере, у 0,8% людей в возрасте 40 лет и старше будут диагностированы как гипертония, так и глаукома [8].

Все заболевания сердечно-сосудистой системы требуют постоянной долгосрочной терапии. Поэтому возникает вопрос: в какой степени эта группа заболеваний и системные препараты влияют на структуры глаза и могут ли они увеличивать или уменьшать риск глазных заболеваний, угрожающих зрению, и могут ли местные гипотензивные препараты оказывать свое влияние на течение соматической патологии. К сожалению, на сегодняшний день нет ни одного комплексного исследования, в котором были бы изучены вопросы взаимосвязи

АД и глаукомы. Возможно, были бы получены ответы на такие вопросы, как влияют изменения АД на течение глаукомного процесса, каким гипотензивным препаратам следует отдавать предпочтение у пациентов с ПОУГ и др.

Как слишком низкое, так и слишком высокое АД было описано как возможный фактор риска прогрессирования глаукомы [9]. Крупные эпидемиологические исследования показывают, что АД положительно коррелирует с уровнем ВГД. В исследовании Beaver Dam Eye сообщалось об увеличении ВГД на 0,21 мм рт.ст. на каждые 10 мм рт.ст. повышения систолического артериального давления (САД) [10]. Аналогичная корреляция была показана в исследовании Egna-Neumarkt — изменение ВГД на 0,24 мм рт.ст. на каждые 10 мм рт.ст. повышения САД [11]. Исследование Blue Mountains Eye Study показало, что гипертония сама по себе может быть фактором риска глаукомы, независимо от корреляции АД и ВГД [12]. Однако, есть исследования, в которых высказана другая точка зрения. Недавний анализ Maracaibo Aging Study показал, что у пациентов с гипертонией риск развития глаукомы ниже [13].

Одной из самых изученных групп препаратов, которая используется в практике офтальмолога и кардиолога с гипотензивной целью, являются  $\beta$ -адреноблокаторы. Открытие в 1976 г. у этих препаратов эффекта снижения ВГД можно расценивать как определенный прорыв, поскольку это значительно расширило возможности местного лечения глаукомы.

Бета-адреноблокаторы по степени избирательности действия разделяют на неселективные (тимолола малеат) и селективные (бетаксолол). Гипотензивный эффект тимолола напрямую связан со снижением дневной скорости секреции водянистой влаги [14]. У здоровых людей существует циркадный ритм оттока водянистой влаги со значительным подавлением в ночное время, во время которого скорость секреции снижается примерно до 50% по сравнению

с утренними часами [15]. Однако сообщалось, что во время депривации сна поток снижается в меньшей степени (примерно на 30%), что позволяет предположить, что активность субъекта также влияет на скорость секреции водянистой влаги [16].

Тимолол связывается с глазным меланином, поэтому людям с темной радужной оболочкой могут потребоваться более высокие концентрации [17], а эффект снижения ВГД сохраняется в течение как минимум двух недель после отмены у пациентов с постоянным применением два раза в день [18]. Сообщалось о двух формах толерантности к препарату. Частичная потеря гипотензивной эффективности в течение нескольких недель после начала терапии была названа «кратковременным ускользанием» и была приписана лекарственной активизации  $\beta$ -рецепторов [19]. С другой стороны, снижение оттока водянистой влаги при приеме тимолола оказалось менее выраженным через 1 год по сравнению с первоначальным ответом: данный «долгосрочный дрейф» можно объяснить адаптацией цилиарного тела, прогрессированием глаукомы либо и тем, и другим [20].

Неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы считаются эффективными лекарственными средствами, снижающими уровень ВГД на 20–25% от исходного. Бета-блокаторы являются наиболее часто назначаемыми препаратами для достижения безопасного уровня ВГД, на их долю приходится около 50% назначений [21, 22].

Эволюция различных лекарственных форм тимолола, а также изменения в способах его введения сделали этот препарат лучше переносимым терапевтическим вариантом. Расширение вариантов концентрации тимолола, в том числе 0,1%, 0,25% и 0,5%, позволило добиться аналогичной эффективности снижения ВГД [23] и более низких системных концентраций препарата [24].

В исследовании, проведенном S.A. Sadiq and S.A. Vernon, оценивалось, могут ли капли тимолола снижать повышенное ВГД при сублингвальном применении. Этот способ введения может быть полезен для пациентов с глаукомой, которые не могут закапывать свои собственные капли из-за инсульта, плохого зрения, артрита, плохой координации или блефароспазма. Спустя 2 часа после применения сублингвальная инстилляционная оказывает такой же эффект, как и местная, со сравнимым уменьшением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и без значительного изменения АД [25].

Обнаружено, что снижение частоты инстилляций с двух до одного раза в день не снижает эффективность снижения ВГД [26, 27]. При этом методы, которые ограничивают системную абсорбцию, такие как точечная окклюзия, были связаны со снижением на 40% средней концентрации тимолола в плазме крови в течение одного часа [28]. Наконец, большая осведомленность о характеристиках повышенного риска, таких как пожилой возраст [29], привела к улучшению отбора пациентов.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями  $\beta$ -адреноблокаторы — также одна из наиболее изученных групп препаратов. Многочисленные данные подтверждают их эффективность для 4 наиболее распространенных групп сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): сердечной недостаточности (СН), артериальной гипертензии, аритмии и ишемической болезни сердца (ИБС).

Установлено, что  $\beta$ -адреноблокаторы значительно снижают смертность при СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка, при ИБС после инфаркта миокарда и при осложненных ССЗ, например, при хронической болезни почек или сахарном диабете (СД) [30, 31]. Препараты этой группы также могут быть полезны при СН с сохраненной фракцией выброса. Кроме того,  $\beta$ -адреноблокаторы улучшают некоторые симптомы стабильной стенокардии и тиреотоксикоза, обеспечивают контроль ЧСС и предотвращают впервые возникшую или рецидивирующую фибрилляцию предсердий при СН, после инфаркта миокарда и после операции на сердце [32, 33].

Применение  $\beta$ -адреноблокаторов также эффективно для коррекции ССЗ высокого риска с несколькими сопутствующими заболеваниями. В некоторых случаях, например, при ИБС или артериальной гипертензии, осложненной СД, предпочтителен выбор кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов или препаратов с сосудорасширяющей активностью [34]. При ССЗ, осложненных ХОБЛ, при наличии показаний препаратом выбора должен быть  $\beta_1$ -адреноблокатор [32]. Клинические руководства, основанные на убедительных доказательствах, дают четкие рекомендации для всех отмеченных выше состояний [35].

До сих пор остается открытым вопрос о влиянии системных  $\beta$ -адреноблокаторов на уровень ВГД. Использование системных  $\beta$ -блокаторов было связано с более низким ВГД ( $-0,92$  мм рт.ст.; 95% ДИ  $-1,19...-0,65$ ;  $p < 0,001$ ) [36]. В сравнительном исследовании эффективности пероральной терапии надололом один раз в день и местной терапии тимололом два раза в день абсолютная степень снижения ВГД, достигнутая пероральным надололом, была эквивалентна таковой при местном применении тимолола. При этом изменения АД и ЧСС были выражены сильнее при пероральном введении  $\beta$ -адреноблокатора. Поскольку надолол, принимаемый перорально один раз в день, был так же эффективен, как и местное применение тимолола, авторы рекомендовали его в качестве терапии первой линии для определенных категорий пациентов с глаукомой [37]. Авторами обнаружено, что у участников, принимавших пероральные  $\beta$ -адреноблокаторы, ВГД примерно на 1 мм рт.ст. ниже, чем у тех, кто не использует лекарства, независимо от возраста, пола или индекса массы тела. А разница в 1 мм рт.ст. относительно велика и, основываясь на 5-летних данных о заболеваемости из исследования Rotterdam, 1 мм рт.ст. может означать снижение риска возникновения глаукомы на 14% [38].

Процент снижения ВГД при системном применении  $\beta$ -адреноблокаторов колеблется от 17 до 31% [39]. После перорального приема надолола в дозе 20 мг уровень ВГД снизился в среднем на 24% через 3 ч после введения, при этом концентрации надолола во внутриглазной жидкости варьировали от 3,8 до 13,4 нг/мл и коррелировали с концентрацией препарата в сыворотке ( $r=0,84$ ) [40]. J. Williamson et al. в своем исследовании показали дозозависимое снижение ВГД (на 18,4%, 31,4% и 31%) в зависимости от дозы надолола (20, 40 и 80 мг, соответственно), которое превысило результаты местного применения тимолола (24,4%) [37].

Потенциальное взаимодействие между системными и местными  $\beta$ -адреноблокаторами привело к опасениям по поводу их возможных аддитивных системных эффектов при совместном использовании и возможного снижения офтальмологических эффектов при назначении местной терапии пациенту, принимающему системные  $\beta$ -адреноблокаторы. Предполагаемый механизм снижения эффективности включает предсуществующую блокаду  $\beta$ -адренорецепторов и десенсибилизацию цилиарного тела из-за хронического введения системных  $\beta$ -адреноблокаторов [41].

В ходе *post hoc* оценки двух проспективных рандомизированных клинических исследований было обнаружено, что у пациентов, принимающих системные  $\beta$ -адреноблокаторы, тимолол хуже снижал ВГД, наблюдалось большее изменение САД и диастолического АД (ДАД) и большее снижение ЧСС по сравнению с теми, кто не принимал системные  $\beta$ -адреноблокаторы [42], поэтому это не может быть оптимальной практикой [43].

При обследовании пациентов с глаукомой или подозрением на глаукому важно учитывать системное лечение. У человека, принимающего системные  $\beta$ -адреноблокаторы, ВГД могло быть выше в течение многих лет до начала системной терапии. Точно так же начало или прекращение приема системных препаратов может иметь значение для ведения пациента с установленной глаукомой, что приводит к увеличению или уменьшению потребности в местной гипотензивной терапии [36].

Важно учитывать влияние системных препаратов не только на уровень ВГД, но и на риск развития глаукомы. Большинство авторов отмечают негативное влияние низкого АД на развитие глаукомного процесса. Предполагается, что низкое АД может ускорить прогрессирование оптической нейропатии. Исследование Baltimore Eye Survey показало, что низкое ДАД коррелирует с развитием глаукомной оптической нейропатии [44]. Для объяснения взаимосвязи между низким АД и прогрессированием глаукомы был введен параметр, называемый глазным перфузионным давлением, которое определяется как разница между САД или ДАД и ВГД [45]. Считается, что глазное перфузионное давление

лучше отражает кровоснабжение диска зрительного нерва, чем одно только значение АД [46]. Подтверждение взаимосвязи между глаукомой и низким АД представлено в исследовании с 24-часовым амбулаторным измерением АД. Показано, что ночное снижение среднего АД более 10 мм рт.ст. является предиктором прогрессирования глаукомы [47]. Тем не менее, авторы предположили, что повреждение зрительного нерва вызывает не физиологическая ночная гипотония, а скорее нефизиологический паттерн перегрузки более чем на 20% [47].

Значительное снижение ночного АД наблюдается примерно у 15–25% лиц в возрасте 40 лет и старше и может быть причиной развития и прогрессирования глаукомы [48]. Предполагаемый механизм заключается в том, что резкое снижение ночного АД без достаточной ауторегуляции глазного кровотока приводит к хронической ишемии и развитию глаукомной оптической нейропатии. Аналогичные результаты были представлены Pillunat et al., которые предположили, что нормотензивные (но не гипертензивные) пациенты с чрезмерным падением АД имеют повышенный риск прогрессирования глаукомы [49].

Другое исследование показало, что системные  $\beta$ -адреноблокаторы оказывают защитное действие при ПОУГ, и пациентам, принимающим эти препараты, требовалось в дальнейшем меньше процедур. Так, они реже нуждались в дополнительной местной терапии [36].

Авторами продемонстрирована зависимость между временем приема системных антигипертензивных средств и глаукомным процессом. Авторы полагают, что прием антигипертензивных препаратов ночью может усугубить глаукому, поскольку как эти препараты, так и циркадный ритм человека способствуют снижению АД до уровня, при котором может возникнуть ишемия в кровеносных сосудах глаза [50]. Также предполагается, что введение системных антигипертензивных препаратов перед сном влияет на функцию зрительного нерва в большей степени, чем в другое время суток. Обсервационное перекрестное исследование показало, что резкое падение САД в ночное время (более чем на 20% по сравнению с дневным АД) увеличивает риск глаукомного поражения почти в 20 раз. Резкие перепады ДАД увеличивали этот риск в 5,5 раза [50]. Чрезмерный утренний гипертонический всплеск, ортостатическая гипертензия и ишемический инсульт также связаны с этим феноменом [51].

Известно, что  $\beta$ -адреноблокаторы для местного применения хорошо всасываются системно через слизистую оболочку носа и путем легочной абсорбции вдыхаемых частиц лекарственного средства, избегая метаболизма первого прохождения в печени и приводя к высоким уровням препарата в плазме [52]. Поэтому эффект снижения ВГД при местном применении  $\beta$ -адреноблокаторов может быть



снижен у пациентов, уже принимающих пероральные  $\beta$ -адреноблокаторы, но при этом увеличивается вероятность системных побочных эффектов.

В ходе анализа биодоступности глазных капель (0,5% тимолола) и сердечно-легочных последствий внутривенного и офтальмологического тимолола было установлено, что ЧСС, АД и функции легких были одинаковыми как после внутривенного, так и после местного введения тимолола, а системная биодоступность составила  $78,0 \pm 24,5\%$  [53]. Следует соблюдать осторожность у пожилых пациентов, у которых средний период полувыведения тимолола, а также средняя концентрация в сыворотке вдвое выше, чем у молодых здоровых людей [54]. Уровни офтальмологического тимолола в плазме крови коррелировали с изменениями ЧСС. Ни 0,5% водные, ни 0,1% гидрогелевые препараты тимолола не оказали заметного влияния на САД или ДАД, вероятно, вследствие компенсаторного увеличения системного сосудистого сопротивления из-за ослабления ЧСС [53]. Таким образом, местное применение тимолола напоминало внутривенный тимолол с точки зрения системной биодоступности, плазменной кинетики и сердечно-легочных эффектов.

Обзор данных о системных побочных эффектах  $\beta$ -адреноблокаторов, опубликованный в 2001 г. и включающий публикации с 1966 по 2000 г., выявил убедительные доказательства в отношении побочных эффектов со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, связанных с применением местных  $\beta$ -адреноблокаторов [55].

Независимо от способа применения,  $\beta$ -адреноблокаторы обладают целым рядом серьезных побочных эффектов. В частности, системные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются сосудистой гипотензией, брадикардией, расстройствами сердечной проводимости разной степени тяжести, вплоть до летальных исходов [56]. Со стороны дыхательной системы побочными реакциями являются бронхоспазм, вплоть до диспноэ, провоцирование и учащение приступов бронхиальной астмы [57–59].

Проведенный анализ выявил наличие системных побочных реакций у 82% пациентов с ПОУГ в сочетании с ССЗ и применением системной и местной терапии  $\beta$ -адреноблокаторами, в 36% случаев — у пациентов с ПОУГ без ССЗ и только местной монотерапией  $\beta$ -адреноблокаторов, и в 30% случаев — у пациентов с ССЗ без сопутствующей ПОУГ, с пероральным приемом  $\beta$ -адреноблокаторов в комбинации с антиангинальной и антигипертензивной терапией. Наиболее типично они проявились различными видами монореакций: брадикардией, нарушениями АВ-проводимости, артериальной гипотензией, бронхоспазмом. Реже зафиксированы сочетания брадикардии с сосудистой гипотензией либо с бронхоспастическими реакциями. У 26% пациентов ПОУГ в сочетании с ССЗ и применением

системной и местной терапии  $\beta$ -адреноблокаторами отмечено сочетание трех и более системных побочных реакций [60]. Результаты исследования подчеркивают необходимость того, чтобы врачи и пациенты знали о возможности серьезных побочных эффектов, связанных с применением  $\beta$ -адреноблокаторов в глазных каплях [61].

Среди зарегистрированных побочных эффектов был указан нейропсихиатрический спектр, характерный как для местного, так и системного применения [62, 63]. Более серьезные побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, такие как психоз и депрессия, редко приписываются глазным каплям. Тем не менее, описана серия случаев, в которых у пациентов развились зрительные галлюцинации, вторичные по отношению к местному применению тимолола. Действие тимолола предположительно было связано с, возможно, еще неизвестной предрасположенностью или гиперчувствительностью к  $\beta$ -адреноблокаторам, такой как нарушение гематоэнцефалического барьера, приводящее к повышенной восприимчивости к лекарствам [64, 65]. Описан случай, когда пожилой пациент был госпитализирован с тремя побочными эффектами офтальмологического тимолола, его состояние требовало госпитализации в отделение интенсивной терапии с искусственной вентиляцией легких и временной трансвенозной стимуляцией [66]. Но, в целом, побочные эффекты проходят в срок от нескольких часов до месяца, что согласуется с общим опытом использования  $\beta$ -адреноблокаторов [67, 68].

Авторы отмечают увеличение приема антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) после начала применения местных  $\beta$ -адреноблокаторов [61]. В инструкции к этим препаратам указан ассоциированный потенциал усугубления депрессии [69]. В то же время авторы отмечают, что СИОЗС могут оказывать защитное действие при прогрессировании ПОУГ. Пациентам, принимающим СИОЗС, на 30% реже требовалась дополнительная коррекция, связанная с ПОУГ, чем тем, кто не принимал СИОЗС [70].

Проведенный опрос австралийских и новозеландских офтальмологов свидетельствует о высоком уровне осведомленности (93%) о таком побочном эффекте, как бронхоспазм, одном из наиболее важных нежелательных явлений, с которыми им приходилось сталкиваться вследствие местного назначения тимолола [71]. Эти результаты подчеркивают необходимость того, чтобы офтальмологи, назначая эту группу препаратов, собирали полный анамнез жизни, чтобы избежать обострения сопутствующих заболеваний [61, 72].

Тем не менее, на основании ежедневных исследований соматического состояния пациентов с глаукомой, поступающих в клинику на консервативное или хирургическое лечение, авторами отмечена

серьезная проблема несогласованности назначения  $\beta$ -адреноблокаторов офтальмологами, кардиологами и терапевтами. Это создает риск непрогнозируемого суммарного эффекта препаратов данной группы с возможными тяжелыми последствиями [60]. Австралийские ученые также подтверждают проблему эффективности и безопасности, связанную с одновременным применением  $\beta$ -адреноблокаторов пациентами в возрасте 75–84 лет [43]. В популяционном исследовании медицинских центров ветеранов США от 30% до 46% пациентов, получавших глазные  $\beta$ -адреноблокаторы по поводу глаукомы, имели сопутствующую патологию в виде хронической обструктивной болезни легких, застойной сердечной недостаточности, депрессии [73].

Необходимо помнить о том, что пожилые пациенты с глаукомой имеют наибольший риск возникновения системных побочных эффектов от местных препаратов [74, 75]. Кроме того, пожилые пациенты с глаукомой чаще имеют сопутствующие заболевания и принимают ряд препаратов, которые могут увеличить риск побочных эффектов [76, 77].

Поэтому при назначении  $\beta$ -адреноблокаторов необходимо учитывать наличие взаимного потенцирования фармакологического эффекта с развитием явлений брадикардии, аритмии, критическим

снижением уровня АД [78]. Кардиологам следует обратить внимание на высокую системную биодоступность офтальмологического тимолола, поскольку интенсивная системная  $\beta$ -адреноблокада может быть крайне опасна для пациентов пожилого возраста, страдающих сердечно-легочными заболеваниями. Выбор препарата должен основываться на оценке потенциального неблагоприятного системного эффекта для каждого пациента.

## Заключение

Бета-адреноблокаторы представляют собой важный терапевтический класс в лечении глаукомы и ССЗ. Из соображений безопасности вследствие возможного развития побочных эффектов начинать лечение следует под тщательным медицинским наблюдением офтальмолога и кардиолога, после оценки соотношения риска и пользы, в соответствии с клиническими показаниями и фармакологическими свойствами  $\beta$ -адреноблокатора. Стратегии, разработанные для повышения осведомленности об этой проблеме совместного назначения  $\beta$ -адреноблокаторов, должны также учитывать потребности пожилых пациентов, вопросы качества жизни и сохранения зрительных функций.

## Литература

- Егоров Е.А., Еричев В.П., Онищенко А.Л., Петров С.Ю. и др. Системные факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2018; 18(3):140-145. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-3-140-145>
- Grzybowski A., Och M., Kanclerz P., Leffler C. et al. Primary open angle glaucoma and vascular risk factors: a review of population based studies from 1990 to 2019. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9(3):761. <https://doi.org/10.3390/jcm9030761>
- Алексеев В.Н., Запорожец Л.А., Ал-Майсам Р. Первичная глаукома у больных с различной соматической патологией: особенности наблюдения и течения. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2016; 2:79-82. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2016-16-2-79-82>
- Wändell P., Carlsson A.C., Ljunggren G. Systemic diseases and their association with open-angle glaucoma in the population of Stockholm. *Int Ophthalmol* 2021. <https://doi.org/10.1007/s10792-021-02137-w>
- 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.
- Langman M.J.S., Lancashire R.J., Cheng K.K., Stewart P.M. Systemic hypertension and glaucoma: mechanisms in common and co-occurrence. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(8):960-963. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.053397>
- Horwitz A., Klemp M., Jeppesen J., Tsai J. et al. Antihypertensive medication postpones the onset of glaucoma: evidence from a nationwide study. *Hypertension* 2017; 69(2):202-210. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08068>
- De Moraes C.G., Cioffi G.A., Weinreb R.N., Liebmann J.M. New recommendations for the treatment of systemic hypertension and their potential implications for glaucoma management. *J Glaucoma* 2018; 27(7):567-571. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000981>
- He Z., Vingrys A.J., Armitage J.A., Bui B.V. The role of blood pressure in glaucoma. *Clin Exp Optom* 2011; 94(2):133-149. <https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.2010.00564.x>
- Klein B.E.K., Klein R., Knudtson M.D. Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(3):284-287. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.048710>

## References

- Egorov E.A., Elichev V.P., Onishchenko A.L., Petrov S.Yu. et al. Systemic risk factors for the development of primary open-angle glaucoma. breast cancer. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2018; 18(3):140-145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-3-140-145>
- Grzybowski A., Och M., Kanclerz P., Leffler C. et al. Primary open angle glaucoma and vascular risk factors: a review of population based studies from 1990 to 2019. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9(3):761. <https://doi.org/10.3390/jcm9030761>
- Alekseev V.N., Zaporozhets L.A., Al-Maisam R. Primary glaucoma in patients with various somatic pathologies: features of observation and course. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2016; 2:79-82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2016-16-2-79-82>
- Wändell P., Carlsson A.C., Ljunggren G. Systemic diseases and their association with open-angle glaucoma in the population of Stockholm. *Int Ophthalmol* 2021. <https://doi.org/10.1007/s10792-021-02137-w>
- Makogon S.I., Makogon A.S. Study of comorbidity in patients of different age groups with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyy zhurnal glaukoma* 2017; 16(1):5-14. (In Russ.)
- Langman M.J.S., Lancashire R.J., Cheng K.K., Stewart P.M. Systemic hypertension and glaucoma: mechanisms in common and co-occurrence. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(8):960-963. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.053397>
- Horwitz A., Klemp M., Jeppesen J., Tsai J. et al. Antihypertensive medication postpones the onset of glaucoma: evidence from a nationwide study. *Hypertension* 2017; 69(2):202-210. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08068>
- De Moraes C.G., Cioffi G.A., Weinreb R.N., Liebmann J.M. New recommendations for the treatment of systemic hypertension and their potential implications for glaucoma management. *J Glaucoma* 2018; 27(7):567-571. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000981>
- He Z., Vingrys A.J., Armitage J.A., Bui B.V. The role of blood pressure in glaucoma. *Clin Exp Optom* 2011; 94(2):133-149. <https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.2010.00564.x>
- Klein B.E.K., Klein R., Knudtson M.D. Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(3):284-287. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.048710>

11. Bonomi L., Marchini G., Marraffa M., Bernardi P. et al. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000; 107(7):1287-1293. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(00\)00138-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00138-x)
12. Mitchell P., Lee A.J., Rochtchina E., Bernardi P. et al. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the blue mountains eye study. *J Glaucoma* 2004; 13(4):319-326. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(00\)00138-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00138-x)
13. Melgarejo JD, Lee JH, Petitto M, Yépez J.B. et al. Glaucomatous optic neuropathy associated with nocturnal dip in blood pressure: findings from the Maracaibo aging study. *Ophthalmology* 2018; 125(6):807-814. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.11.029>
14. Topper J.E., Brubaker R.F. Effects of timolol, epinephrine and acetazolamide on aqueous flow during sleep. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26(10):1315-1319.
15. Reiss G.R., Lee D.A., Torrer J.E. Brubaker R.F. Aqueous humor flow during sleep. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25(6):776-778.
16. Maus T.L., McLaren J.W., Sherard J.W.Jr., Brubaker R.F. The effects of sleep on circulating catecholamines and aqueous flow in human subjects. *Exp Eye Res* 1996; 62(4):351-358. <https://doi.org/10.1006/exer.1996.0040>
17. Katz I.M., Berger E.T. Effects of iris pigmentation on response of ocular pressure to timolol. *Surv Ophthalmol* 1979; 23(6):395-398. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(79\)90234-0](https://doi.org/10.1016/0039-6257(79)90234-0)
18. Schlecht L.P., Brubaker R.F. The effects of withdrawal of timolol in chronically treated glaucoma patients. *Ophthalmol* 1988; 95(9):1212-1216. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(88\)33026-5](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(88)33026-5)
19. Boger W.P. Shortterm "escape" and longterm "drift." The dissipation effects of the beta adrenergic blocking agents. *Surv Ophthalmol* 1983; 28(Suppl):235-242. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(83\)90138-8](https://doi.org/10.1016/0039-6257(83)90138-8)
20. Steinert R.F., Thomas J.V. Boger W.P. Long-term drift and continued efficacy after multiyear timolol therapy. *Arch Ophthalmol* 1981; 99(1):100-103. <https://doi.org/10.1001/archophth.1981.03930010102012>
21. Еричев В.П. Проблемы длительной терапии глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137(5):354-360. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137052354>
22. 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. <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.02.10>
23. Kario K., Schwartz J.E., Pickering T.G. Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of alpha-adrenergic blocker, doxazosin: results from the HALT Study. *Hypertension* 2000; 35(3):787-794. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.35.3.787>
24. Kario K., Schwartz J.E., Davidson K.W., Pickering T.G. Gender differences in associations of diurnal blood pressure variation, awake physical activity and sleep quality with negative affect: the Work Site Blood Pressure Study. *Hypertension* 2001; 38(5):997-1002. <https://doi.org/10.1161/hy1101.095009>
25. Sadiq S.A., Vernon S.A. Sublingual timolol — an alternative to topical medication in glaucoma? *Br J Ophthalmol* 1996; 80(6):532-535. <https://doi.org/10.1136/bjo.80.6.532>
26. Letchinger S.L., Frohlichstein D., Gliesser D.K., Higginbotham E.J. al. Can the concentration of timolol or the frequency of its administration be reduced? *Ophthalmology* 1993; 100(8):1259-1262. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(93\)31496-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(93)31496-x)
27. Wandel T., Charap A.D., Lewis R.A., Partamianet L. et al. Glaucoma treatment with once-daily levobunolol. *Am J Ophthalmol* 1986; 101(3):298-304. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(86\)90823-8](https://doi.org/10.1016/0002-9394(86)90823-8)
28. Passo M.S., Palmer E.A., Van Buskirk E.M. Plasma timolol in glaucoma patients. *Ophthalmology* 1984; 91(11):1361-1363. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(84\)34141-0](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(84)34141-0)
29. Vuori M.L., Kaila T. Plasma kinetics and antagonist activity of topical ocular timolol in elderly patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233(3):131-134. <https://doi.org/10.1007/BF00166604>
30. Chatterjee S., Biondi-Zoccai G., Abbate A., D'Ascenzo F. et al. Benefits of  $\beta$  blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346:f55. <https://doi.org/10.1136/bmj.f55>
31. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Javed Butler J. et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 128(16):e240-327. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8776>
32. Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M., Wilbert S., Aronow W.S. et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease. A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension* 2015; 65(6):1372-1407. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000018>
33. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38):2949-3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh2296>
11. Bonomi L., Marchini G., Marraffa M., Bernardi P. et al. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000; 107(7):1287-1293. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(00\)00138-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00138-x)
12. Mitchell P., Lee A.J., Rochtchina E., Bernardi P. et al. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the blue mountains eye study. *J Glaucoma* 2004; 13(4):319-326. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(00\)00138-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00138-x)
13. Melgarejo JD, Lee JH, Petitto M, Yépez J.B. et al. Glaucomatous optic neuropathy associated with nocturnal dip in blood pressure: findings from the Maracaibo aging study. *Ophthalmology* 2018; 125(6):807-814. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.11.029>
14. Topper J.E., Brubaker R.F. Effects of timolol, epinephrine and acetazolamide on aqueous flow during sleep. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26(10):1315-1319.
15. Reiss G.R., Lee D.A., Torrer J.E. Brubaker R.F. Aqueous humor flow during sleep. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25(6):776-778.
16. Maus T.L., McLaren J.W., Sherard J.W.Jr., Brubaker R.F. The effects of sleep on circulating catecholamines and aqueous flow in human subjects. *Exp Eye Res* 1996; 62(4):351-358. <https://doi.org/10.1006/exer.1996.0040>
17. Katz I.M., Berger E.T. Effects of iris pigmentation on response of ocular pressure to timolol. *Surv Ophthalmol* 1979; 23(6):395-398. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(79\)90234-0](https://doi.org/10.1016/0039-6257(79)90234-0)
18. Schlecht L.P., Brubaker R.F. The effects of withdrawal of timolol in chronically treated glaucoma patients. *Ophthalmol* 1988; 95(9):1212-1216. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(88\)33026-5](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(88)33026-5)
19. Boger W.P. Shortterm "escape" and longterm "drift." The dissipation effects of the beta adrenergic blocking agents. *Surv Ophthalmol* 1983; 28(Suppl):235-242. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(83\)90138-8](https://doi.org/10.1016/0039-6257(83)90138-8)
20. Steinert R.F., Thomas J.V. Boger W.P. Long-term drift and continued efficacy after multiyear timolol therapy. *Arch Ophthalmol* 1981; 99(1):100-103. <https://doi.org/10.1001/archophth.1981.03930010102012>
21. Eriчев V.P. Problems of long-term therapy of glaucoma. *Vestnik oftalmologii*. 2021; 137(5):354-360. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137052354>
22. Eriчев V.P., Makarova A.S. Compatibility of systemic drugs and local antihypertensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma (analytical review). *Natsional'nyj zhurnal glaukoma* 2019; 18(2):93-101. <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.02.10>
23. Kario K., Schwartz J.E., Pickering T.G. Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of alpha-adrenergic blocker, doxazosin: results from the HALT Study. *Hypertension* 2000; 35(3):787-794. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.35.3.787>
24. Kario K., Schwartz J.E., Davidson K.W., Pickering T.G. Gender differences in associations of diurnal blood pressure variation, awake physical activity and sleep quality with negative affect: the Work Site Blood Pressure Study. *Hypertension* 2001; 38(5):997-1002. <https://doi.org/10.1161/hy1101.095009>
25. Sadiq S.A., Vernon S.A. Sublingual timolol — an alternative to topical medication in glaucoma? *Br J Ophthalmol* 1996; 80(6):532-535. <https://doi.org/10.1136/bjo.80.6.532>
26. Letchinger S.L., Frohlichstein D., Gliesser D.K., Higginbotham E.J. al. Can the concentration of timolol or the frequency of its administration be reduced? *Ophthalmology* 1993; 100(8):1259-1262. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(93\)31496-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(93)31496-x)
27. Wandel T., Charap A.D., Lewis R.A., Partamianet L. et al. Glaucoma treatment with once-daily levobunolol. *Am J Ophthalmol* 1986; 101(3):298-304. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(86\)90823-8](https://doi.org/10.1016/0002-9394(86)90823-8)
28. Passo M.S., Palmer E.A., Van Buskirk E.M. Plasma timolol in glaucoma patients. *Ophthalmology* 1984; 91(11):1361-1363. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(84\)34141-0](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(84)34141-0)
29. Vuori M.L., Kaila T. Plasma kinetics and antagonist activity of topical ocular timolol in elderly patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233(3):131-134. <https://doi.org/10.1007/BF00166604>
30. Chatterjee S., Biondi-Zoccai G., Abbate A., D'Ascenzo F. et al. Benefits of  $\beta$  blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346:f55. <https://doi.org/10.1136/bmj.f55>
31. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Javed Butler J. et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 128(16):e240-327. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8776>
32. Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M., Wilbert S., Aronow W.S. et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease. A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension* 2015; 65(6):1372-1407. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000018>
33. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38):2949-3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh2296>



34. Huang H.L., Fox K.A. The impact of beta-blockers on mortality unstable angina: a meta-analysis. *Scott Med J* 2012; 57(2):69-75. <https://doi.org/10.1258/smj.2011.011274>
35. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество 2020; 136.
36. Khawaja A.P., Chan M.P.Y., Broadway D.C., Garway-Heath D.F. et al. Systemic medication and intraocular pressure in a British population: the EPIC-Norfolk Eye Study. *Ophthalmology* 2014; 121(8):1501-1507. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.02.009>
37. Williamson J., Young J.D., Atta H., Muir G., et al. Comparative efficacy of orally and topically administered I blockers for chronic simple glaucoma. *British Journal of Ophthalmology* 1985; 69(1):41-45. <https://doi.org/10.1136/bjo.69.1.41>
38. De Voogd S., Ikram M.K., Wolfs R.C., Jansonijs N.M. et al. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2005; 112(9):1487-1493. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.04.018>
39. Wettrell K., Pandolfi M. Effect of Oral Administration of Various Beta-blocking Agents on the Intraocular Pressure in Healthy Volunteers. *Exp Eye Res* 1975; 21(5):451-456. [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(75\)90126-8](https://doi.org/10.1016/0014-4835(75)90126-8)
40. Tiong T.H., Hung S.O. Perelman M.S. Penetration of nadolol into aqueous humour after a single oral dose. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26(1):92-95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1988.tb03369.x>
41. Fredric J.G., Schuman J.S. Reduced ocular hypotensive effect of topical beta blockers in glaucoma patients receiving oral beta blockers. *J Glaucoma* 1992; 1(3):174-177. <https://doi.org/10.1097/00061198-199201030-00007>
42. Schuman J.S. Effects of systemic beta-blocker therapy on the efficacy and safety of topical brimonidine and timolol. Brimonidine Study Groups 1 and 2. *Ophthalmology* 2000; 107(6):1171-1177. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(00\)00081-6](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00081-6)
43. Goldberg 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. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007; 35(8):700-705. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2007.01573.x>
44. Sommer A., Tielsch J.M., Katz J., Quigley H.A. et al. Relationship between intraocular pressure and primary open-angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991; 109(8):1090-1095. <https://doi.org/10.1001/archoph.1991.01080080050026>
45. Gherghel D., Örgül S., Gugleta K., Gekkieva M. et al. Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol* 2000; 130(5):597-605. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(00\)00766-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00766-2)
46. Zheng Y., Wong T.Y., Mitchell P., Friedman D.S. et al. Distribution of ocular perfusion pressure and its relationship with open-angle glaucoma: the singapore malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(7):3399-3404. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4867>
47. Charlson M.E., de Moraes C.G., Link A., Wells M.T. et al. Nocturnal systemic hypotension increases the risk of glaucoma progression. *Ophthalmology* 2014; 121(10):2004-2012. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.016>
48. Melgarejo J.D., Lee J.H., Petitto M., Juan B Yépez J.B. et al. Glaucomatous optic neuropathy associated with nocturnal dip in blood pressure: findings from the Maracaibo Aging Study. *Ophthalmology* 2018; 125(6):807-814. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.11.029>
49. Pillunat K.R., Spoerl E., Jasper C., Furashova O. et al. Nocturnal blood pressure in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2015; 93(8):e621-e626. <https://doi.org/10.1111/aos.12740>
50. Krasinska B., Karolczak-Kulesza M., Krasinski Z., Pawlaczyk-Gabriel K. et al. Effects of the time of antihypertensive drugs administration on the stage of primary open-angle glaucoma in patients with arterial hypertension. *Blood Press* 2012; 21(4):240-248. <https://doi.org/10.3109/08037051.2012.666423>
51. Kario K., Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26(2):177-189. <https://doi.org/10.1081/ceh-120028556>
52. Nieminen T., Uusitalo H., Turjanmaa V., Björnhall G. et al. Association between low plasma levels of ophthalmic timolol and haemodynamics in glaucoma patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61(5-6):369-374. <https://doi.org/10.1007/s00228-005-0945-2>
53. Korte, J.M., Kaila, T. Saari, M.K. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240(6):430-435. <https://doi.org/10.1007/s00417-002-0462-2>
54. Vuori M.L., Kaila T. Plasma kinetics and antagonist activity of topical ocular timolol in elderly patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233(3):131-134. <https://doi.org/10.1007/BF00166604>
55. Vander Zanden J.A., Valuck R., Bunch C.L., Perlman J.I. et al. Systemic adverse effects of ophthalmic beta blockers. *Ann Pharmacotherapy* 2001; 35(12):1633-1637. <https://doi.org/10.1345/aph.18464>
56. Huang H.L., Fox K.A. The impact of beta-blockers on mortality unstable angina: a meta-analysis. *Scott Med J* 2012; 57(2):69-75. <https://doi.org/10.1258/smj.2011.011274>
57. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество 2020; 136.
58. Khawaja A.P., Chan M.P.Y., Broadway D.C., Garway-Heath D.F. et al. Systemic medication and intraocular pressure in a British population: the EPIC-Norfolk Eye Study. *Ophthalmology* 2014; 121(8):1501-1507. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.02.009>
59. Williamson J., Young J.D., Atta H., Muir G., et al. Comparative efficacy of orally and topically administered I blockers for chronic simple glaucoma. *British Journal of Ophthalmology* 1985; 69(1):41-45. <https://doi.org/10.1136/bjo.69.1.41>
60. De Voogd S., Ikram M.K., Wolfs R.C., Jansonijs N.M. et al. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2005; 112(9):1487-1493. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.04.018>
61. Wettrell K., Pandolfi M. Effect of Oral Administration of Various Beta-blocking Agents on the Intraocular Pressure in Healthy Volunteers. *Exp Eye Res* 1975; 21(5):451-456. [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(75\)90126-8](https://doi.org/10.1016/0014-4835(75)90126-8)
62. Tiong T.H., Hung S.O. Perelman M.S. Penetration of nadolol into aqueous humour after a single oral dose. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26(1):92-95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1988.tb03369.x>
63. Fredric J.G., Schuman J.S. Reduced ocular hypotensive effect of topical beta blockers in glaucoma patients receiving oral beta blockers. *J Glaucoma* 1992; 1(3):174-177. <https://doi.org/10.1097/00061198-199201030-00007>
64. Schuman J.S. Effects of systemic beta-blocker therapy on the efficacy and safety of topical brimonidine and timolol. Brimonidine Study Groups 1 and 2. *Ophthalmology* 2000; 107(6):1171-1177. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(00\)00081-6](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00081-6)
65. Goldberg 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. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007; 35(8):700-705. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2007.01573.x>
66. Sommer A., Tielsch J.M., Katz J., Quigley H.A. et al. Relationship between intraocular pressure and primary open-angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991; 109(8):1090-1095. <https://doi.org/10.1001/archoph.1991.01080080050026>
67. Gherghel D., Örgül S., Gugleta K., Gekkieva M. et al. Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol* 2000; 130(5):597-605. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(00\)00766-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00766-2)
68. Zheng Y., Wong T.Y., Mitchell P., Friedman D.S. et al. Distribution of ocular perfusion pressure and its relationship with open-angle glaucoma: the singapore malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(7):3399-3404. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4867>
69. Charlson M.E., de Moraes C.G., Link A., Wells M.T. et al. Nocturnal systemic hypotension increases the risk of glaucoma progression. *Ophthalmology* 2014; 121(10):2004-2012. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.016>
70. Melgarejo J.D., Lee J.H., Petitto M., Juan B Yépez J.B. et al. Glaucomatous optic neuropathy associated with nocturnal dip in blood pressure: findings from the Maracaibo Aging Study. *Ophthalmology* 2018; 125(6):807-814. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.11.029>
71. Pillunat K.R., Spoerl E., Jasper C., Furashova O. et al. Nocturnal blood pressure in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2015; 93(8):e621-e626. <https://doi.org/10.1111/aos.12740>
72. Krasinska B., Karolczak-Kulesza M., Krasinski Z., Pawlaczyk-Gabriel K. et al. Effects of the time of antihypertensive drugs administration on the stage of primary open-angle glaucoma in patients with arterial hypertension. *Blood Press* 2012; 21(4):240-248. <https://doi.org/10.3109/08037051.2012.666423>
73. Kario K., Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26(2):177-189. <https://doi.org/10.1081/ceh-120028556>
74. Nieminen T., Uusitalo H., Turjanmaa V., Björnhall G. et al. Association between low plasma levels of ophthalmic timolol and haemodynamics in glaucoma patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61(5-6):369-374. <https://doi.org/10.1007/s00228-005-0945-2>
75. Korte, J.M., Kaila, T. Saari, M.K. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240(6):430-435. <https://doi.org/10.1007/s00417-002-0462-2>
76. Vuori M.L., Kaila T. Plasma kinetics and antagonist activity of topical ocular timolol in elderly patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233(3):131-134. <https://doi.org/10.1007/BF00166604>
77. Vander Zanden J.A., Valuck R., Bunch C.L., Perlman J.I. et al. Systemic adverse effects of ophthalmic beta blockers. *Ann Pharmacotherapy* 2001; 35(12):1633-1637. <https://doi.org/10.1345/aph.18464>



56. Сычев Д.А., Мошетова Л.К. Клинико-фармакологические аспекты сочетанной патологии: сердечно-сосудистые заболевания и глаукома. *Национальный журнал глаукома*. 2014; 13(2):99-104.
57. Остроумова О.Д., Максимов М.Л. Безопасность применения бисопролола у больных с сочетанной патологией. *Consilium medicum* 2012; 1:64-66.
58. Calvo-Romero J., Lima-Rodriguez E. Bradycardia associated with ophthalmic beta-blockers. *J Postgrad Med* 2003; 49(2):186.
59. Sharifi M., Koch J., Steele R., Adler D. et al. Third degree AV block due to ophthalmic timolol solution. *Int J Cardiol* 2001; 80(2-3):257-259. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(01\)00489-2](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(01)00489-2)
60. Филимонова Е.Э., Сорокин Е.Л., Коган М.П., Пашентцев Я.Е. Развитие системных аддитивных эффектов при приеме  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с глаукомой на фоне хронических заболеваний. *Вестник офтальмологии* 2020; 136(6):155-164. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136062155>
61. Roughead E., Kalisch L., Pratt N., Killer G. et al. Managing Glaucoma in those with Co-morbidity: Not as Easy as it Seems. *Ophthalmic Epidemiology* 2012; 19(2):74-82. <https://doi.org/10.3109/09286586.2011.638743>
62. Bannon J.A., Stewart K.A., DeLisser O., Schrogie J.J. Clinical experience with timolol maleate monotherapy of hypertension. *Arch Intern Med* 1986; 146(4):654-657.
63. Zimmerman T.J., Baumann J.D., Hetherington J. Side effects of timolol. *Surv Ophthalmol* 1983; 28(Suppl): 243-251. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(83\)90140-6](https://doi.org/10.1016/0039-6257(83)90140-6)
64. Tavish N., Rasool N., Callahan A.B., Stamper R.L. et al. (2017). Ophthalmic Timolol Hallucinations. *Journal of Glaucoma* 2017; 26(9): e214-e216. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000712>
65. Cimolai N. Neuropsychiatric adverse events from topical ophthalmic timolol. *Clinical Medicine Research* 2019; 17(3-4):90-96. <https://doi.org/10.3121/cmr.2019.1486>
66. Rana M.A., Mady A.F., Rehman B.A., Alharthy A., et al. From Eye Drops to ICU, a Case Report of Three Side Effects of Ophthalmic Timolol Maleate in the Same Patient. *Case Reports in Critical Care* 2015; 2015:714919. <https://doi.org/10.1155/2015/714919>
67. Shore J.H., Fraunfelder F.T., Meyer S.M. Psychiatric side effects from topical ocular timolol, a beta-adrenergic blocker. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7(4):264-267.
68. Trawick A.B. Potential systemic and ocular side effects associated with topical administration of timolol maleate. *J Am Optom Assoc* 1985; 56(2):108-112.
69. Centre for Allied Health Evidence. Final report. Systematic literature review on the detection, diagnosis, management and prevention of glaucoma. Canberra, NHMRC, Department of Health and Ageing. 2009.
70. Müskens R.P., de Voogd S., Wolfs R.C., Witteman J.C.M. et al. Systemic antihypertensive medication and incident open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2007; 114(12):2221-2226. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.047>
71. Carroll S., Gaskin B., Goldberg I., Danesh-Meyer H. Glaucoma prescribing trends in Australia and New Zealand. *Clin Exp Ophthalmol* 2006; 34:213-218. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2006.01196.x>
72. Goldberg I., Moloney G., McCluskey P. Topical ophthalmic medications: what potential for systemic side effects and interactions with other medications? *Med J Aust* 2008; 189(7):356-357. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2008.tb02077.x>
73. Valuck R., Perlman J., Anderson C., Wortman G. Co-prescribing of medications used to treat obstructive lung disease, congestive heart failure and depression among users of topical beta blockers: estimates from three US Veterans Affairs Medical Centers. *Pharmacopidemiol Drug Saf* 2001; 10(6):511-516. <https://doi.org/10.1002/pds.634>
74. Diamond J.P. Systemic adverse effects of topical ophthalmic agents. Implications for older patients. *Drugs Aging* 1997; 11(5):352-360. <https://doi.org/10.2165/00002512-199711050-00003>
75. Vuori M.L., Kaila T. Plasma kinetics and antagonist activity of topical ocular timolol in elderly patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233(3):131-134. <https://doi.org/10.1007/BF00166604>
76. Frishman W.H., Kowalski M., Nagnur S., Warshafsky S. et al. Cardiovascular considerations in using topical, oral, and intravenous drugs for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: focus on beta-adrenergic blockade. *Heart Dis* 2001; 3(6):386-397. <https://doi.org/10.1097/00132580-200111000-00007>
77. Cox A. Systemic effects of ocular drugs. *Adverse Drug React Bull* 2002; 215:823-826.
78. Новикова В.В., Уткин С.И., Маршева Н.А., Сорокин Е.Л. и др. Оценка статуса пожилых пациентов до проведения офтальмохирургических операций. *Геронтология и гериатрия: альманах* 2001; 1:276-278.
56. Sychev D.A., Moshetova L.K. Clinical and pharmacological aspects of combined pathology: cardiovascular diseases and glaucoma. *Natsional'nyj zhurnal glaukoma*. 2014; 13(2):99-104. (In Russ.)
57. Ostroumova O.D., Maksimov M.L. Safety of bisoprolol use in patients with combined pathology. *Consilium medicum* 2012; 1:64-66. (In Russ.)
58. Calvo-Romero J., Lima-Rodriguez E. Bradycardia associated with ophthalmic beta-blockers. *J Postgrad Med* 2003; 49(2):186.
59. Sharifi M., Koch J., Steele R., Adler D. et al. Third degree AV block due to ophthalmic timolol solution. *Int J Cardiol* 2001; 80(2-3):257-259. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(01\)00489-2](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(01)00489-2)
60. Filimonova E.E., Sorokin E.L., Kogan M.P., Pashentsev Ya.E. Development of systemic additive effects when taking  $\beta$ -blockers in patients with glaucoma on the background of chronic diseases. *Vestnik oftal'mologii* 2020; 136(6):155-164. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136062155>
61. Roughead E., Kalisch L., Pratt N., Killer G. et al. Managing Glaucoma in those with Co-morbidity: Not as Easy as it Seems. *Ophthalmic Epidemiology* 2012; 19(2):74-82. <https://doi.org/10.3109/09286586.2011.638743>
62. Bannon J.A., Stewart K.A., DeLisser O., Schrogie J.J. Clinical experience with timolol maleate monotherapy of hypertension. *Arch Intern Med* 1986; 146(4):654-657.
63. Zimmerman T.J., Baumann J.D., Hetherington J. Side effects of timolol. *Surv Ophthalmol* 1983; 28(Suppl): 243-251. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(83\)90140-6](https://doi.org/10.1016/0039-6257(83)90140-6)
64. Tavish N., Rasool N., Callahan A.B., Stamper R.L. et al. (2017). Ophthalmic Timolol Hallucinations. *Journal of Glaucoma* 2017; 26(9): e214-e216. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000712>
65. Cimolai N. Neuropsychiatric adverse events from topical ophthalmic timolol. *Clinical Medicine Research* 2019; 17(3-4):90-96. <https://doi.org/10.3121/cmr.2019.1486>
66. Rana M.A., Mady A.F., Rehman B.A., Alharthy A., et al. From Eye Drops to ICU, a Case Report of Three Side Effects of Ophthalmic Timolol Maleate in the Same Patient. *Case Reports in Critical Care* 2015; 2015:714919. <https://doi.org/10.1155/2015/714919>
67. Shore J.H., Fraunfelder F.T., Meyer S.M. Psychiatric side effects from topical ocular timolol, a beta-adrenergic blocker. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7(4):264-267.
68. Trawick A.B. Potential systemic and ocular side effects associated with topical administration of timolol maleate. *J Am Optom Assoc* 1985; 56(2):108-112.
69. Centre for Allied Health Evidence. Final report. Systematic literature review on the detection, diagnosis, management and prevention of glaucoma. Canberra, NHMRC, Department of Health and Ageing. 2009.
70. Müskens R.P., de Voogd S., Wolfs R.C., Witteman J.C.M. et al. Systemic antihypertensive medication and incident open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2007; 114(12):2221-2226. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.047>
71. Carroll S., Gaskin B., Goldberg I., Danesh-Meyer H. Glaucoma prescribing trends in Australia and New Zealand. *Clin Exp Ophthalmol* 2006; 34:213-218. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2006.01196.x>
72. Goldberg I., Moloney G., McCluskey P. Topical ophthalmic medications: what potential for systemic side effects and interactions with other medications? *Med J Aust* 2008; 189(7):356-357. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2008.tb02077.x>
73. Valuck R., Perlman J., Anderson C., Wortman G. Co-prescribing of medications used to treat obstructive lung disease, congestive heart failure and depression among users of topical beta blockers: estimates from three US Veterans Affairs Medical Centers. *Pharmacopidemiol Drug Saf* 2001; 10(6):511-516. <https://doi.org/10.1002/pds.634>
74. Diamond J.P. Systemic adverse effects of topical ophthalmic agents. Implications for older patients. *Drugs Aging* 1997; 11(5):352-360. <https://doi.org/10.2165/00002512-199711050-00003>
75. Vuori M.L., Kaila T. Plasma kinetics and antagonist activity of topical ocular timolol in elderly patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233(3):131-134. <https://doi.org/10.1007/BF00166604>
76. Frishman W.H., Kowalski M., Nagnur S., Warshafsky S. et al. Cardiovascular considerations in using topical, oral, and intravenous drugs for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: focus on beta-adrenergic blockade. *Heart Dis* 2001; 3(6):386-397. <https://doi.org/10.1097/00132580-200111000-00007>
77. Cox A. Systemic effects of ocular drugs. *Adverse Drug React Bull* 2002; 215:823-826.
78. Novikova V.V., Utkin S.I., Marsheva N.A., Sorokin E.L. et al. Assessment of the status of elderly patients before ophthalmic surgery. *Gerontologiya i geriatrija: al'manakh* 2001; 1:276-278. (In Russ.)