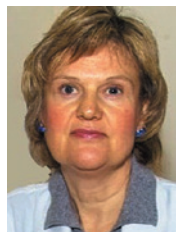


Бета-блокаторы в современной терапии глаукомы. Обзор



О. А. Киселева



Л. В. Якубова



А. М. Бессмертный

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлены сведения о бета-блокаторах: история создания, механизм действия, побочные системные и местные эффекты, использование в терапии глаукомы, основные глазные формы, применяемые в России.

Ключевые слова: бета-блокаторы, глаукома

ABSTRACT

O. A. Kiseleva, L. V. Yakubova, A. M. Bessmertny

Beta-blockers in modern glaucoma therapy. Review

Provides information about the beta-blockers: history, mechanism of action, adverse systemic and local effects, the use in the treatment of glaucoma and ocular basic forms used in Russia.

Key words: beta-blockers, glaucoma

Офтальмология. 2013. Т. 10, № 2. С. 20–23.

Поступила 25.03.13 Принята к печати 24.04.13

Несмотря на появление новых классов фармакологических средств для лечения глаукомы, интерес к использованию бета-адреноблокаторов (БАБ) остается значительным. В нашей стране они являются препаратами первого выбора наряду с аналогами простагландинов. Как новый класс фармакологических препаратов БАБ были открыты в середине XX века, а первый препарат на их основе — пропранолол (или анаприлин) был рекомендован для лечения стенокардии в 1964 г. Это лекарство было признано одним из величайших достижений медицины XX столетия, а его автор — шотландский фармаколог Black J. удостоен в 1988 г. Нобелевской премии «за открытие важных принципов лекарственной терапии».

В 1967 г. Phillips C. с соавторами впервые опубликовали данные о гипотензивном эффекте внутривенного введения пропранолола в количестве 10 мг 7 больным глаукомой. Влияние пропранолола на внутриглазное давление (ВГД) при приеме внутрь, привело к созданию 1% раствора, однако из-за наличия выраженного мембраностабилизирующего действия, обуславливающего анестезию роговицы, был предпринят поиск других препаратов, лишенных таких недостатков [1].

Первая публикация о применении тимолола (пропанола) для лечения глаукомы относится к 1977 г., когда была опубликована статья Zimmerman T. и Kaufman H., назвавших тимолол «блестящим лекарственным средством», положившим начало новой эры в лечении глаукомы [2]. В США с 1985 по 1987 год тимолол получали почти 70% больных глаукомой.

В течение последующих 20 лет БАБ по праву считались препаратами первого выбора для лечения различных форм глаукомы. По данным компании Фармэксперт, в 2001 г. распространенность БАБ в России составила более 50% [3, 4]. Это объясняется доступностью таких препаратов для больных глаукомой и сравнимой с другими группами гипотензивной эффективностью. Примерно в половине случаев назначение БАБ в качестве монотерапии больным первичной открытоугольной глаукомой приводило к нормализации повышенного ВГД. В начальных стадиях глаукомы этот эффект сохранялся в среднем в течение 3,75 лет (1,5–6 года) [5].

В настоящее время известно более десяти БАБ, обладающих гипотензивным действием, причем большинство из них применяется в мировой клинической

практике. Неизбирательными (неселективными, блокирующими $\beta_{1,2}$ -рецепторы) являются: тимолол, левобунолол, бупранолол, бетапролол, пиндолол, метопролол, картеолол, надолол. Избирательными (селективными, блокирующими β_1 -рецепторы): атенолол, метопролол и бетаксолол. В последние годы вызывают интерес гибридные БАБ, представителем этой группы является оригинальный отечественный $\beta_{1,2}$ - α_1 -адреноблокатор проксодолол. Наиболее доступными для клинического применения во всем мире стали тимолол и бетаксолол.

Теория β -адренергической рецепции была создана в 1948 г. Исходя из качественных и количественных различий в действии основных катехоламинов (адреналин, норадреналин) на органы и ткани организма, было предложено подразделять рецепторы на α - и β -адренорецепторы. Возбуждение α -рецепторов вызывает в основном активизацию физиологических процессов: сокращение гладких мышц сосудов, матки, уретры, третьего века, дилатора зрачка и т.д. Фармакодинамические эффекты β -блокады многообразны, поскольку клетки, содержащие β -адренергические рецепторы, широко представлены во всем организме (сердце, легкие, почки, кровеносные сосуды, эндокринные железы, нервная система, форменные элементы крови). Возбуждение β -рецепторов характеризуется дилатацией периферических сосудов, расслаблением гладкой мускулатуры бронхов, увеличением силы и частоты сердечных сокращений и т.д. [6].

В свою очередь, β -рецепторы разделяются на две группы: β_1 -рецепторы, стимуляция которых среди прочих эффектов сопровождается увеличением силы и частоты сердечных сокращений, усилением липолиза, и β_2 -рецепторы, возбуждение которых вызывает расслабление скелетных мышц, гладких мышц бронхов и кровеносных сосудов. Практическим подтверждением этому стало создание первого кардиоселективного β_1 -адреноблокатора практолола в 1968 г., который не нашел применения в клинике из-за вызываемых им токсических изменений роговицы.

Бета-рецепторы широко представлены в глазу, включая трабекулярную ткань, эпителий хрусталика и цилиарные, хориоидальные и даже ретинальные артерии. Плотность β -рецепторов в глазу особенно высока в цилиарном теле, и особенно в его беспигментном эпителии, где преобладают β_2 -рецепторы. Поскольку активация β_1 - и β_2 -рецепторов цилиарного тела катехоламинами приводит к повышению секреции внутриглазной жидкости (ВГЖ), их блокирование приводит к обратному эффекту (подавлению секреции ВГЖ). Снижение продукции водянистой влаги, вызванной БАБ, обусловлено воздействием на процесс активной секреции и ультрафильтрации. Являясь антагонистом катехоламинов, ответственных за синтез циклического аденозинмонофосфата, они пода-

вляют стимуляцию эндогенных β -рецепторов, если таковая происходит под влиянием адреналина. В секреции и оттоке ВГЖ существует циркадный ритм. В ночные часы вырабатывается только половина от дневного количества ВГЖ, отток также уменьшается. Бета-рецепторы в ночное время также неактивны и их блокада не приводит к угнетению продукции ВГЖ. Предполагаются дополнительные эффекты БАБ, связанные с их способностью вызывать сокращение артериол цилиарных отростков (уменьшение цилиарной перфузии и фильтрации ВГЖ). Не исключается также некоторое усиление оттока жидкости из глаза благодаря дилатации межтрабекулярных щелей. Этот эффект может быть связан с их способностью подавлять активность β_2 -рецепторов в трабекулярной ткани [7, 8].

Все БАБ, используемые для лечения больных глаукомой, имеют некоторые основные объединяющие характеристики. Они снижают продукцию ВГЖ и уменьшают кровоток в капиллярах цилиарных отростков. Гипотензивный эффект начинается через 30 минут после закапывания. Максимум действия развивается через 2 часа. Действие продолжается до 24 часов. Среднее снижение ВГД от исходного составляет 20-25%. Действие БАБ ограничено во время сна вследствие неактивности β -рецепторов и циркадного снижения секреции ВГЖ. Снижение эффективности у большинства пациентов при систематическом длительном применении связано с гиперэкспрессией β -рецепторов. Явления тахифилаксии (привыкание) к препарату, ослабление лечебного эффекта наблюдаются уже через 1-3 недели после начала лечения и в более поздние сроки, что необходимо учитывать, помня о прогрессирующем характере течения глаукомы.

Местные побочные эффекты БАБ проявляются в виде частичной потери чувствительности роговицы из-за наличия мембраностабилизирующего действия, более выраженного у неселективных препаратов. Уменьшение продукции слезной жидкости и снижение содержания в ней лизоцима обнаруживается чаще у больных, получавших неселективные БАБ в течение 20-36 мес. Изучение цитотоксичности тимолола и его растворителя, содержащего бензалкония хлорид, показало, что сочетание тимолола и растворителя повышает концентрацию цАМФ в слоях роговицы и замедляют ее эпителизацию после повреждения. Однако тимолол, приготовленный *ex tempore*, не обладает цитотоксичностью, следовательно, эпителизацию нарушает растворитель, используемый при производстве инстилляционной формы препарата.

Системные побочные эффекты БАБ связаны с тем, что они активно всасываются в кровь, причем в большей степени, чем их аналоги, применяемые при пероральном назначении, поскольку последние метаболизируются в печени. После местного применения до 80% количества глазных капель попадает через слез-

но-носовой канал в сосуды слизистой оболочки носа и системный кровоток. Именно этим объясняется гипотензивное действие препаратов на парный глаз. Результаты исследования 2233 больных глаукомой показали, что количество и выраженность системных побочных эффектов при применении тимолола коррелирует с уровнем препарата в плазме крови. Такая простая манипуляция как прижатие пальцем слезного канальца и смыкание век после инстилляций тимолола, позволяют снизить общую абсорбцию препарата на 60% [9].

Основной особенностью БАБ является специфичность влияния на физиологические и фармакологические эффекты, связанные с активацией β -адренорецепторов. Так, все они блокируют положительный хроно- и инотропный эффекты катехоламинов. Следует отметить, что избирательность кардиоселективного действия БАБ является относительной в связи с отсутствием органной специфичности в распределении β_1 - и β_2 -адренорецепторов, а также вследствие наличия частичной агонистической активности. Поэтому потенциальные преимущества селективных препаратов перед неселективными проявляются лишь в тех случаях, когда в системный кровоток попадают малые дозы препаратов. При системной абсорбции больших доз селективных БАБ избирательность их действия пропадает, и они мало чем отличаются по переносимости от неселективных. Действие БАБ может сопровождаться ночной гипотонией, что может стать фактором риска прогрессирования глаукомной оптической нейропатии.

Анализ системных осложнений, вызванных тимололом, показал, что до 40% из них падает на усиление бронхоспазма, обусловленное блокадой тонических рефлекторных бронхорасширяющих влияний. БАБ при местном применении могут приводить к ухудшению липидного профиля. Они обладают потенциальным свойством повышать уровень холестерина в крови, что может увеличить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Неселективные БАБ повышают уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в сыворотке крови и незначительно понижают уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. Селективные БАБ при достаточной концентрации в плазме крови также повышают содержание холестерина липопротеинов высокой плотности. Всегда повышают содержание холестерина липопротеинов высокой плотности и снижают концентрацию триглицеридов в сыворотке α_1 -адреноблокаторы. Усиление гипогликемии связано со свойством БАБ подавлять глюконеогенез и гликогенолиз. Следствием этого может быть усиление сахароснижающего действия инсулина. Кроме того, БАБ могут маскировать симптомы острой гипогликемии, такие как возбуждение и сердцебиение.

Побочные эффекты со стороны центральной нервной системы обусловлены способностью БАБ проходить через гематоэнцефалический барьер. Связываясь с β -рецепторами и серотониновыми рецепторами ЦНС, они способны вызывать такие нежелательные действия, как дезориентация, эмоциональная лабильность, депрессия, нарушение сна и сексуальная дисфункция. Большое число общих осложнений обусловлены не только широким применением БАБ в лечении глаукомы, но и передозировкой препаратов, так как большинство больных глаукомой — лица преклонного возраста со сниженной остротой зрения и им трудно инстиллировать только одну каплю лекарства. Таким образом, правильная дозировка лекарств может решить многие проблемы.

Противопоказания к применению БАБ хорошо известны: дистрофии роговицы, астма, хронические obstructивные заболевания легких, брадикардии с числом сердечных сокращений менее 45-50 ударов в минуту, острая и хроническая сердечная недостаточность, А-В блокада 2 и 3 степени, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла. Это связано с тем, что при сердечно-сосудистой патологии число β -адренорецепторов снижается и уменьшается их чувствительность к стимулирующим влияниям адреналина. С осторожностью БАБ следует применять: при сахарном диабете, тиреотоксикозе, мышечной слабости, хирургических вмешательствах [10].

Из неселективных $\beta_{1,2}$ -адреноблокаторов в нашей стране наиболее часто применяются глазные капли 0,5% и 0,25% раствора тимолола малеата. Существует также новая пролонгированная форма тимолола малеата — Офтан Тимогель 0,1%. Наиболее часто из селективных адреноблокаторов используется 0,5% раствор бетаксолола. Кроме того, на фармацевтическом рынке России имеется 0,25% глазная суспензия бетаксолола Бетоптик С, содержащая карбомер-954, благодаря которому пролонгируется гипотензивный эффект препарата. Оригинальный отечественный $\beta_{1,2}$ - α_1 -адреноблокатор проксодолол применяется в 1% и 2% растворах глазных капель.

Наиболее доступными для клинического применения во всем мире стали тимолол и бетаксолол. Гипотензивный эффект тимолола и бетаксолола сравнивался в нескольких исследованиях. Бетаксолол в некоторых из них был равен тимололу, но никогда не был эффективнее тимолола в уровне снижения внутриглазного давления. Однако в непродолжительных и в долгосрочных исследованиях сроком до 2-х лет поля зрения у пациентов, получавших бетаксолол, сохранялись лучше. Казалось, бетаксолол лучше или также как тимолол способствует сохранению зрительных функций больных глаукомой, хотя меньше снижает давление. Наиболее вероятным было предположить, что нейропротекторный эффект от применения бетаксолола свя-

зан с его вазоактивными свойствами как блокатора кальциевых каналов. С другой стороны, поскольку неселективные БАБ обладают потенциальным сосудосуживающим эффектом влияние тимолола на разные сосуды глаз больных глаукомой было также широко исследовано. При этом на каждое исследование, подтверждающее возможное отрицательное воздействие тимолола, два других исследования указывают на отсутствие влияния или даже на положительный эффект этого препарата на глазной кровоток [11]. Становится понятно, что вопрос о сосудистых эффектах БАБ остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Бетаксолол рассматривается также как препарат, обладающий прямым нейтропротекторным действием, так как может блокировать поступление кальция в клетку, тем самым предохраняя ее от гибели. Интересные результаты получены в ходе рандомизированного исследования, выполненного в течение 7 лет для сравнения эффективности тимолола и бетаксолола. Выяснилось, что примерно половина больных через пять лет от начала лечения нуждались в дополнительном медикаментозном или хирургическом лечении. При этом достоверных различий в состоянии полей зрения в изучаемых группах уже не отмечалось [12].

Консервативное лечение глаукомы подразумевает назначение местных гипотензивных препаратов в течение длительного времени для поддержания нормального уровня офтальмотонуса. Эффективность и безопасность применяемых препаратов — это наиболее важный аспект, так как глаукома относится к хроническим заболеваниям, требующим постоянного лечения. Хорошая переносимость назначаемых лекарственных средств имеют большое значение для соблюдения пациентами рекомендаций врача и режима применения

глазных препаратов. Применение пролонгированных препаратов с низкой концентрацией активного вещества способствует достижению безопасности и хорошей переносимости БАБ при достаточной гипотензивной эффективности.

Для усиления безопасности использования БАБ у больных глаукомой рекомендуется проводить контроль уровня ВГД через 4 недели после начала лечения. Если уровень ВГД при регулярном применении БАБ нормализуется, то дозу можно уменьшить до 1 капли 1 раз в день утром (учитывая циркадный ритм выработки ВГЖ). Прижатие пальцем слезного канальца и смыкание век после инстилляций позволит снизить неблагоприятные системные эффекты. Использование пролонгированных форм (Бетоптик С 0,25%) и гелевых форм (Тимогель 0,1%) позволяет уменьшить местные и общие побочные действия β -блокаторов и повысить приверженность пациентов к лечению при снижении количества инстилляций в течение дня.

Долговременное назначение БАБ требует исследования продукции слезы и состояния эпителия роговицы 1 раз в 6 мес., а также контроля полей зрения с такой же периодичностью. Назначение неселективных и селективных БАБ для местного применения должно сопровождаться контролем системных показателей артериального давления, пульса, уровня глюкозы крови при сахарном диабете первого типа, липидного профиля. Многолетний клинический опыт подтверждает, что БАБ могут продолжать использоваться в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами других групп. Убедительных доказательств необходимости отказа от назначения препаратов этой группы пока не представлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Phillips C.I., Howitt G., Rowlands D. Propranolol as ocular hypotensive agent // Br.J. Ophthalmol. 1967. V. 51. P. 222-226.
2. Zimmerman T.J., Kaufman H.E. Timolol. A beta-adrenergic blocking agent for treatment of glaucoma // Arch. Ophthalmol. 1977. V. 95. P. 601-604.
3. Голубев С.Ю., Куроедов А.В. Длительный прием бета-блокаторов при глаукоме — выбор и стоимость лечения осложнений // Глаукома. 2002. № 1. С. 30-42.
4. Куроедов А.В., Шишлов С.В., Сольнов Н.М. Характеристика стоимости и структуры хирургического и консервативного лечения первичной открытоугольной глаукомы // Глаукома. 2003. № 1. С. 24-30.
5. Листопадова Н.А., Тугуши О.А., Агалакова Л.С. и др. Анализ эффективности длительной монотерапии бета-блокаторами и дополнительной терапии простагландинами при первичной открытоугольной глаукоме // Глаукома. 2008. № 4. С. 17-19.
6. Белоусов Ю.Б., Егорова Н.А., Сидоренко Б.А. и др. Клиническая фармакология, эффективность и безопасность бетаксолола // Фарматека. 2005. № 6. С. 1-7.
7. Bron A.J., Chidlow G., Melena J., Osborne N.N. Beta-blockers in the treatment of glaucoma. In: Pharmacotherapy in Glaucoma (Eds. S. Orgul, J. Flammer). Bern, Huber, 2000. P. 79-113.
8. Курышева Н.И. Бетаксолол в лечении первичной глаукомы // Глаукома. 2006. № 2. С. 73-76.
9. Zimmerman T.J., Kooner K.S., Kandarakis A.S., et al. Improving the therapeutic index of topically applied ocular drugs // Arch. Ophthalmol. 1984. V. 102. P. 601-604.
10. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Рук. для практикующих врачей (общ. ред. Е.А. Егорова). 2004. М., Литтера. 954 с.
11. Grieshaber M.C., Flammer J. Is the medication used to achieve the target intraocular pressure in glaucoma therapy of relevance? — An exemplary analysis on the basis of two beta-blockers // Progress in Retinal and Eye Research. 2010. V. 29. P. 79-93.
12. Watson P. A 7 year prospective comparative study of three topical β -blockers in the management of primary open angle glaucoma // Br.J. Ophthalmol. 2001. V. 85. P. 962-968.