

Лекарственные взаимодействия антиглаукомных препаратов на фоне общих хронических заболеваний

О.А. Киселева, С.М. Косакян, Л.В. Якубова, Л.В. Василенкова

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Значительное число пациентов, имеющих диагноз «глаукома», – это люди преклонного возраста, страдающие системными хроническими заболеваниями. Системный эффект от использования глазных капель может превышать эффект от перорального приема такого же лекарства. Основные группы препаратов, применяемые для лечения глаукомы в настоящее время, – это бета-адреноблокаторы, ингибиторы карбоангидразы, М-холиномиметики, альфа-адреномиметики, аналоги простагландина. Все эти препараты неизбежно имеют побочные эффекты как местного, так и общего характера. Нередко пациенты с глаукомой получают одну и ту же группу препаратов одновременно местно (в виде глазных капель) и внутрь (в виде таблеток) или инъекций, что приводит к усилению их побочных действий. Кроме того, взаимодействия различных групп лекарственных средств могут снизить лечебный эффект от их использования.

Консервативное лечение глаукомы подразумевает назначение инстилляционных форм гипотензивных препаратов в течение длительного времени для поддержания нормального уровня ВГД. Эффективность и безопасность применяемых препаратов – это наиболее важные аспекты, т. к. глаукома относится к числу хронических заболеваний, требующих постоянного лечения. Правильное дозирование лекарств с использованием пролонгированных форм препаратов и советы по безопасному использованию глазных капель помогут решить многие проблемы, связанные с побочным действием препаратов. В статье приводятся данные о взаимодействии лекарственных препаратов, применяемых для лечения глаукомы и других заболеваний, с целью уменьшения их побочных действий, а также для мониторинга их эффективности.

Ключевые слова: глаукома, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия.

Для цитирования: Киселева О.А., Косакян С.М., Якубова Л.В., Василенкова Л.В. Лекарственные взаимодействия антиглаукомных препаратов на фоне общих хронических заболеваний // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016. № 1. С. 16–19.

ABSTRACT

Interaction of antiglaucomatous drugs in patients with chronic concomitant diseases

Kiseleva O.A., Kosakyan S.M., Yakubova L.V., Vasilenkova L.V.

Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Moscow

Most patients with glaucoma are elderly people with chronic concomitant diseases. Systemic effect of ocular drops can exceed the effect of oral administration of the same medicine. Today the main groups of antiglaucomatous drugs are beta-blockers, alpha-agonists, M-cholinomimetics, carbonic anhydrase inhibitors, prostaglandin analogs. Frequently patients with glaucoma receive the same group of medicines topically (aseye drops), and orally/parenterally (as tablets or injections), which increase their side-effects. Furthermore, interactions of different groups of medicines can decrease their therapeutic effect. Medical treatment of glaucoma implies instillation of antiglaucomatous drugs for a long time for maintaining the normal level of IOP. Efficacy and safety of medicines is the most important aspect, as glaucoma is the chronic disease, which requires a permanent treatment. Correct doageg of prolonged forms of medicines in combination with recommendations for the safe use of ocular drops can solve many problems, associated with side effects. The paper addressees the problem of drug interaction used for glaucoma's and other diseases' treatment to decrease side effects and to control teir efficacy.

Key words: glaucoma, side effects, drug interaction.

For citation: Kiseleva O.A., Kosakyan S.M., Yakubova L.V., Vasilenkova L.V. Interaction of antiglaucomatous drugs in patients with chronic concomitant diseases // RMJ. Clinical ophthalmology. 2016. № 1. P. 16–19.

Глаукома – это хроническое заболевание, требующее длительного консервативного лечения с использованием глазных капель для снижения повышенного внутриглазного давления (ВГД). Целью такой медикаментозной терапии должно быть достижение необходимого гипотензивного эффекта при наименьшем количестве лекарственных средств. Ожидаемый

от назначения лекарственного средства результат должен быть значительным, а любые возможные побочные эффекты – минимальными.

В России насчитывается свыше 1 млн больных глаукомой [1]. Значительное число пациентов, имеющих этот диагноз, – это люди преклонного возраста, страдающие системными хроническими заболеваниями (сердечно-сосу-

дистыми, эндокринными, гастроэнтерологическими и т. д.), также требующими длительного лечения. В связи с этим актуальны знания о взаимодействии лекарственных препаратов, применяемых для лечения глаукомы и других заболеваний, с целью исключения или хотя бы уменьшения их побочных действий, а также для мониторинга их эффективности.

Действие глазных капель не ограничивается глазом. Было бы неправильно думать, что глазные капли более безопасны, чем лекарства, принимаемые перорально. Существуют сообщения о том, что системный эффект от использования глазных капель может превышать эффект от перорального приема такого же лекарства, вероятно, вследствие прямого всасывания в кровоток через слизистую конъюнктивального мешка и носа. Таким образом, препарат минует прохождение через печень и попадает сразу в системный кровоток, что обеспечивает увеличение эффекта от конкретной абсорбированной дозы лекарства [2, 3].

Основные группы препаратов, применяемые для лечения глаукомы в настоящее время, – это бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы карбоангидразы (ИКА), М-холинномиметики, альфа-адреномиметики, аналоги простагландина (АП). Все эти препараты неизбежно вызывают побочные эффекты как местного, так и общего характера. Нередко пациенты с глаукомой получают одну и ту же группу препаратов и местно (в виде глазных капель), и внутрь (в виде таблеток или инъекций), что приводит к усилению их побочного действия. Кроме того, взаимодействия различных групп лекарственных средств могут приводить к нивелированию лечебного эффекта от их использования.

Взаимодействие бета-адреноблокаторов для лечения глаукомы с другими лекарственными препаратами

БАБ (тимолол, бетаксалол, левобунолол, картеолол, проксодолол и др.) являются наиболее часто назначаемой группой препаратов для лечения больных глаукомой. Они позволяют уменьшить секрецию внутриглазной жидкости (ВГЖ) и снизить ВГД на 20–25%. Однако они имеют достаточно выраженные побочные эффекты общего характера при менее выраженных местных (кератопатия, синдром «сухого глаза», аллергический блефароконъюнктивит).

Фармакодинамические эффекты бета-адреноблокады многообразны, поскольку клетки, содержащие бета-адренергические рецепторы, широко представлены во всем организме и входят в состав сердца, легких, почек, кровеносных сосудов, эндокринных желез, нервной системы, ферментных элементов крови [4]. Многочисленные системные побочные эффекты БАБ в виде глазных капель связаны с тем, что они активно всасываются в кровь, причем в большей степени, чем их аналоги, применяемые при пероральном приеме, поскольку последние метаболизируются в печени. Со стороны сердечно-сосудистой системы это брадикардия, нарушение сердечной проводимости, сердечная недостаточность; дыхательной системы – диспноэ, бронхоспазм, бронхиальная астма, дыхательная недостаточность; центральной нервной системы – головокружение, тошнота, сонливость, головная боль, бессонница, депрессия, усиление симптомов миастении.

Назначение капель БАБ пациентам, получающим системную терапию блокаторами кальциевых каналов (БКК)

(нифедипин, амлодипин, верапамил, дилтиазем и др.), усиливает риск снижения артериального давления (АД), брадикардии, атриовентрикулярной блокады, вплоть до асистолии. Такие взаимодействия особенно выражены при сочетании использования инстилляционных форм БАБ и верапамила. Поэтому при назначении больному сочетания этих препаратов необходимо выбирать тот, у которого менее выражены влияния на сердечный ритм и проводимость [4].

БАБ при местном применении могут приводить к ухудшению липидного профиля крови пациентов, при этом снижается уровень высокоплотных липопротеинов и повышается уровень триглицеридов. При сочетании БАБ и диуретиков возможны усиление гипопопротеинемии, а также увеличение риска развития системной гипотонии. Помимо этого, тиазидные диуретики (хлорталидон, индапамид, метолазон) в сочетании с БАБ могут провоцировать нарушение толерантности к глюкозе у больных, страдающих сахарным диабетом (СД). Гипергликемизирующий эффект тиазидов развивается на фоне вызываемой ими гипокалиемии.

БАБ часто усиливают брадикардию и атриовентрикулярную блокаду у больных, получающих сердечные гликозиды. Ксантопсия (нарушение зрения, при котором все предметы кажутся окрашенными в желтый цвет), обычно являющаяся следствием токсического воздействия сердечных гликозидов, может усилиться при назначении БАБ и приводить к снижению остроты зрения.

Сочетание БАБ с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) (каптоприл, лизиноприл, эналаприл и т. д.) является достаточно безопасным при отсутствии системной гипотонии.

Назначение БАБ больным СД может вызывать усиление сахароснижающего действия инсулина, что связано с их свойством подавлять глюконеогенез и гликогенолиз. Кроме того, БАБ могут маскировать симптомы острой гипогликемии, такие как возбуждение и сердцебиение.

Использование БАБ у женщин, получающих заместительную гормональную терапию (ЗГТ), может провоцировать развитие головной боли. На фоне применения тиреотропных гормонов, препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) эффективность местного использования БАБ у больных глаукомой снижается.

При назначении капель БАБ больным глаукомой необходимо помнить, что при одновременном использовании пероральных препаратов этой группы их побочные действия усиливаются. Прижатие пальцем слезного канала и смыкание век после инстилляций позволяют снизить неблагоприятные системные эффекты от использования инстилляционных форм БАБ [5].

Взаимодействие ингибиторов карбоангидразы для лечения глаукомы с другими лекарственными препаратами

Наиболее эффективными ИКА для применения у больных глаукомой являются некоторые сульфонамиды (дорзоламид, бринзоламид). Механизм действия этой группы препаратов связан со снижением секреции ВГЖ, при этом уровень ВГД снижается на 15–20%. При лечении глаукомы возможно как местное, так и общее применение этих препаратов. Основные побочные эффекты ИКА местного ха-

рактера – это затуманивание зрения, блефарит, сухость в глазу, аллергический блефароконъюнктивит, кератит, астиопия, диплопия.

Из общих побочных эффектов можно отметить необычный привкус во рту, тошноту, головную боль, головокружение, парестезии, артериальную гипертонию, фарингит, алопецию, нефроуролитиаз, аллергические реакции. Поскольку ИКА и их метаболиты выводятся с мочой, препараты не рекомендуется назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) [6].

При назначении глазных капель ИКА больным глаукомой, получающим внутрь БКК, возможно усиление таких побочных эффектов, как тошнота/рвота, парестезии, общая слабость.

Сочетание ИКА с диуретиками может усилить гипокалиемию, развитие ацидоза, увеличивает вероятность развития агранулоцитоза.

В результате взаимодействия ИКА с иАПФ возможно усиление подавления кроветворной функции костного мозга с развитием агранулоцитоза и апластической анемии.

Сочетание капель ИКА с пероральным приемом БАБ может вызывать возникновение таких неприятных побочных эффектов, как бессонница, головокружение, тошнота, рвота, депрессия.

Совместное применение ИКА в виде капель и таблеток АСК может усилить метаболический ацидоз, гипокалиемию, депрессию. В результате взаимодействия с НПВС эффективность ИКА снижается, может также наблюдаться подавление кроветворной функции костного мозга.

При наличии у больного СД препараты ИКА могут повышать уровень глюкозы в крови.

При сочетании ИКА и ЗГТ эстрогенами у женщин возможно развитие головной боли. Возможно снижение эффекта тиреоидной заместительной терапии в результате взаимодействия с ИКА.

Назначение капель ИКА больным глаукомой одновременно с пероральным приемом ацетазоламида увеличивает риск развития системных побочных эффектов от их совместного использования [5].

Взаимодействие М-холиномиметиков для лечения глаукомы с другими лекарственными препаратами

Препараты этой группы воспроизводят эффекты медиатора парасимпатической нервной системы – ацетилхолина, обусловленные его взаимодействием с М-холинорецепторами. М-холинорецепторы локализованы во всех органах, получающих парасимпатическую иннервацию, в месте окончания постганглионарных парасимпатических волокон. Препараты М-холиномиметиков (пилокарпина гидрохлорид, карбахол и др.) при глаукоме улучшают отток ВГЖ через трабекулярный аппарат, тем самым снижая ВГД на 20–25% от исходной величины. Препараты этой группы обладают достаточно выраженными побочными эффектами как общего, так и местного действия. Сужение зрачка часто вызывает снижение остроты зрения, особенно при наличии у больного катаракты; у молодых пациентов часто возникает аккомодационная миопия. Кроме того, возможны такие побочные эффекты, как сужение угла передней камеры, отслойка сетчатки, развитие кисты

радужки, катаракты и т. д. Из общих побочных эффектов возможны головная боль, бронхоспазм, замедление сердечного ритма, усиление саливации, аллергические реакции [7].

При совместном использовании холиномиметиков с БКК и иАПФ могут наблюдаться усиление головной боли, вазодилатация, артериальная гипотония.

В результате взаимодействия М-холиномиметиков и БАБ у больных бронхиальной астмой может усиливаться бронхоспазм, также увеличивается вероятность тошноты/рвоты и артериальной гипотонии.

У больных с нарушением функции щитовидной железы назначение М-холиномиметиков приводит к усилению тремора, мышечной слабости, развитию диареи. При сочетании с ЗГТ эстрогенами у женщин возможно развитие головной боли. В результате взаимодействия М-холиномиметиков и АСК или НПВС может обостриться головная боль, возможна тошнота/рвота [5].

Взаимодействие альфа-адреномиметиков для лечения глаукомы с другими лекарственными препаратами

Селективные альфа-2-адреномиметики (бримонидин, апраклонидин) имеют двойной механизм воздействия на ВГД у больных глаукомой: снижение секреции и улучшение увеосклерального оттока. При этом уровень ВГД снижается на 20–25%. Основные местные побочные эффекты при применении бримонидина связаны с развитием аллергического блефароконъюнктивита, кератита и дерматита, возможно сужение зрачка. Из системных побочных эффектов часто отмечают сухость во рту и носу, усталость, головную боль, головокружение, сонливость, часто гипертонию, реже – гипотонию, брадикардию/тахикардию, бронхит, диспепсию, тошноту, гиперхолестеринемию, аллергические реакции [8].

При сочетании назначения НПВС и АСК с альфа-адреномиметиками эффект последних снижается, возможно также повышение АД.

Альфа-адреномиметики способны снижать эффективность иАПФ при их совместном применении.

В результате взаимодействия альфа-адреномиметиков с БКК и диуретиками возможно усиление тошноты/рвоты, диареи, болей в животе. При использовании с диуретиками возможны сердцебиение и головная боль.

У больных СД альфа-адреномиметики могут стимулировать гипергликемию и снижать эффект инсулина. Тироксин может усиливать эффект от использования альфа-адреномиметиков с появлением нежелательных побочных явлений [9].

Взаимодействие аналогов простагландина для лечения глаукомы с другими лекарственными препаратами

При применении АП (латанопрост, травопрост и др.) снижение ВГД связано с улучшением увеосклерального пути оттока ВГЖ. При этом уровень ВГД снижается на 25–33%. Из побочных эффектов местного характера при применении этой группы препаратов преобладают изменение цвета радужки, гиперемия конъюнктивы, кистовидный отек макулы, гиперпигментация и удлинение ресниц и т. д. Системные побочные эффекты менее выражены, т. к. и дозировка действующего вещества, и, соответственно, его

концентрация в крови низкие. Редко встречаются гриппо-подобный синдром, усиление респираторных симптомов, хронических воспалительных заболеваний, герпетической инфекции, головной боли, аритмии, артериальной гипертензии/гипотонии, аллергических реакций [10].

Взаимодействие лекарственных препаратов для системного применения с АП в виде глазных капель в литературе не описано, что, возможно, связано с достаточно низкой концентрацией в них основного лекарственного вещества.

Консервативное лечение глаукомы подразумевает назначение инстилляционных форм гипотензивных препаратов в течение длительного времени для поддержания нормального уровня ВГД. Эффективность и безопасность применяемых препаратов – это наиболее важные аспекты, т. к. глаукома относится к числу хронических заболеваний, требующих постоянного лечения [11].

Значительное число общих осложнений при использовании глазных капель для снижения ВГД в лечении глаукомы обусловлено не только их широким применением, но и передозировкой препаратов, т. к. большинство больных глаукомой – лица преклонного возраста со сниженной остротой зрения, которым трудно закапать только одну каплю лекарства. Таким образом, правильное дозирование лекарств с использованием пролонгированных форм препаратов и советы по безопасному использованию глазных капель помогут решить многие проблемы, связанные с побочным действием препаратов. Закрытие глаз на 3 мин после закапывания глазных капель может на 50% уменьшить системное поглощение препарата [12, 13].

Литература

1. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации // Российский офтальмологический журнал. 2013. № 3. С. 4–7 [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. Main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation // Russian Ophthalmological J. 2013. Vol. 3. P. 4–7 (in Russian)].
2. Вендер Дж.Ф., Голт Дж.А. Секреты офтальмологии. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 464 с. [Vander J.F., Gault J.A. Ophthalmology secrets. Translation from English. Moscow; MEDpress-inform, 2005. 464 p. (in Russian)].
3. Егоров Е.А. Нежелательные явления гипотензивной терапии глаукомы // Клиническая офтальмология. 2007. Т. 8. № 4. С. 144–147 [Egorov E.A. Undesirable effects of hypotensive treatment // Clinical Ophthalmology. 2007. Vol. 8. №4. P. 144–147 (in Russian)].
4. Киселева О.А., Якубова Л.В., Бессмертный А.М. Бета-блокаторы в современной терапии глаукомы. Обзор // Офтальмология. 2013. № 2. С. 20–23. [Kiseleva O.A., Yakubova L.V., Bessmertny A.M.: Beta-blockers in modern glaucoma's treatment. Review // Ophthalmology. 2013. Vol. 2. P. 20–23 (in Russian)].
5. Zimmerman T., Kooner K. Clinical Pathways in Glaucoma. New York; Thieme, 2001. 565 p.
6. Lippa E.A., Carlson L.E., Ehinger B. et al. Dose response and duration of action of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor // Arch. Ophthalmol. 1992. Vol. 110. P. 495–499.
7. Gasterland D., Kupfer C., Ross K. Studies of aqueous humor dynamics in man. IV. Effects of pilocarpine upon measurements in young normal volunteers // Invest. Ophthalmol. 1975. Vol. 14. P. 848–853.
8. Burke J., Schwartz M. Preclinical evaluation of brimonidine // Surv. Ophthalmol. 1996. Vol. 41. P. 9–18.
9. Bartlett J., Jaanus S., Blaho K. et al. Ocular pharmacology, Boston; Butterworth Heinemann, 2001. 981 p.
10. Camras C.B., Wax M.B., Ritch R. et al. Latanoprost treatment for glaucoma: effects of treating for 1 year and of switching from timolol. United States Latanoprost Study Group // Am. J. Ophthalmol. 1998. Vol. 126. P. 390–399.
11. Глаукома. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 824 с. [The Glaucoma National Guidelines : Moscow, GEOTAR-Media, 2013. 824 p. (in Russian)].
12. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии / под ред. Е.А. Егорова. М.: Литтерра, 2004. 954 с. [Rationale for drug therapy in ophthalmology, edit. by Egorov E.A. Moscow: Litterra Publishers, 2004. 954 p. (in Russian)].
13. Кански Д. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. Пер. с англ. М.: Логосфера, 2006. С. 254 [Kanski J. Clinical Ophthalmology. A systematic approach. Translation from English. Moscow: Logoshera, 2006. P. 254. (in Russian)].

Влияние динамической транскраниальной магнитотерапии и лазерстимуляции на активность ганглиозных клеток сетчатки и уровень нейротрофических факторов

Е.А. Егоров¹, И.Д. Каменских², Т.Г. Каменских²,
И.О. Колбенев², Ю.М. Райгородский³, В.В. Тучин⁴

¹ ГОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

² ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

³ ООО «Трима», г. Саратов

⁴ ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского» Минобрнауки России

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность одномоментной динамической транскраниальной магнитотерапии и лазерстимуляции (ТКМЛ) в лечении больных с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) на основе динамики клинических, электрофизиологических и биохимических показателей.