

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 617

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

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМЫ У БЕРЕМЕННЫХ

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, РФ

Одним из важных и до конца не изученных вопросов офтальмологии является диагностика и лечение первичной и вторичной глаукомы у женщин во время беременности и в послеродовом периоде. В современном мире все больше женщин рожают детей в зрелом возрасте, когда беременность может быть связана с повышенным риском развития и прогрессирования глаукомы. Сочетание глаукомы и беременности - редкая клиническая ситуация и еще реже глаукома выявляется именно в период беременности. В детородном возрасте у женщин превалирует детская и юношеская форма глаукомы, а также может быть вторичная, как осложнение других глазных и системных заболеваний. Физиологическое снижение внутриглазного давления у беременных женщин может маскировать наличие глаукомы, не диагностированной до беременности. Лечение глаукомы у женщин во время беременности до сих пор остается нерешенной проблемой из-за опасений токсического воздействия, тератогенности и побочных эффектов препаратов на плод, а также на течение самой беременности. Изучение лекарственного воздействия на течение беременности является сложной задачей, поскольку отсутствует достаточное количество клинических случаев вследствие небольшого числа таких пациенток. Исследования гипотензивных препаратов у беременных животных не могут являться абсолютным подтверждением безопасности их применения у человека. Поэтому женщина должна быть предупреждена о необходимости планирования беременности и своевременного обсуждения ее ведения с врачом. В обзоре обсуждаются диагностические методы исследования, возможности консервативного, лазерного и хирургического лечения глаукомы у беременных женщин.

Ключевые слова: глаукома у беременных; антиглаукомные препараты; лазерное и хирургическое лечение глаукомы.

Для цитирования: Киселева О.А., Якубова Л.В., Косакян С.М., Василенкова Л.В. Особенности диагностики и лечения глаукомы у беременных. Обзор литературы. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2018; 13(3): 135-142. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-3-135-142>

Для корреспонденции: Якубова Лия Вагизовна, старший научный сотрудник отдела глаукомы ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России. E-mail: yakubova@yandex.ru

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

THE FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GLAUCOMA DURING PREGNANCY

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases Russian Ministry of Health,
105062, Moscow, Russian Federation

One of the important and completely unresolved issues of ophthalmology is the diagnosis and treatment of primary and secondary glaucoma in women during pregnancy and in the postpartum period. In the modern world more women give birth in adulthood, when pregnancy can be associated with an increased risk of the development and progression of glaucoma. The combination of glaucoma and pregnancy is a rare clinical situation and even less often glaucoma is detected during pregnancy. In childbearing age, the children's and youthful form of glaucoma prevails among women, and may also be secondary, as a complication of other eye and systemic diseases. The IOP-reducing effect of pregnancy can mask glaucoma, that not diagnosed before it. The treatment of glaucoma of women during the pregnancy is still an unresolved problem due to fears of toxic effects, teratogenicity and side effects of drugs on the fetus, as well as on the course of the pregnancy itself. The study of the medicinal influence on the course of pregnancy is a difficult object, because there are not enough clinical cases due to a small number of patients. Influence of antihypertensive drugs in pregnant animals can not be an absolute confirmation of the safety of their use in humans. Therefore, a woman should

be warned about the need for pregnancy planning and timely discussion of her management with a doctor. The review discusses diagnostic methods, the possibility of conservative, laser and surgical treatment of glaucoma during pregnancy in women.

Keywords: *glaucoma during pregnancy; antiglaucoma medication; laser and surgical treatment of glaucoma.*

For citation: Kiseleva O.A., Yakubova L.V., Kosakyan S.M., Vasilenkova L.V. The Features of Diagnosis and Treatment of Glaucoma during Pregnancy. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya (Russian pediatric ophthalmology)*. 2018; 13(3): 135-142. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-3-135-142>

For correspondence: Liya V. Yakubova, senior research scientist for the Department of Glaucoma The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, 105062, Russian Federation. E-mail: yakubova@yandex.ru.

Contribution: Kiseleva O.A. – 25%; Yakubova L.V. – 25%; Kosakyan S.M. – 25%; Vasilenkova L.V. – 25%.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements: The study had no sponsorship.

Received 23 April 2018

Accepted 12 October 2018

Одним из важных и до конца не изученных вопросов офтальмологии является диагностика и лечение первичной и вторичной глаукомы у женщин во время беременности и в послеродовом периоде. В современном мире все больше женщин рожают детей в зрелом возрасте, когда беременность может быть связана с повышенным риском развития и прогрессирования глаукомы. В период беременности будущая мать и плод составляют единую нераздельно функционирующую систему. Поэтому так важно, чтобы при лечении будущей матери соблюдалось условие защиты еще нерожденного ребенка.

Оценить точный вклад лекарственных средств в развитие врожденной патологии сложно, прежде всего, из-за невозможности проведения рандомизированных исследований и отсутствия достоверных сведений о применении лекарственных средств беременными. Предположительно, они являются причиной 1–3 % врожденных аномалий. Нарушения внутриутробного развития вследствие влияния лекарственных препаратов могут вызывать гибель эмбрионов (эмбриотоксический эффект), возникновение разнообразных аномалий развития (тератогенный эффект) и замедление развития (пренатальная дистрофия) [1].

Эпидемиология

Детородный возраст у женщин распространяется от второй до пятой декады жизни. В последние годы новые прогрессивные репродуктивные технологии существенно увеличили этот период.

Данные о распространенности глаукомы среди беременных женщин в настоящее время отсутствуют. Сочетание глаукомы и беременности – редкая клиническая ситуация и еще реже глаукома выявляется именно в период беременности. К проявлениям глаукомы ошибочно относят такие состояния, как офтальмогипертензия, сужение поля зрения, оптическая нейропатия неглаукомного происхождения. В литературе нет описания случаев, когда глаукома была бы индуцирована беременностью.

В детородном возрасте у женщин превалирует детская и юношеская форма глаукомы [2]. Кроме того, глаукома в этом возрасте может быть вторичной, как осложнение других глазных и системных заболеваний, а также может быть связана с анатомическими особенностями строения переднего отрезка глаза. Вторичная глаукома может развиваться также на фоне длительного применения стероидов при лечении воспалительных заболеваний глаз, после операции или травмы и т.д. Описан один случай острого приступа глаукомы во время беременности на фоне стресса [3].

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) положительно коррелирует с возрастом и поэтому нечасто встречается в сочетании с беременностью. По данным проведенных исследований глаукома среди пациентов в возрасте до 40 лет встречается в 2–3% случаев, среди которых ПОУГ составляет около 25% [4, 5]. При этом нужно отметить, что ПОУГ у молодых женщин нередко выявляется в продвинутых стадиях, когда имеется необходимость в более активной тактике лечения, что приходится учитывать при сочетании с беременностью.

Изменения ВГД во время беременности

В организме беременной женщины происходит целый ряд физиологических изменений, обусловленных прежде всего изменением гормонального фона [6], что приводит в большинстве случаев к снижению уровня ВГД. Этому способствует постепенное увеличение выработки прогестерона, релаксина и гонадотропина во время беременности [7]. При этом повышение уровня релаксина приводит к улучшению оттока [6], а бета-субъединица человеческого хорионического гонадотропина – к уменьшению секреции ВГЖ [8].

Наиболее значительное снижение офтальмотонуса происходит у женщин во втором и третьем триместре беременности [6, 9, 10–12]. При сравнении с небеременными женщинами аналогичного возраста ВГД у беременных было на 13–18%

ниже, но в группе беременных с артериальной гипертензией – в меньшей степени [9]. При этом сниженный во время беременности уровень офтальмотонуса сохраняется в течение нескольких месяцев и после родов [13]. Снижение ВГД у беременных женщин объясняют снижением давления в эписклеральных венах и усилением оттока внутриглазной жидкости по сравнению с родовыми показателями [14].

Таким образом, беременность может положительно влиять на течение глаукомы [6, 10]. Женщины с глаукомой во время беременности могут не нуждаться в местной гипотензивной терапии или уменьшении количества препаратов, если уровень офтальмотонуса при этом не повышается. Физиологическое снижение ВГД у беременных женщин может маскировать наличие глаукомы, не диагностированной до беременности. Учитывая то, что после родов ВГД возвращается к исходным значениям, женщинам с подозрением на глаукому необходимо контролировать ВГД и в послеродовом периоде.

Особенности диагностики глаукомы у беременных

Диагностика глаукомы у беременных не имеет отличий от других групп пациентов. При вторичной форме глаукомы важным является определение основного заболевания. Исследование поля зрения у беременных с глаукомой проводится в общепринятые интервалы наблюдения, поскольку, прогрессирование глаукомы во время беременности происходит редко [11, 12]. Особый интерес представляет возможность появления атипичных изменений полей зрения у беременных женщин без глаукомы, таких как битемпоральные или концентрические сужения [15, 16]. Эти изменения не сопровождаются жалобами и обычно проходят после родов [10]. Причиной атипичных изменений полей зрения у беременных женщин без глаукомы считают увеличение гипофиза, который оказывает давление на расположенную над ним хиазму зрительных нервов [10], однако есть и противоположное мнение. [16].

Особенности лечения глаукомы у беременных

Изучение лекарственного воздействия на течение беременности и развитие плода при глаукоме является достаточно сложной задачей, поскольку отсутствует достаточное количество клинических случаев вследствие небольшого числа таких пациентов [17]. Исследования гипотензивных препаратов у беременных животных не могут являться абсолютным подтверждением безопасности их применения у человека [18]. Отсутствие побочных эффектов от использования препаратов у животных не позволяет с уверенностью оценить риск

их воздействия у людей, о чем необходимо предупредить пациенток, получающих гипотензивное лечение.

Глазные капли абсорбируются через носослезный канал и слизистую носа и могут оказывать системное воздействие, оценить степень которого сложно, поэтому офтальмолог и пациент в каждом случае должны индивидуально подходить к вопросу о риске и преимуществах назначения того или иного препарата [19].

При медикаментозной терапии глаукомы необходимо назначать антиглаукомные капли в максимально низких дозировках. При этом следует учитывать данные специального комитета FDA (Food and Drug Administration), который располагает информацией о возможном влиянии лекарственных препаратов на организм человека и регламентирует их применение, в том числе и при беременности (см. таблицу).

Применение аналогов простагландинов у беременных

Эндогенные аналоги простагландинов играют важную роль в репродуктивном цикле у человека, включая нормальные и патологические состояния, но механизмы воздействия до конца не изучены. При беременности простагландины E2 и F2a содержатся в амниотической жидкости. Равномерное соотношение концентрации этих двух типов простагландинов сдерживает сокращение матки, предотвращая угрозу выкидыша на ранних сроках и гипоксию у плода во время всего периода беременности. Повышение уровня PGF_{2α} вызывает сокращение матки [20], а также может вызывать вазоконстрикцию в фетоплацентарной сосудистой системе [21, 22]. У здоровых женщин накануне родов простагландины накапливаются в амниотической жидкости, сохраняясь в течение 6 часов. Их концентрация увеличивается до десяти раз. Такое большое количество ПГ способствует хорошей родовой деятельности и быстрому раскрытию шейки матки в родах [23]. В связи с этим, офтальмологическое применение аналогов простагландинов у беременных с глаукомой вызывает много вопросов. Латанопрол, аналог PGF_{2α}, имеет эмбриотоксический эффект у животных при использовании в дозировке в 15-80 раз превышающую лечебную [Product Information. Xalatan. Pharmacia & Upjohn, 1999. Kalamazoo, MI], у мышей вызывает пороки развития [24], однако не оказывает тератогенного эффекта у кроликов и хомяков [25, 26].

Использование капель латанопрола у 10 женщин с глаукомой в период беременности не выявило отрицательного воздействия на беременность и плод, у одной женщины был отмечен спонтанный выкидыш [27]. Поскольку биологически активная форма латанопрола быстро выводится из плазмы человеческого организма, возможно этот препара-

Воздействие гипотензивных капель на период беременности и лактации

Лекарство	Воздействие на плаценту	Проникновение через плаценту	Выделение в грудном молоке	Категория риска FDA
Тимолол	Неизвестно ¹	Да	Да ²	C ³
Левобунолол	Неизвестно ¹	Да	Неизвестно	C
Картеолол	Неизвестно ¹	Да ⁴	Да ⁴	C
Метипранолол	Неизвестно ¹	Неизвестно	Неизвестно	C
Бетаксолол	Неизвестно ¹	Да	Да	C
Пилокарпин	Неизвестно ¹	Неизвестно	Неизвестно	C
Карбахол	Неизвестно ⁵	Неизвестно	Неизвестно	C
Эпинефрин	Да ⁴	Да	Неизвестно	C
Дипивифрин	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	B ⁶
Апроклонидин	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	C
Бримонидин	Неизвестно	Да ⁴	Да ⁴	B
Дорзоламид	Неизвестно	Неизвестно	Да ⁴	C
Бринзоламид	Неизвестно	Неизвестно	Да ⁴	C
Ацетазоламид	Неизвестно	Неизвестно	Да ²	C
Метазоламид	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	C
Простагландин F2α	Да	Неизвестно	Неизвестно	C
Маннитол	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	C
Глицерин	Неизвестно	Да	Неизвестно	C
Фторурацил	Неизвестно ⁷	Неизвестно ⁷	Неизвестно	D ⁸
Митомидин	Неизвестно ⁷	Неизвестно ⁷	Неизвестно	D

Примечание. 1 – Бета-рецепторы есть в плацентарной ткани. Данных по изучению нет.

2 – Комитетом по лекарствам Американской академии педиатров классифицировано как материнское лекарство, обычно совместимое с грудным вскармливанием.

3 – Категория C: либо (а) исследования на животных выявили неблагоприятное воздействие на плод (тератогенные, эмбриоцидные, или другие), и нет никаких достоверных исследований у женщин; либо (б) исследования у женщин и животных недоступны.

4 – Исследовано только на животных.

5 – Обусловлено теоретически наличием холинергической активности в плацентарной ткани. Данных по изучению нет.

6 – Категория B: либо (а) исследования репродукции животных не продемонстрировали риск развития плода, но нет контролируемых исследований у беременных женщин; либо (б) исследования репродукции животных показали отрицательный эффект (другой, чем снижение рождаемости) в первом триместре (без доказательств риска в более поздних триместрах), который не был подтвержден в контролируемых исследованиях у женщин.

7 – Тератогенный эффект у животных установлен. Системное применение во время беременности противопоказано.

8 – Категория D: существует положительное доказательство риска развития плода человека.

рат оказывает минимальные побочные эффекты [Product Information. Xalatan. Pharmacia & Upjohn, 1999. Kalamazoo, MI]. Однако в настоящее время простагландины E2 и F2α применяются в акушерско-гинекологической практике с целью прерывания беременности в поздние сроки. В связи с этим, рекомендуется избегать их назначения во время беременности.

Применение бета-блокаторов у беременных

Общеизвестные побочные эффекты бета-блокаторов на сердце и легкие не исключены и во время беременности и грудного вскармливания [28, 29]. Конечно, проявление побочных эффектов зависит от дозы препарата.

Наличие бета-адренорецепторов в плаценте человека установлено уже на ранних сроках беременности [30, 31]. Известно также, что некоторые бета-блокаторы проникают у человека через плаценту [32]. У животных введение тимолола за-

медляет тахикардию плода при гипоксии [33]. Поскольку системное применение атенолола в первом триместре беременности может приводить к задержке роста плода у человека [34], существует вероятность подобного воздействия и при использовании других препаратов этой группы [28].

Однако у человека воздействие глазных форм бета-блокаторов на беременность и плод не изучено, несмотря на широкое распространение этих препаратов. Есть сообщения, что бета-блокаторы относительно безопасны во время беременности [12, 35, 36], но должны быть отменены во время грудного вскармливания [10, 37]. Общее применение бета-блокаторов опасно для беременных и новорожденных в близкие к родам сроки [38, 39], так как возможно развитие брадикардии и апноэ у новорожденных в течение 24-48 часов после родов. Глазные формы тимолола и бетоксалола выделяются в грудное молоко [37], и также могут приводить к серьезным побочным эффектам вплоть до

летального исхода у младенцев вследствие апноэ [40, 41]. Несмотря на указанные данные, FDA рекомендует тимолол как препарат, совместимый с грудным вскармливанием [42].

Применение парасимпатомиметиков у беременных

Парасимпатомиметики в виде глазных капель не оказывают тератогенного воздействия на человеческий плод, но при этом их широкое применение во время беременности не рекомендуется. Особую осторожность следует соблюдать при применении парасимпатомиметиков у беременных женщин с миастенией в анамнезе, поскольку у них могут развиваться мышечная слабость и симптомы менингита [43]. Известно, что плацента обладает холинергической активностью [44]. С функциональной активностью холинергических рецепторов может быть связано высвобождение простагландинов, регулирующих кровотоки плаценты [45]. Точные механизмы воздействия холинергических рецепторов на функции плаценты и гормональный фон неизвестны. Исследования на животных показали, что карбохол и пилокарпин вызывают нарушение развития у эмбриона, но у человека тератогенного эффекта не выявлено [46]. В отдельных клинических случаях показана безопасность применения пилокарпина во время беременности и в период лактации [46, 47], но воздействие на плаценту и плод остаются неизученными.

Применение симпатомиметиков у беременных

Применение симпатомиметиков в период беременности допускается. Однако опубликованные экспериментальные данные немногочисленны. Применение эpineфрина в первом триместре не выявило отрицательных эффектов у животных [48], но так как эpineфрин выделяется также эндогенно, сложно выявить и разделить воздействие лекарственного и эндогенного эpineфрина. Известно, что эpineфрин во время беременности может снижать перфузию матки. Так, в эксперименте на животных под воздействием эpineфрина кровотоки матки снижались на 34% [49]. У дипивефрина подобных отрицательных эффектов в эксперименте на животных не выявлено, но безопасность его применения у человека не изучена. Применять эpineфрин и дипивефрин при грудном вскармливании нужно с осторожностью, поскольку нет данных об их проникновении в грудное молоко.

Эксперименты с альфа2-адреномиметиком бримонидином на животных не показали вредных воздействий, однако известно, что он проходит через плаценту и в грудное молоко [Product Information. Alphagan. Allergan 1999 Irvine CA.]. Альфа-адренергические рецепторы в плаценте не были обнаружены [50], но роль системных адреномиметиков

в регуляции секреции «молочного» гормона пролактина гипофизом очевидна [51]. Однако воздействие капельной формы бримонидина на уровень пролактина у животных и человека остается неизвестным.

Учитывая отсутствие данных воздействия альфа2-адренорецепторов на человека, рекомендовано с осторожностью применять эти препараты у беременных.

Применение ингибиторов карбоангидразы (ИКА) у беременных

Пероральные формы ИКА противопоказаны в период беременности и грудного вскармливания. Ацетозоламид и метазоламид имеют подтвержденный тератогенный эффект у животных [52, 53]. Но при этом ретроспективный анализ данных не показал повышенного риска для плода у человека [54]. Использование ацетозоламида в первом триместре беременности также не вызывало побочных эффектов у животных [54, 55]. Однако описаны случаи неонатальной дегидратации, метаболических нарушений, внутричерепной гипертензии у плода при применении ацетозоламида во время беременности и грудного вскармливания, поскольку препарат выделяется в грудное молоко [56, 57]. Но при этом FDA относит ацетозоламид к лекарствам, совместимым с грудным вскармливанием [42]. Глазные формы ИКА изучены еще меньше. Бринзоламид в эксперименте на крысах выделяется в молоко, однако у людей данные отсутствуют [Product Information. Azopt. Alcon Laboratories, 1999. Fort Worth, TX.]. В эксперименте при применении дорзоламида в более высоких дозах, чем лечебные, выявлены пороки развития [Product Information. Trusopt. Merck, 1999. West Point, PA.]. Учитывая тот факт, что не всегда экспериментальные данные на животных применимы к людям, а также отсутствие данных об отрицательном воздействии ИКА у женщин во время беременности и грудного вскармливания, можно с осторожностью рекомендовать препараты этой группы во втором и третьем триместре беременности с отменой после родов или с рекомендацией перейти на искусственное вскармливание.

Применение гиперосмотических средств у беременных

Гиперосмотические препараты (маннитол, глицерин) при лечении глаукомы используются нечасто, по этой же причине данных о побочных эффектах применения у беременных женщин этих препаратов нет.

В эксперименте на животных при введении гиперосмотиков в амниотическую мембрану, происходит выкидыш [58]. У крыс при внутривенном введении зафиксированы геморрагии у плода, но пороки развития не выявлены [59].

Данных за побочные проявления при пероральном применении глицерола у человека отсутствуют, однако известно, что он в небольшом количестве проходит через плаценту [60]. В связи с этим, гиперосмотические препараты относительно противопоказаны при беременности.

Лазерное и хирургическое лечение глаукомы у беременных

Ввиду потенциального риска применения гипотензивных лекарственных средств у беременных, может возникнуть необходимость выбора медикаментозных методов лечения. Лазерное лечение (лазерная трабекулопластика, иридотомия) по показаниям может быть хорошей альтернативой медикаментозному лечению. Лазерная трабекулопластика у беременных проводится только при ПОУГ. Хирургическое лечение глаукомы рекомендуется проводить заблаговременно до планирования беременности, особенно в тех случаях, когда имеется далекозашедшая стадия болезни, и есть угроза потери зрительных функций [61, 62]. Хирургическое лечение во время беременности проводится в крайнем случае, учитывая высокий риск для матери и ребенка. Это касается и применения анестезиологического пособия, и применения антиметаболитов, и послеоперационных осложнений, требующих дополнительного лечения. Применение антиметаболитов во время беременности недопустимо, ввиду возможности тератогенного воздействия на плод [2].

Заключение

Беременность в возрасте после 35 лет становится все более распространенной в нашем обществе. Чем старше женщина, тем выше вероятность сочетания глаукомы и беременности. Вопросы тератогенности и токсичности лекарственных средств плохо изучены у человека и представляют определенный риск при их назначении во время беременности.

Так как глаукома – хроническая болезнь, требующая постоянного консервативного лечения, беременность нужно заранее обсуждать с офтальмологом. В жизни женщины с хроническими заболеваниями продолжают лечение до момента диагностирования беременности, соответственно лекарственное воздействие происходит в период зачатия и важного периода органогенеза.

Критическими с точки зрения потенциальной опасности воздействия лекарственного средства на эмбрион являются периоды: предшествующий зачатию (в этот период наибольшую опасность представляет прием незадолго до зачатия лекарственных средств, способных к кумуляции), с момента зачатия до 11-го дня (в этот период эмбрион отвечает на неблагоприятные воздействия по принципу «все или ничего»: он или погибает,

или выживает без каких-либо повреждений, с 11-го дня до 3-й недели (после 11-го дня начинается органогенез, поэтому данный период максимально опасен с точки зрения формирования врожденных аномалий), с 4-й по 9-ю неделю (в этот период лекарственные средства могут нарушать рост и функционирование нормально сформированных органов), с 9-й недели до родов (в этот период возможно нарушение метаболических процессов и постнатальных функций).

Поэтому женщина должна быть предупреждена о токсическом и тератогенном воздействии лекарств в случае беременности и о необходимости планирования беременности и своевременного обсуждения ее ведения с врачом. Те препараты, токсическое и тератогенное действие которых известно, должны быть отменены. Если глаукома в начальных стадиях, то отмена препаратов на 9 месяцев, возможно, не окажет повреждающего действия на зрительные функции. Если отмена препаратов невозможна, необходимо выбрать наиболее безопасное средство и низкие дозировки. Для минимизации системного воздействия глазных капель необходимо обучить беременную осторожно нажимать пальцем на область внутреннего угла глаза после закапывания [63, 64]. Во время кормления грудью такие препараты как бета-блокаторы и ингибиторы карбоангидразы (ИКА) должны быть отменены. Лазерное лечение может проводиться по показаниям с целью отмены гипотензивной терапии или уменьшения числа препаратов и количества закапываний. При угрозе прогрессирования глаукомной нейропатии желательно проводить хирургическое лечение до наступления беременности. Однако, нужно учитывать, что не всегда хирургическое лечение позволяет добиться необходимого результата у пациентов молодого возраста.

К сожалению, накопление опыта лечения беременных женщин с глаукомой будет происходить медленнее, чем хотелось бы офтальмологам.

Консервативное лечение глаукомы во время беременности до сих пор остается нерешенной проблемой из-за опасений токсического воздействия, тератогенности и побочных эффектов препаратов на плод, а также на течение самой беременности.

Долевое участие авторов: Киселева О.А. – 25%; Якубова Л.В. – 25%; Косакян С.М. – 25%; Василенкова Л.В. – 25%.

Финансирование. Клиническое исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шехтман М.М. *Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных*. – Москва: Триада; 2005.
2. Wilensky J.T. *Pregnancy and glaucoma*. In: Higginbotham EJ, Lee DA (eds): *Management of difficult Glaucoma*. Boston: *Blackwell Scientific*; 1994; 246–9.
3. Kearns P.P., Dhillon B.J. Angle closure glaucoma precipitated by labour. *Acta Ophthalmol*. 1990; 68: 225–6.

4. Goldwyn R., Waltman S.R., Becker B. Primary open-angle glaucoma in adolescents and young adults. *Arch Ophthalmol.* 1970; 84: 579–82.
5. Yoshida M., Okada E., Mizukib N. Age-specific prevalence of open-angle glaucoma and its relationship to refraction among more than 60,000 asymptomatic Japanese subjects. *J. Clin. Epi.* 2001; 54: 1151–8.
6. Kass M.A., Sears M.L. Hormonal regulation of intraocular pressure. *Surv. Ophthalmol.* 1977; 22: 153–76.
7. Posthumus R.G. The use and the possibilities of progesterone in the treatment of glaucoma. *Ophthalmologica.* 1952; 124: 17–25.
8. Sears M.L., Mead A. A major pathway for the regulation of intraocular pressure. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1983; 6: 201–12.
9. Phillips C.I., Gore S.M. Ocular hypotensive effect of late pregnancy with and without high blood pressure. *Br. J. Ophthalmol.* 1985; 67: 117–9.
10. Sunness J.S. The pregnant woman's eye. *Surv. Ophthalmol.* 1988; 32: 219–38.
11. Stacey C.B., Teresa C.C., Thomas H., The course of glaucoma during pregnancy. *Arch Ophthalmol.* 2006; 124: 1089–94.
12. Hernandez C.M., Feijoo J. G., A. Vidal F.F., Borrella S. F., Valdizan C. M., Bueso E. S., Sanchez J. G. Intraocular pressure, topical therapy and visual field in pregnancy. *Poster presented at EGS 9-th congress.* Madrid: 2010; (P3.22).
13. Horven I., Gjonnaess H., Kroese A. Blood circulation changes in the eye and limbs with relation to pregnancy and female sex hormones. *Acta Ophthalmol.* 1976; 54: 203–7.
14. Wilke K. Episcleral venous pressure and pregnancy. *Acta Ophthalmol.* 1975; 125: 40–5.
15. Carvill M. Bitemporal contraction of the fields of vision in pregnancy. *Am. J. Ophthalmol.* 1923; 6: 885–91.
16. Miller N.R., Newman N.J. Clinical Neuro-Ophthalmology., 5th Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998; 3: 1467–8.
17. Reece A.A., Hobbins J.C., Mahoney M.J., et al. Medicine of the Fetus and Mother, 2nd Ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992; 327–46.
18. Flach A.J. Glaucoma treatment and pregnancy (correspondence). *Arch Ophthalmol.* 1991; 109: 463.
19. Zimmerman T.J., Kooner K.S., Kandarakis A.S., et al. Improving the therapeutic index of topically applied ocular drugs. *Arch Ophthalmol.* 1984; 102: 551–3.
20. Karim S.M. Physiological role of prostaglandins in the control of parturition and menstruation. *J. Reprod. Fertil Suppl.* 1972; 16: 105.
21. Sideris E.B., Yokochi K., Coceani F., et al. Prostaglandins and fetal cardiac output distribution in the lamb. *Am J Physiol.* 1985; 248: 853–8.
22. Philips J.B., Lyrene R.K. Prostaglandins, related compounds, and the perinatal pulmonary circulation. *Clin. Perinatol.* 1984; 11: 565–79.
23. Tatiane da Silva Dal Pizzol, Fl'avia Pozzobon Knop, Sotero Serrate Mengue. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: Systematic review and meta-analysis. *Reproductive Toxicology.* 2006; 22: 666–71.
24. Persaud T.V. The effects of prostaglandin F2 (alpha) on pregnancy and fetal development in mice. *Toxicology.* 1974; 2: 25–9.
25. Chang M.C., Hunt D.M. Effect of prostaglandin F2 alpha on the early pregnancy of rabbits. *Nature.* 1972; 236: 120–1.
26. Hilbelink D.R., Chen L.T., Lanning J.C., et al. Pregnancy and fetal development in hamsters treated with prostaglandin F2(alpha). *Prostaglandins Leukotrienes Med* 1982; 8: 399–402.
27. Marco De S., Angela L., Brigida C., et al. Latanoprost exposure in pregnancy. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138: 305–6.
28. Rayburn W.F., Zuspan F.P. Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology, 3d Ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1992; 194–7.
29. Киселева О.А., Якубова Л.В., Бессмертный А.М. Бета-блокаторы в современной терапии глаукомы. Обзор. *Офтальмология.* 2013; 10 (2): 20–3.
30. Schocken D.D., Caron M.G., Lefkowitz R.J. The human placenta. A rich source of beta-adrenergic receptors: characterization of the receptors in particulate and solubilized preparations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980; 50: 1082–8.
31. Barnett D.B., Cook N., Nahorski S.R. Heterogeneity of β -adrenoreceptor subtypes in the human placenta. *J. Auton. Pharmacol.* 1982; 2: 103–10.
32. Schneider H., Proegler M. Placental transfer of beta-adrenergic antagonists studied in an in vitro perfusion system of human placental tissue. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 159(1): 42–7.
33. Blaul G. [Local beta-blockers in pregnancy]. *Klin. Monatsbl. Augenheilk.* 1985; 187: 57–9.
34. Butters L., Kennedy S., Rubin P.C. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *Br. J. Med.* 1990; 301: 587–9.
35. Fishman W.H., Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. *Am. Heart J.* 1988; 115: 147.
36. Boutroy M.J., Morselli P.L., Bianchetti G., et al. Betaxolol: a pilot study of its pharmacological and therapeutic properties in pregnancy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 38: 535–9.
37. Lustgarten J.S., Podos S.M. Topical timolol and the nursing mother. *Arch Ophthalmol.* 1983; 101: 1381–2.
38. Kuzelova M., Jurinova J., Jencova D., et al. Development of a withdrawal syndrome in a neonate after long-term therapy of a mother with metipranolol during pregnancy. *Cesk Pediatr.* 1993; 48: 608–10.
39. Woods D.L., Morrell D.F. Atenolol: side effects in a newborn infant. *Br Med J.* 1982; 285: 691–2.
40. Williams T., Ginther W.H. Hazard of ophthalmic timolol. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 1485–6.
41. Burnstine R.A., Felton J.L., Ginther W.H. Cardiorespiratory reaction to timolol maleate in a pediatric patient: a case report. *Ann. Ophthalmol.* 1982; 14(10): 905–6.
42. Committee on Drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics.* 1994; 93(1): 137–50.
43. Samples J.R., Meyer S.M. Use of ophthalmic medications in pregnant and nursing women. *Am. J. Ophthalmol.* 1988; 106(5): 616–23.
44. King R.G., Gude N.M., Krishna B.R., et al. Human placental acetylcholine. *Reprod Fertil Dev.* 1991; 3(4): 405–11.
45. Sastry B.V. Human placental cholinergic system. *Biochem. Pharmacol.* 1997; 53(11): 1577–86.
46. Landauer W. The teratogenic activity of pilocarpine, pilocarpidine and their isomers, with special reference to the importance of steric configuration. *J. Exp. Zool.* 1956; 132: 39–50.
47. Chew E.Y., Trope G.E., Mitchell B.J. Diurnal intraocular pressure in young adults with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1987; 94: 1545–49.
48. Morgan C.D., Sandler M., Panigel M. Placental transfer of catecholamines in vitro and in vivo. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1972; 112: 1068–75.
49. Rosenfeld C.R., Barton M.D., Meschia G. Effects of epinephrine on distribution of blood flow in the pregnant ewe. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1976; 124: 156–63.
50. Gardey-Levassort C., Ventura M.A., Thiroux G., et al. An attempt to identify α -adrenoceptors in the human placenta. *Dev. Pharmacol. Ther.* 1984; 7(1): 85–8.
51. Lien E.L., Morrison A., Kassariach J., et al. Alpha-2-adrenergic control of prolactin release. *Neuroendocrinology.* 1986; 44(2): 184–9.
52. Holmes L.B., Kawanishi H., Munoz A. Acetazolamide: maternal toxicity, pattern of malformations, and litter effect. *Teratology.* 1988; 37: 195–202.
53. Scott W.J., Hirsh K.S., DeSesso J.M., et al. Comparative studies on acetazolamide teratogenesis in pregnant rats, rabbits, and rhesus monkeys. *Teratology.* 1981; 24: 37–42.
54. Heinonen O.P., Slone D., Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977; 372.
55. Merlob P., Litwin A., Mor N. Possible association between acetazolamide administration during pregnancy and metabolic disorders in the newborn. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1990; 35: 85–8.
56. Lee A.G., Pless M., Falardeau J., Capozzoli T., Wall M., Kardon R.H. The use of acetazolamide in idiopathic intracranial hypertension during pregnancy. *Am J. Ophthalmol.* 2005; 139: 855–9.
57. Ozawa H., Azuma E., Shindo K., Higashigawa M., Mukouhara R., Komada Y. Transient renal tubular acidosis in a neonate following transplacental acetazolamide. *Eur. J. Pediatr.* 2001; 160: 321–2.
58. Craft I.L., Musa B.D. Hypertonic solutions to induce abortion. *Br. Med. J.* 1971; 2(752): 49.
59. Petter C. Lesions des extremités provoquées chez le fœtus de rat par des injections intraveineuses de mannitol hypertonique à la mère. *CR. Soc. Biol.* 1967; 161: 1010–4.
60. Lasuncion M.A., Lorenzo J., Palacin M., et al. Maternal factors modulating nutrient transfer to fetus. *Biol. Neonate.* 1987; 51: 86–93.
61. Sherwood M.B., Migdal C.S., Hitchings R.A. Initial treatment of glaucoma: surgery or medications/ Filtration surgery. *Surv. Ophthalmol.* 1993; 37: 293–9.
62. Wertheim M., Broadway D. C. Cyclodiode laser therapy to control intraocular pressure during pregnancy. *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86: 1318–9.
63. Flach A.J. The Importance of Eyelid Closure and Nasolacrimal Occlusion Following the Ocular Installation of Topical Glaucoma Medications, and the Need for the Universal Inclusion of One of these Techniques in All Patient Treatments and Clinical Studies. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2008; 106: 138–48.
64. Киселева О.А., Косакян С.М., Якубова Л.В., Василенкова Л.В. Лекарственные взаимодействия антиглаукомных препаратов на фоне общих хронических заболеваний. *Клиническая офтальмология.* 2016; № 1: 16–9.

REFERENCES

- Shekhtman M.M. *Guide of extragenital pathology pregnant women*. Moscow: Triada; 2005. (in Russian)
- Wilensky J.T. *Pregnancy and glaucoma*. In: Higginbotham EJ, Lee DA (eds): Management of difficult Glaucoma. Boston: Blackwell Scientific; 1994. 246–9.
- Kearns P.P., Dhillon B.J. Angle closure glaucoma precipitated by labour. *Acta Ophthalmol.* 1990; 68: 225–6.
- Goldwyn R., Waltman S.R., Becker B. Primary open-angle glaucoma in adolescents and young adults. *Arch Ophthalmol.* 1970; 84: 579–82.
- Yoshida M., Okada E., Mizukib N. Age-specific prevalence of open-angle glaucoma and its relationship to refraction among more than 60,000 asymptomatic Japanese subjects. *J. Clin. Epi.* 2001; 54: 1151–8.
- Kass M.A., Sears M.L. Hormonal regulation of intraocular pressure. *Surv. Ophthalmol.* 1977; 22: 153–76.
- Posthumus R.G.: The use and the possibilities of progesterone in the treatment of glaucoma. *Ophthalmologica.* 1952; 124:17–25.
- Sears M.L., Mead A. A major pathway for the regulation of intraocular pressure. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1983; 6: 201–12.
- Phillips C.I., Gore S.M. Ocular hypotensive effect of late pregnancy with and without high blood pressure. *Br. J. Ophthalmol.* 1985; 67: 117–9.
- Sunness J.S.: The pregnant woman's eye. *Sur. Ophthalmol.* 1988; 32: 219–38.
- Stacey C.B., Teresa C.C., Thomas H., The course of glaucoma during pregnancy. *Arch Ophthalmol.* 2006; 124: 1089–94.
- Hernandez C.M., Feijoo J. G., A. Vidal F.F., Borrella S. F., Valdivan C. M., Bueso E. S., Sanchez J. G. Intraocular pressure, topical therapy and visual field in pregnancy. *Poster presented at EGS 9-th congress*. Madrid: 2010; (P3.22).
- Horven I., Gjonnaess H., Kroese A. Blood circulation changes in the eye and limbs with relation to pregnancy and female sex hormones. *Acta Ophthalmol.* 1976; 54: 203–7.
- Wilke K. Episcleral venous pressure and pregnancy. *Acta Ophthalmol.* 1975; 125: 40–5.
- Carvill M. Bitemporal contraction of the fields of vision in pregnancy. *Am. J. Ophthalmol.* 1923; 6: 885–91.
- Miller N.R., Newman N.J. Clinical Neuro-Ophthalmology., 5th Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998; 3: 1467–8.
- Reece A.A., Hobbins J.C., Mahoney M.J., et al: Medicine of the Fetus and Mother, 2nd Ed. Philadelphia: JB. Lippincott, 1992; 327–46.
- Flach A.J. Glaucoma treatment and pregnancy (correspondence). *Arch Ophthalmol.* 1991; 109:463.
- Zimmerman T.J., Kooner K.S., Kandarakis A.S., et al. Improving the therapeutic index of topically applied ocular drugs. *Arch Ophthalmol.* 1984; 102: 551–3.
- Karim S.M. Physiological role of prostaglandins in the control of parturition and menstruation. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1972; 16: 105.
- Sideris E.B., Yokochi K., Coceani F., et al. Prostaglandins and fetal cardiac output distribution in the lamb. *Am. J. Physiol.* 1985; 248: 853–8.
- Philips J.B., Lyrene R.K. Prostaglandins, related compounds, and the perinatal pulmonary circulation. *Clin. Perinatol.* 1984; 11: 565–79.
- Tatiane da Silva Dal Pizzol, Flavia Pozzobon Knop, and Sotero Serrate Mengue. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: Systematic review and meta-analysis. *Reproductive Toxicology.* 2006; 22: 666–71.
- Persaud T.V. The effects of prostaglandin F2(alpha) on pregnancy and fetal development in mice. *Toxicology.* 1974; 2: 25–9.
- Chang M.C., Hunt D.M. Effect of prostaglandin F2 alpha on the early pregnancy of rabbits. *Nature* 1972; 236: 120–1.
- Hilbelink D.R., Chen L.T., Lanning J.C., et al. Pregnancy and fetal development in hamsters treated with prostaglandin F2(alpha). *Prostaglandins Leukotrienes Med* 1982; 8: 399–402.
- Marco De S., Angela L., Brigida C., et al. Latanoprost exposure in pregnancy. *Am. J. Ophthalmol.* 2004; 138: 305–6.
- Rayburn W.F., Zuspan F.P. Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology, 3d Ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1992; 194–7.
- Kiseleva O.A., Yakubova L.V., Bessmertny A.M. Beta-blockers in modern glaucoma therapy. Review. *Ophthalmology.* 2013; 10 (2): 20–3. (In Russian).
- Schocken D.D., Caron M.G., Lefkowitz R.J. The human placenta. A rich source of beta-adrenergic receptors: characterization of the receptors in particulate and solubilized preparations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980; 50: 1082–8.
- Barnett D.B., Cook N., Nahorski S.R. Heterogeneity of β -adrenoreceptor subtypes in the human placenta. *J. Auton. Pharmacol.* 1982; 2: 103–10.
- Schneider H., Proegler M. Placental transfer of beta-adrenergic antagonists studied in an in vitro perfusion system of human placental tissue. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1988; 159(1): 42–7.
- Blaul G. Local beta blockaders in pregnancy. *Klin. Monatsbl. Augenheilk.* 1985; 187: 57–9.
- Butters L., Kennedy S., Rubin P.C. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *Br. J. Med.* 1990; 301: 587–9.
- Fishman W.H., Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. *Am Heart J.* 1988; 115: 147.
- Boutroy M.J., Morselli P.L., Bianchetti G., et al. Betaxolol: a pilot study of its pharmacological and therapeutic properties in pregnancy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 38: 535–9.
- Lustgarten J.S., Podos S.M. Topical timolol and the nursing mother. *Arch Ophthalmol.* 1983; 101: 1381–2.
- Kuzelova M., Jurinova J., Jencova D., et al. Development of a withdrawal syndrome in a neonate after long-term therapy of a mother with metipranolol during pregnancy. *Cesk Pediatr.* 1993; 48: 608–10.
- Woods D.L., Morrell D.F. Atenolol: side effects in a newborn infant. *Br Med J.* 1982; 285: 691–2.
- Williams T., Ginther W.H. Hazard of ophthalmic timolol. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 1485–6.
- Burnstine R.A., Felton J.L., Ginther W.H. Cardiorespiratory reaction to timolol maleate in a pediatric patient: a case report. *Ann. Ophthalmol.* 1982; 14(10): 905–6.
- Committee on Drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics.* 1994; 93(1): 137–50.
- Samples J.R., Meyer S.M. Use of ophthalmic medications in pregnant and nursing women. *Am. J. Ophthalmol.* 1988; 106(5): 616–23.
- King R.G., Gude N.M., Krishna B.R., et al. Human placental acetylcholine. *Reprod. Fertil. Dev.* 1991; 3(4): 405–11.
- Sastry B.V. Human placental cholinergic system. *Biochem Pharmacol.* 1997; 53(11): 1577–86.
- Landauer W. The teratogenic activity of pilocarpine, pilocarpidine and their isomers, with special reference to the importance of steric configuration. *J. Exp. Zool.* 1956; 132: 39–50.
- Chew E.Y., Trope G.E., Mitchell B.J. Diurnal intraocular pressure in young adults with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1987; 94: 1545–49.
- Morgan C.D., Sandler M., Panigel M. Placental transfer of catecholamines in vitro and in vivo. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1972; 112: 1068–75.
- Rosenfeld C.R., Barton M.D., Meschia G. Effects of epinephrine on distribution of blood flow in the pregnant ewe. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1976; 124: 156–63.
- Gardey-Levassort C., Ventura M.A., Thiroux G., et al. An attempt to identify β -adrenoreceptors in the human placenta. *Dev. Pharmacol. Ther.* 1984; 7(1): 85–8.
- Lien E.L., Morrison A., Kassari H., et al. Alpha-2-adrenergic control of prolactin release. *Neuroendocrinology.* 1986; 44(2): 184–9.
- Holmes L.B., Kawanishi H., Munoz A. Acetazolamide: maternal toxicity, pattern of malformations, and litter effect. *Teratology.* 1988; 37: 195–202.
- Scott W.J., Hirsh K.S., DeSesso J.M., et al. Comparative studies on acetazolamide teratogenesis in pregnant rats, rabbits, and rhesus monkeys. *Teratology.* 1981; 24: 37–42.
- Heinonen O.P., Slone D., Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group. 1977; 372.
- Merlob P., Litwin A., Mor N. Possible association between acetazolamide administration during pregnancy and metabolic disorders in the newborn. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1990; 35: 85–8.
- Lee A.G., Pless M., Falardeau J., Capozzoli T., Wall M., Kardon R.H. The use of acetazolamide in idiopathic intracranial hypertension during pregnancy. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 139: 855–9.
- Ozawa H., Azuma E., Shindo K., Higashigawa M., Mukouhara R., Komada Y. Transient renal tubular acidosis in a neonate following transplacental acetazolamide. *Eur. J. Pediatr.* 2001; 160: 321–2.
- Craft I.L., Musa B.D. Hypertonic solutions to induce abortion. *Br. Med. J.* 1971; 2(752): 49.
- Petter C. Lesions des extremités provoquées chez le fœtus de rat par des injections intraveineuses de mannitol hypertonique à la mère. *CR. Soc. Biol.* 1967; 161: 1010–4.
- Lasuncion M.A., Lorenzo J., Palacin M., et al. Maternal factors modulating nutrient transfer to fetus. *Biol. Neonate.* 1987; 51: 86–93.
- Sherwood M.B., Migdal C.S., Hitchings R.A. Initial treatment of glaucoma: surgery or medications/ Filtration surgery. *Surv. Ophthalmol.* 1993; 37: 293–9.
- Wertheim M., Broadway D. C. Cycloiodide laser therapy to control intraocular pressure during pregnancy. *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86: 1318–9.
- Flach A.J. The Importance of Eyelid Closure and Nasolacrimal Occlusion Following the Ocular Instillation of Topical Glaucoma Medications, and the Need for the Universal Inclusion of One of these Techniques in All Patient Treatments and Clinical Studies Trans. *Am. Ophthalmol. Soc.* 2008; 106: 138–48.
- Kiseleva O.A., Kosakyan S.M., Yakubova L.V., Vasilenkova L.V. Medicinal interactions of the antiglaucoma therapy in combination with the general chronic diseases. *Klin. Ophthalmology.* 2016; 1: 16–9. (in Russian)

Поступила 23.04.2018

Принята в печать 12.10.2018