

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© И.Б. АЛЕКСЕЕВ, И.И. ШТЕЙНЕР, 2012

УДК 617.7-007.681-06:616.24]-085

*И.Б. Алексеев, И.И. Штейнер*

### МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЛАУКОМЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования, Москва; Региональный медицинский центр, Самара

Обзор посвящен анализу литературных данных о воздействии лекарственных средств, применяемых в лечении глаукомы, на респираторные функции пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Широко применяемые в настоящее время с гипотензивной целью  $\beta$ -адреноблокаторы могут ухудшать респираторные функции не только у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией, но и у пожилых больных, не имеющих в анамнезе легочные заболевания. У пациентов с имеющейся или предполагаемой хронической обструктивной легочной патологией препаратами выбора должны быть аналоги простагландинов и местные ингибиторы карбоангидразы.

*Ключевые слова:* медикаментозное лечение глаукомы, хроническая обструктивная болезнь легких, респираторные функции,  $\beta$ -адреноблокаторы, аналоги простагландинов, местные ингибиторы карбоангидразы

#### THE MEDICAMENTAL TREATMENT OF GLAUCOMA IN THE PATIENTS PRESENTING WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*I.B. Alekseev, I.I. Shteiner*

This review is aimed at the analysis of the literature data concerning the action of pharmaceutical products for the treatment of glaucoma on the respiratory function of the patients presenting with chronic obstructive pulmonary disease. The beta-adrenergic blocking agents that are at present extensively used to manage hypertension are known to deteriorate the respiratory function not only in the patients with chronic broncho-obstructive pathology but also in the elderly patients having no pulmonary problems in their medical histories. It is concluded that the patients presenting with confirmed or suspected chronic obstructive pulmonary disease should be treated with prostaglandin analogs and local carbonic anhydrase inhibitors.

*Key words:* medicament treatment of glaucoma, chronic obstructive pulmonary disease, respiratory functions, beta-adrenergic blocking agents, prostaglandin analogs, local carbonic anhydrase inhibitors

Местное применение препаратов в виде инстилляций – основной метод медикаментозного лечения большинства глазных заболеваний [4]. Такой привычный для офтальмологов метод позволяет быстро достигнуть высокой концентрации фармакологического средства в водянистой влаге, используя значительно меньшие дозировки, чем при системном применении. Ежедневное, долгосрочное или пожизненное использование местных лекарственных средств (ЛС) (иногда нескольких), часто оказывающих системное воздействие, обязательно должно быть рассмотрено с точки зрения безопасности.

Исследования показывают, что в момент моргания значительная (по оценке J.W. Shell, до 80%) порция инстиллированного в конъюнктивальную полость препарата поступает в слезно-носовой канал, становясь доступной для системной абсорбции [4, 61]. Всасываясь через богато васкуляризованную слизистую оболочку носоглотки, ЛС попадает непосредственно в системный кровоток, минуя при этом первое прохождение через печеночный барьер, что приводит к высокой концентрации неметаболизированного препарата в плазме крови [49].

В такой ситуации даже относительно небольшие дозировки местно применяемого ЛС могут вызывать значительные неблагоприятные системные побочные эффекты даже со смертельным исходом.

Это особенно актуально при глаукоме. Распространенность глаукомы с возрастом увеличивается [7, 8], как и распространенность многочисленных сопутствующих заболеваний, которые могут не только влиять на патологический процесс, но и приводить к ограничениям в медикаментозном лечении из-за возможности системного взаимодействия, вызывающего нежелательные побочные эффекты и токсичность [2, 35, 68]. Большинство глаукомных пациентов, будучи людьми пожилого возраста, могут иметь несколько системных заболеваний. К числу таких заболеваний бесспорно относится хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). ХОБЛ, являясь одной из центральных проблем пульмонологии, характеризу-

ется неуклонным прогрессирующим и нарастающими явлениями дыхательной недостаточности. Каскад нарушений, приводящих к дыхательной недостаточности, реализуется через развивающуюся при ХОБЛ бронхиальную обструкцию, в основе которой лежат воспаление и отек слизистой оболочки бронхов, скопление в их просвете густого вязкого секрета, сокращение гладких мышц бронхов (бронхоспазм), утрата эластической тяги легочной ткани, фиброз и ремоделирование бронхов [10, 12–14].

Мы предприняли попытку анализа литературных данных о воздействии ЛС, применяемых в лечении глаукомы, на респираторные функции пациента.

В большинстве случаев лечение больных глаукомой начинают с местной гипотензивной терапии. Цель медикаментозной терапии – сохранить зрительные функции и качество жизни путем снижения внутриглазного давления (ВГД) до уровня, который, как ожидается, может предотвратить дальнейшее глаукомное повреждение или максимально замедлить его прогрессирующее [7, 8].

Поскольку многие антиглаукомные ЛС в результате системной абсорбции воздействуют на симпатическую и парасимпатическую нервную систему пациента, они могут вызывать респираторные токсические эффекты [27, 36].

Исследования показывают, что частота побочных эффектов гипотензивных препаратов достаточно высока и недооценивается как офтальмологами, так и пациентами, которые могут не связывать ухудшение общего состояния с применением глазных капель и не сообщать врачу о тревожных симптомах [18, 30, 36]. Лечащему врачу следует учитывать, что побочные эффекты гипотензивных средств могут возникать сразу при назначении, но могут развиваться и гораздо позже в течение месяцев и даже лет после кумуляции определенного количества препарата. Это требует тщательного мониторинга даже тех больных, у которых изначально побочные эффекты не наблюдались [2, 16, 30].

В настоящее время существует 5 главных классов гипотензивных препаратов с различной эффективностью и побочными

действиями: парасимпатомиметики,  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы карбоангидразы,  $\alpha$ -агонисты и аналоги простагландинов. До введения  $\beta$ -адреноблокаторов в 1978 г. в клиническую практику только 3 класса препаратов были доступны для снижения ВГД. Среди них, местные миотики, эпинефрин и его аналоги, системные ингибиторы карбоангидразы имели значительные ограничения, в том числе из-за местных и системных побочных реакций [2, 55, 64].

Так, пилокарпин, при приемлемой эффективности, низкой стоимости и наибольшем опыте применения (с 1875 г.), требует частых инстилляций и вызывает выраженные местные и ряд системных эффектов. Учитывая влияние холиномиметиков на бронхиальную секрецию и гладкую мускулатуру бронхов, авторы публикаций имеют предостерегают относительно применения пилокарпина у пациентов с бронхолегочными заболеваниями из-за возможности развития отека легких и бронхоспазма [2, 4, 9, 21, 26, 53, 62, 79]. В наши дни миотики в лечении глаукомы используют скорее как исключение в экономически развитых странах, но по-прежнему широко назначают там, где у пациентов нет широкого доступа к современным гипотензивным средствам.

Системные ингибиторы карбоангидразы, история которых восходит к 1954 г., характеризуются значительным гипотензивным эффектом, но и многочисленными серьезными побочными действиями. По мнению E.R. Block и R.A. Rostand (1978), офтальмолог должен учитывать возможность осложнений у больных при сочетании ХОБЛ легких и глаукомы [19]. У пациентов с нарушением газообмена на фоне ХОБЛ физиологическая гипервентиляция, вызванная метаболическим ацидозом вследствие приема ацетазоламида, может привести к прогрессирующей дыхательной недостаточности. Сочетание дыхательного ацидоза при повышенном напряжении двуокиси углерода в плазме с метаболическим ацидозом может способствовать неконтролируемому падению рН плазмы крови с тяжелыми последствиями.

Местные ингибиторы карбоангидразы (дорзоламид, бринзоламид), появившиеся через 40 лет после ацетазоламида, существенно уступают по своему гипотензивному действию пероральным препаратам, однако дают значительно меньше системных эффектов [1]. До сих пор не установлена прямая связь между применением местных ингибиторов карбоангидразы и развитием тех или иных побочных реакций. В частности при анализе литературы мы не встретили сообщения о неблагоприятных явлениях терапии дорзоламидом или бринзоламидом у больных с бронхолегочными заболеваниями.

Системные ингибиторы карбоангидразы в наши дни в основном применяются короткими курсами для купирования острого приступа глаукомы и в составе комплексной терапии. Местные ингибиторы карбоангидразы, уступая по гипотензивной эффективности аналогам простагландинов, относятся в настоящее время к препаратам второго выбора и используются в качестве средств монотерапии при противопоказаниях к применению других средств, а также в комбинированной терапии [7, 9].

Внедрение в клиническую практику в конце 70-х годов прошлого века  $\beta$ -адренергических антагонистов ( $\beta$ -адреноблокаторов) открыло новую целую эру в медикаментозном лечении глаукомы. Обладая эффективностью при большинстве видов глаукомы и оказывая минимальные по сравнению с миотиками и аналогами адреналина глазными, а по сравнению с ацетазоламидом системные побочные действия,  $\beta$ -адреноблокаторы стали наиболее часто назначаемыми в большинстве стран гипотензивными препаратами. Вплоть до начала XXI века этот класс препаратов был краеугольным камнем местной гипотензивной терапии глаукомы. Появившиеся сравнительно недавно аналоги простагландинов, в значительной мере заменили  $\beta$ -адреноблокаторы в качестве средств первого выбора, но тимолол и его аналоги остаются распространенной альтернативой в качестве средств монотерапии и популярного выбора для дополнительной терапии. По данным В.Н. Алексеева (2007), в нашей стране  $\beta$ -адреноблокаторы получают более 60% пациентов [7, 16, 72]. Гипотензивная эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов, хотя и уступает таковой простагландинов, бесспорна и сегодня [70]. Однако энтузиазм относительно применения тимолола и его аналогов существенно снизился из-за потенциально негативных системных побочных действий. Длительное и повсеместное применение местных  $\beta$ -адреноблокаторов позволило выявить возможность многочисленных и иногда тяжелых

легочных, сердечных, метаболических осложнений, изначально считавшихся минимальными и маловероятными.

Механизм гипотензивного действия тимолола и его аналогов связан с блокадой  $\beta$ -адренорецепторов цилиарного тела, в результате чего уменьшается симпатическая стимуляция цилиарного тела и продукция водянистой влаги. Большинство  $\beta$ -адреноблокаторов являются антагонистами  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -рецепторов. Воздействие на эти 2 подтипа рецепторов, расположенных в сердечно-сосудистой и легочной ткани, представляет наибольший интерес с точки зрения безопасности применения препаратов.  $\beta_1$ -Рецепторы преимущественно находятся в сердце. Стимуляция  $\beta_1$ -рецепторов повышает частоту сердечных сокращений, сократимость миокарда и атриовентрикулярную проводимость.  $\beta_2$ -Рецепторы расположены в мышцах бронхов, кровеносных сосудах и матке. Стимуляция  $\beta_2$ -рецепторов вызывает расширение бронхов и сосудов.  $\beta$ -Адренергические антагонисты – конкурентные ингибиторы  $\beta$ -адренорецепторов – подразделяются на селективные или неселективные. Неселективные антагонисты ингибируют  $\beta_1$  и  $\beta_2$  рецепторы, в то время как селективные подавляют преимущественно только 1 подтип рецепторов. Эта избирательность относительна: при высоких концентрациях селективные  $\beta$ -адреноблокаторы подавляют другие  $\beta$ -рецепторы. В офтальмологии применяют  $\beta$ -адреноблокаторы неселективные, за исключением бетаксолола, преимущественно воздействующего на  $\beta_1$  рецепторы [4, 5].

Неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы снижают ВГД в среднем на 20–25% [7, 9]. Активность этих препаратов в снижении ВГД опосредована их действием на  $\beta_2$ -рецепторы. Бетаксолол, являясь селективным антагонистом для  $\beta_1$ -рецепторов, снижает ВГД на 15–20%. По мнению M.L. Vuori и соавт., бетаксолол может снижать ВГД благодаря достижению высокой концентрации в водянистой влаге и воздействию на  $\beta_2$  рецепторы [73–76].

В настоящее время накоплены обширные данные литературы по вопросу об эффективности и безопасности системных  $\beta$ -адреноблокаторов, необходимых для лечения кардиоваскулярной патологии у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ. Если у больных имеются признаки обратимой обструкции дыхательных путей,  $\beta$ -адреноблокаторы с высокой степенью вероятности будут давать эффекты бронхоконстрикции, повышать реактивность воздухоносных путей и, более того, содействовать развитию резистентности к действию агонистов  $\beta$ -рецепторов, т. е. препятствовать лечебному действию ингаляционных и пероральных симпатомиметиков. Несмотря на то что эти препараты имеют разную селективность по отношению к  $\beta_1$ -адренорецепторам, ни один из них не может расцениваться как абсолютно безопасный [6, 11].

Для изучения влияния селективных  $\beta$ -адреноблокаторов на дыхательную функцию пациентов с астмой и ХОБЛ S. Salpeter, T. Ormiston, E. Salpeter провели метаанализ, в который были включены данные рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных слепым методом с 1966 по 2000 г. [56]. Были проанализированы данные по однократному или более длительному применению кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов, их влияние на форсированную жизненную емкость за 1 с, симптоматику и необходимость использования ингаляционных короткодействующих агонистов  $\beta$ -рецепторов. Таким образом, анализу было подвергнуто 19 исследований, которые предусматривали однократный прием  $\beta$ -адреноблокаторов и 10 исследований, в которых указанную группу ЛС применяли длительно. Отмечено снижение объема форсированного выдоха за 1 с на 7,9%, однако наблюдали хороший ответ на прием бронхорасширяющих препаратов – более 13%. В результате метаанализа был сделан вывод, что кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, продемонстрировавшие эффективность в лечении ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, могут применяться у больных с легкой и умеренной степенью обратимой бронхообструкции. У больных этой группы кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы не приводят к заметному ухудшению вентиляционной функции в краткосрочной перспективе. Однако этот вывод не относится к пациентам с более тяжелым течением и с превалированием необратимого компонента бронхообструкции. Не оценивали также влияние препаратов на частоту и тяжесть обострений.

Большое внимание уделено в литературе анализу побочных эффектов и рекомендациям в отношении безопасности  $\beta$ -адреноблокаторов, применяемых в виде глазных капель для лечения глаукомы [2, 23, 65, 66, 71].

В клинические испытания, предшествовавшие одобрению тимолола, не включали пациентов с болезнями легких. В утвержденной Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) инструкции содержалось предостережение относительно применения тимолола в этой группе пациентов, но указанным мерам предосторожности не было уделено должное внимание. Только после широкого распространения препарата стали анализировать его легочные осложнения [42, 60]. За первые 8 лет применения тимолола в США 12 смертельных исходов было связано с респираторными побочными эффектами  $\beta$ -адреноблокаторов, причем более 50% этих пациентов имели в анамнезе легочные заболевания [44]. В 1983 г. D.S. Prince и N.H. Carliner сообщили о случае остановки дыхания через 30 мин после первой дозы 0,5% раствора тимолола у 67-летнего пациента со стабильной ХОБЛ [52]. Норвежские исследователи H.A. Nygaard, и G. Hovding (1997), анализируя данные о побочных эффектах местного применения  $\beta$ -адреноблокаторов, сообщили о четырех зарегистрированных с 1986 по 1995 г. случаях тяжелых респираторных осложнений, три из которых были со смертельным исходом [47].

В опубликованных работах сообщается о том, что местное применение неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с обструктивными заболеваниями легких может уменьшать объем форсированного выдоха и форсированную жизненную емкость, вызывать бронхоспазм и обострение процесса у ранее компенсированных пациентов. J. Avorn и соавт. (1993), исследовав большую группу пациентов, получающих терапию бронходилататорами, обнаружили, что тем из них, кто применял тимолол, в 47% случаев потребовалось дополнительное лечение бронхолитиками [15]. Хотя в большинстве случаев негативное воздействие неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов на легочные функции прекращается после отмены препаратов, этот эффект не всегда полностью обратим [34].

Поскольку побочное действие  $\beta$ -блокаторов на легочную систему связано с блокадой  $\beta_2$ -рецепторов, бетаксолол, являясь селективным  $\beta_1$ -блокатором, имеет лучший профиль респираторной безопасности. В маскированном перекрестном исследовании R.B. Schoene и соавт. (1984) бетаксолол в отличие от тимолола не вызывал уменьшения объема форсированного выдоха [59]. Как показало исследование, проведенное P. Diggouty и соавт. (1993) в группе асимптомных пожилых пациентов, легочная функция улучшалась, когда неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы меняли на бетаксолол [31]. В ряде исследований продемонстрировано успешное применение бетаксолола у пациентов с болезнями легких [48, 69, 78]. Однако есть и доказательства возникновения побочных респираторных эффектов, связанных с использованием селективных  $\beta$ -адреноблокаторов [17, 37, 45]. Таким образом, неблагоприятные реакции со стороны респираторной системы при применении бетаксолола встречаются значительно реже, но полностью не исключены, особенно у пожилых пациентов, так как этот препарат все же оказывает некоторое влияние на  $\beta_2$ -рецепторы [5, 57, 58].

Особую озабоченность вызывает назначение  $\beta$ -адреноблокаторов пожилым пациентам, которые часто имеют асимптомные или недиагностированные легочные заболевания. В ряде исследований показано, что бронхоспазм как побочное действие  $\beta$ -блокаторов может возникать у пожилых людей с латентно протекающей и недиагностированной обструкцией дыхательных путей. При этом ухудшение легочных функций может протекать бессимптомно, не быть связанным с назначением глазных капель и клинически проявляться только при присоединении тяжелых инфекционных осложнений (пневмоний) [20, 23–25, 28, 29, 31, 32, 54, 63].

В историческом когортном исследовании J.F. Kirwan и соавт. была определена частота обструкции дыхательных путей у пациентов, не имеющих в анамнезе легочные заболевания, на фоне лечения местными  $\beta$ -адреноблокаторами за период 1993–1997 гг. Как неселективные, так и селективные  $\beta$ -адреноблокаторы в исследованной когорте продемонстрировали повышенный риск обструкции дыхательных путей [43]. Авторы приведенных исследований приходят к выводу о том, что длительную терапию  $\beta$ -адреноблокаторами следует проводить с осторожностью у пожилых людей, и не только перед назначением, но и в процессе лечения  $\beta$ -адреноблокаторами, как неселективными, так и се-

лективными, необходим мониторинг артериального давления, электрокардиограммы и показателей спирометрии. Пациенты должны быть проинформированы о возможности респираторных осложнений, о целесообразности окклюзии слезных точек для уменьшения системного воздействия и об альтернативных методах лечения.

За последние годы произошел сдвиг в выборе медикаментозной терапии глаукомы. Производные простагландинов (биматопрост, латанопрост, травопрост, тафлопрост) заняли место  $\beta$ -адреноблокаторов в качестве препаратов первого выбора. В том, что этот класс препаратов в настоящее время стал «золотым стандартом» медикаментозного лечения глаукомы, сыграли роль не только эффективное снижение ВГД и удобный режим дозирования, но и отсутствие значимых системных побочных эффектов [3, 22, 40, 46, 67].

Наиболее вероятной причиной отсутствия системных побочных эффектов местно применяемых аналогов простагландинов является их самая низкая по сравнению со всеми другими гипотензивными препаратами концентрация и чрезвычайно быстрая биodeградация. Богатый набор ферментов вызывает быстрое разложение эндогенных простагландинов недалеко от места, где они продуцируются и высвобождаются, а в случае экзогенных простагландинов в виде глазных капель – недалеко от места применения [51].

Теоретически системное побочное действие аналогов простагландинов могло бы быть связано с их стимулирующим влиянием на гладкую мускулатуру, в том числе бронхов. Однако до сегодняшнего дня не были выявлены неблагоприятные эффекты простагландинов у больных с бронхообструктивными заболеваниями. Клинические исследования с хорошо организованным дизайном, оценкой данных функциональных исследований, включая спирометрию, продемонстрировали безопасность аналогов простагландинов для дыхательной функции [33, 38, 39, 41, 77]. Так, в плацебо-контролируемом перекрестном исследовании, проведенном J. Hedner и соавт. (1999) двойным слепым методом, назначение пациентам с астмой латанопроста не приводило к усилению клинической симптоматики, не влияло на эффективность и частоту применения ингаляторов и не уменьшало объем форсированного выдоха за 1-ю секунду [38].

В ряде исследований аналоги простагландинов не только продемонстрировали безопасность у пациентов с астмой, но и отсутствие других значимых системных побочных эффектов. Например, не были выявлены системные побочные эффекты при внутривенном введении здоровым добровольцам до 3 мг на 1 кг массы тела действующего вещества, что превышало в 200 раз концентрацию в плазме, достигаемую при местном применении глазных капель [50].

Таким образом, в лечении глаукомы у пациентов с ХОБЛ следует избегать назначения инстилляций как неселективных, так и селективных  $\beta$ -адреноблокаторов. Безопасной альтернативой в этой группе пациентов в качестве как первичного, так и дополнительного средства лечения должны рассматриваться аналоги простагландинов и местные ингибиторы карбоангидразы. При неэффективности последних в монотерапии или комбинированной терапии следует переходить к лазерным или хирургическим методам лечения. Кроме того, при назначении  $\beta$ -блокаторов для лечения глаукомы врачу-офтальмологу следует помнить о широком распространении латентно протекающей и недиагностированной обструкции дыхательных путей у пожилых пациентов, не имеющих в анамнезе легочные заболевания. Респираторные осложнения, в том числе тяжелые, могут возникать как сразу при назначении, так и после длительной кумуляции препарата, что требует обязательной оценки не только кардиоваскулярных, но и легочных функций до назначения  $\beta$ -адреноблокаторов и в процессе лечения ими.

Завершая настоящий обзор, следует сказать, что эффективное и безопасное лечение пациента с глаукомой возможно только при учете имеющихся у него отсутствующих соматических заболеваний, среди которых ХОБЛ занимает далеко не последнее место.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. Новые подходы к гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы // Consilium Medicum. – 2001. – Прил. – С. 3–9.

2. Егоров Е.А. Нежелательные явления гипотензивной терапии глаукомы. // Клин. офтальмол. – 2007. – Том 8, № 4. – С. 144–147.
3. Егоров Е.А., Егорова Т.Е., Оганезова Ж.Г. Российский клинический опыт по изучению эффективности и безопасности 0,004% раствора травопроста (Траватан) в лечении открытоугольной глаукомы // Клин. офтальмол. – 2005. – № 3. – С. 118–123.
4. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология. 3-е изд. – М., 2009.
5. Курышева Н.И. Бетаксолон в лечении глаукомы // Глаукома. – 2006. – № 2. – С. 73–76.
6. Марченков Я.В. Лечение артериальной гипертензии у больных с бронхиальной астмой и ХОБЛ // Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. – 2002. – № 2 (5). – С. 28–29.
7. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Щуко. – 2-е изд. – М., 2011.
8. Офтальмология: Клинические рекомендации / Под ред. Л.К. Моштовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. – 2-е изд. – М., 2009.
9. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. Е.А. Егорова. – М., 2011.
10. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации: Хроническая обструктивная болезнь легких. – М., 2007.
11. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы // Рус. мед. журн. — 2009. — Т. 16, № 2. — С. 58–64.
12. Чугаева И.И., Орлова Н.П. Бронхообструктивный синдром // Лечеб. дело. – 2008. – № 2. – С. 27–31.
13. Шмелев Е.И. Бронхиальная обструкция при болезнях органов дыхания и бронходилатирующие средства // Пульмонология. – 2006. – № 6. – С. 112–117.
14. Шмелев Е.И. Бронхообструктивный синдром – универсальное патологическое состояние в пульмонологии. // Атмосфера. Пульмонолог. аллергол. – 2006. – № 1. – С. 3–8.
15. Avorn J., Glynn R.J., Gurwitz J.H. et al. Adverse pulmonary effects of topical Beta blockers used in the treatment of glaucoma. // J. Glaucoma. – 1993. – Vol. 2, N 3. – P. 158–165.
16. Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas. – 8th Ed. Eds R.L. Stamper, M.F. Lieberman, M.V. Drake – St. Louis, 2009.
17. Berger W.E. Betaxolol in patients with glaucoma and asthma // Am. J. Ophthalmol. – 1987. – Vol. 103. – P. 600–601.
18. Bhatt R., Whittaker K.W., Appaswamy S et al. Prospective survey of adverse reactions to topical antiglaucoma medications in a hospital population // Eye. – 2005. – Vol. 19, N 4. – P. 392–395.
19. Block E.R., Rostand R.A. Carbonic anhydrase inhibition in glaucoma: hazard or benefit for the chronic lunger? // Surv. Ophthalmol. – 1978. – Vol. 23, N 3. – P. 169–172.
20. Bodner C., Ross S., Douglas G. et al. The prevalence of adult onset wheeze: longitudinal study // Br. Med. J. – 1997. – Vol. 314, N 7083. – P. 792–793.
21. Böhm E., Fabel H. Changes in lung function following administration of eyedrops containing timolol, metipranolol, pindolol and pilocarpine in healthy probands and patients with mild bronchial asthma // Klin. Wschr. – 1987. – Vol. 65, N 19. – P. 920–924.
22. Camras C.B. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: a six-month masked, multicenter trial in the United States. The United States Latanoprost Study Group // Ophthalmology. – 1996. – Vol. 103. – P. 138–147.
23. Charan N.B., Lakshminarayan S. Pulmonary effects of topical timolol. // Arch. Intern. Med. – 1980. – Vol. 140, N 6. – P. 843–844.
24. Connolly M.J. Obstructive airways disease: a hidden disability in the aged // Age and Ageing. – 1996. – Vol. 25, N 4. – P. 265–267.
25. Connolly M.J., Crowley J.J., Charan N.B. et al. Reduced subjective awareness of bronchoconstriction provoked by methacholine in elderly asthmatic and normal subjects as measured on a simple awareness scale. // Thorax. – 1992. – Vol. 47, N 6. – P. 410–413.
26. Curti P.C., Renovanz H.D. The effect of unintentional overdoses of pilocarpine on pulmonary surfactant in mice. // Klin. Monatsbl. Augenheilk. – 1981. – Bd 179. – S. 113–115.
27. Detry-Morel M. Side effects of glaucoma medications // Bull. Soc. Belge Ophthalmol. – 2006. – Vol. 299. – P. 27–40.
28. Diggory P., Cassels-Brown A., Fernandez C. Topical beta-blockade with intrinsic sympathomimetic activity offers no advantage for the respiratory and cardiovascular function of elderly people // Age and Ageing. – 1996. – Vol. 25, N 6. – P. 424–428.
29. Diggory P., Cassels-Brown A., Vail A. et al. Avoiding unsuspected respiratory side-effects of topical timolol with cardioselective or sympathomimetic agents // Lancet. – 1995. – Vol. 345. – P. 1604–1606.
30. Diggory P., Franks W. Glaucoma: systemic side effects of topical medical therapy – a common and under recognized problem // J. Roy. Soc. Med. – 1994. – Vol. 87, N 10. – P. 575–576.
31. Diggory P., Heyworth P., Chau G. et al. Improved lung function tests on changing from topical timolol: non-selective beta-blockade impairs lung function tests in elderly patients // Eye. – 1993. – Vol. 7, N 5. – P. 661–663.
32. Diggory P., Heyworth P., Chau G. et al. Undiscovered bronchospasm in association with topical timolol – a common problem in elderly people: can we easily identify those affected and do cardioselective agents lead to improvement? // Age and Ageing. – 1994. – Vol. 23. – P. 17–21.
33. Erkin E.F., Çelik P., Kayıkçıoğlu O. et al. Effects of latanoprost and betaxolol on cardiovascular and respiratory status of newly diagnosed glaucoma patients // Ophthalmologica. – 2006. – Vol. 220, N 5. – P. 332–337.
34. Gandolfi S.A., Chetta A., Cimino L. et al. Bronchial reactivity in healthy individuals undergoing long-term topical treatment with beta-blockers. // Arch Ophthalmol. – 2005. – Vol. 123, N 1. – P. 35–38.
35. Gerber S.L., Cantor L.B. Systemic side effects & interactions of glaucoma medications // Clinical Guide to Glaucoma Management Eds E.J. Higginbotham, D.A. Lee. – London, 2004. – P. 123–145.
36. Han J.A., Frishman W.H., Wu Sun S. et al. Cardiovascular and respiratory considerations with pharmacotherapy of glaucoma and ocular hypertension // Cardiol. Rev. – 2008. – Vol. 16, N 2. – P. 95–108.
37. Harris L.S., Greinstein S.H., Bloom A.F. Respiratory difficulties with betaxolol // Am. J. Ophthalmol. – 1986. – Vol. 102. – P. 274–275.
38. Hedner J., Everts B., Möller C.S. Latanoprost and respiratory function in asthmatic patients: randomized, double-masked, placebo-controlled crossover evaluation // Arch. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 117, N 10. – P. 1305–1309.
39. Hedner J., Svedmyr N., Lunde H., Mandahl A. The lack of respiratory effects of the ocular hypotensive drug latanoprost in patients with moderate-steroid treated asthma // Surv. Ophthalmol. – 1997. – Vol. 41, Suppl. 2. – P. 111–115.
40. Higginbotham E.J., Schuman J.S., Goldberg I. et al. One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension // Arch. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 120. – P. 1286–1293.
41. Inan U.U., Ermis S.S., Orman A. et al. The comparative cardiovascular, pulmonary, ocular blood flow, and ocular hypotensive effects of topical travoprost, bimatoprost, brimonidine, and betaxolol // J. Ocul. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 20, N 4. – P. 293–310.
42. Jones F.L., Ekberg N.L. Exacerbation of asthma by timolol // N. Engl. J. Med. – 1979. – Vol. 301, N 5. – P. 270.
43. Kirwan J.F., Nightingale J.A., Bunce C., Wormald R. Do selective topical beta antagonists for glaucoma have respiratory side effects? // Br. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88, N 2. – P. 196–198.
44. Nelson W.L., Fraunfelder F.T., Sills J.M. et al. Adverse respiratory and cardio-vascular events attributed to timolol ophthalmic solution, 1978–1985 // Am. J. Ophthalmol. – 1986. – Vol. 102, N 5. – P. 606–611.
45. Nelson W.L., Kuritsky J.N. Early postmarketing surveillance of betaxolol hydrochloride, September 1985 - September 1986 // Am. J. Ophthalmol. – 1987. – Vol. 103. – P. 592.
46. Netland P.A., Landry T., Sullivan E.K. et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glau-

- coma or ocular hypertension // *Am. J. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 132. – P. 472–484.
47. Nygaard H.A., Hovding G. Adverse effects of local use of beta-blockers in glaucoma. A literature review and a survey of reports to the adverse drug reaction authority 1986-95 // *Tidsskr. Norske Laegeforen.* – 1997. – Vol. 117, N 14. – P. 2019–2021.
  48. Ofner S., Smith T.J. Betaxolol in chronic obstructive pulmonary disease // *J. Ocul. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 3. – P. 171–176.
  49. Passo M.S., Palmer E.A., Van Buskirk E.M. Plasma timolol in glaucoma patients // *Ophthalmology.* – 1984. – Vol. 91, N 11. – P. 1361–1363.
  50. Physician's Desk Reference for Ophthalmology. – 28th Ed. – Montvale, N. J., 1999.
  51. Pfeiffer N., Wahl J. Pros and cons of ocular hypotensive lipids 2004 // *Glaucoma Therapy Current Issues and Controversies /* Eds T., Shaarawy and J. Flammer. – London, 2004. – P. 116.
  52. Prince D.S., Carliner N.H. Respiratory arrest following first dose of timolol ophthalmic solution // *Chest.* – 1983. – Vol. 84. – P. 640–641.
  53. Rengstorff R., Royston M. Miotic drugs: a review of ocular, visual, and systemic complications // *Am. J. Optom. Physiol. Opt.* – 1976. – Vol. 53, N 2. – P. 70–80.
  54. Renwick D.S., Connolly M.J. Prevalence and treatment of chronic airways obstruction in adults over the age of 45 // *Thorax.* – 1996. – Vol. 51, N 2. – P. 164–168.
  55. Rockwood J.E. Medical management of glaucoma // *Clinical Guide to Glaucoma Management* Eds E.J. Higginbotham, D.A. Lee. – London, 2004. – P. 107–122.
  56. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardioselective beta-blocker use in patients with reversible airway disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2001. – Vol. 2. – CD002992.
  57. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease. a meta-analysis. // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 137, N 9. – P. 715–725.
  58. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. a meta-analysis. // *Respir. Med.* – 2003. – Vol. 97, N 10. – P. 1094–1101.
  59. Schoene R.B., Abuan T., Ward R.L., Beasley C.H. Effects of topical betaxolol, timolol, and placebo on pulmonary function in asthmatic bronchitis // *Am. J. Ophthalmol.* – 1984. – Vol. 97. – P. 86–92.
  60. Schoene R.B., Martin T.R., Charan N.B., French C.L. Timolol-induced bronchospasm in asthmatic bronchitis // *J. A. M. A.* – 1981. – Vol. 245. – P. 1460–1461.
  61. Shell J.W. Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs. // *Surv. Ophthalmol.* – 1982. – Vol. 26. – P. 207–218.
  62. Shields M.B. Cholinergic agents // *Shields' Textbook of Glaucoma.* – Philadelphia, 2005. – P. 501–508.
  63. Snape J.P., Waldock A. Spirometry for patients prescribed topical beta-blockers // *Nurs. Stand.* – 2000. – Vol. 15, N 4. – P. 35–38.
  64. Stamper R.L., Wigginton S.A., Higginbotham E.J. Primary drug treatment for glaucoma: beta-blockers versus other medications. // *Surv. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 47, N 1. – P. 63–73.
  65. Stewart W.C., Garrison P.M. b-Blocker-induced complications and the patient with glaucoma. Newer treatments to help reduce systemic adverse events // *Arch. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 158, N 3. – P. 221–226.
  66. Taniguchi T., Kitazawa Y. The potential systemic effect of topically applied betablockers in glaucoma therapy // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 8 N 2. – P. 55–58.
  67. Terminology and Guidelines for glaucoma. 3rd Ed. – European Glaucoma Society, 2008.
  68. Valuck R.J., Perlman J.I., Anderson C., Wortman G.I. 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. // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2001. – Vol. 10, N 6. – P. 511–516.
  69. Van Buskirk E.M., Weinreb R.N., Berry D.P. et al. Betaxolol in patients with glaucoma and asthma // *Am. J. Ophthalmol.* – 1986. – Vol. 101. – P. 531–534.
  70. Van der Valk R., Webers C.A., Schouten J.S. et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Ophthalmology.* – 2005. – Vol. 112, N 7. – P. 1177–1185.
  71. Vonwil A., Landolt M., Flammer J., Bachofen H. Bronchoconstrictive side effects of timolol eye drops in patients with obstructive lung disease // *Schweiz. Med. Wschr.* – 1981. – Bd 111, N 19. – S. 665–669.
  72. Vorwerk C., Thelen U., Buchholz P., Kimmich F. Treatment of glaucoma patients with insufficient intraocular pressure control: a survey of German ophthalmologists in private practice // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2008. – Vol. 24, N 5. – P. 1295–1301.
  73. Vuori M.L., Ali-Melkkila T. The effect of betaxolol and timolol on postoperative intraocular pressure. // *Acta Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 71, N 4. – P. 458–462.
  74. Vuori M.L., Ali-Melkkila T., Kaila T. et al. Beta 1-and beta 2-antagonist activity of topically applied betaxolol and timolol in the systemic circulation // *Acta Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 71, N 5. – P. 682–685.
  75. Vuori M.L., Ali-Melkkila T., Kaila T. et al. Plasma and aqueous humour concentrations and systemic effects of topical betaxolol and timolol in man // *Acta Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 71, N 2. – P. 201–206.
  76. Vuori M.L., Kaila T., Iisalo E., Saari K.M. Concentrations and antagonist activity of topically applied betaxolol in aqueous humour // *Acta Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 71, N 5. – P. 677–681.
  77. Waldock A., Snape J., Graham C.M. Effects of glaucoma medications on the cardiorespiratory and intraocular pressure status of newly diagnosed glaucoma patients // *Br. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 84. – P. 710–713.
  78. Weinreb R.N., Van Buskirk E.M., Cherniack R., Drake M.M. Long-term betaxolol therapy in glaucoma patients with pulmonary disease // *Am. J. Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 106. – P. 162–167.
  79. Zimmerman T.J., Wheeler T.M. Miotics: side effects and ways to avoid them // *Ophthalmology.* – 1982. – Vol. 89, N 1. – P. 76–80.

Поступила 17.02.12

**Сведения об авторах:** Алексеев И.Б., д-р мед. наук, проф. каф. офтальмологии Российской медицинской академии последиplomного образования; Штейнер И.И., аспирант каф. офтальмологии Российской медицинской академии последиplomного образования.

**Для контактов:** Алексеев Игорь Борисович, Москва, Мамонковский пер., д. 7. Телефон/факс 699-07-01.