

ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ГЛАУКОМЫ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ПРОФИЛАКТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Мурадова Райила Рустамовна

ORCID ID: 0000-0001-9202-0479

Ассистент кафедры клинической фармакологии, Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Республика Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Глаукома остаётся ведущей причиной необратимой слепоты, а её медикаментозное лечение у пожилых осложняется полиморбидностью, полипрагмазией и низкой приверженностью. В статье проведена клинико-фармакологическая оценка основных групп гипотензивных глазных капель с позиций доказательной медицины и системной безопасности. Показано, что снижение внутриглазного давления достоверно замедляет прогрессирование заболевания, однако системная абсорбция бета-адреноблокаторов и ингибиторов карбоангидразы создаёт реальный риск брадикардии, бронхоспазма и электролитных нарушений у пожилых. Рассмотрены механизмы взаимодействия глазных капель с системной терапией, токсичность консервантов и практические меры повышения приверженности.

Ключевые слова: глаукома; пожилой возраст; аналоги простагландинов; бета-адреноблокаторы; системные нежелательные реакции; лекарственные взаимодействия; приверженность; бензалкония хлорид.

OPTIMIZATION OF GLAUCOMA PHARMACOTHERAPY IN OLDER PATIENTS: CLINICAL PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF EFFICACY, SAFETY AND PREVENTION OF DRUG INTERACTIONS

Muradova Rayila Rustamovna

Assistant, Department of Clinical Pharmacology, Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

Glaucoma remains a leading cause of irreversible blindness, and its medical treatment in older people is complicated by multimorbidity, polypharmacy and poor adherence. This article provides a clinical pharmacological assessment of the main classes of intraocular pressure-lowering eye drops from the standpoints of evidence-based medicine and systemic safety. Lowering intraocular pressure reliably slows disease progression, yet systemic absorption of beta-blockers and carbonic anhydrase inhibitors creates a real risk of bradycardia, bronchospasm and electrolyte disturbance in older patients. Mechanisms of interaction between eye drops and systemic therapy, preservative toxicity and practical measures to improve adherence are examined.

Keywords: glaucoma; older age; prostaglandin analogues; beta-blockers; systemic adverse reactions; drug interactions; adherence; benzalkonium chloride.

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома представляет собой хроническую прогрессирующую оптическую нейропатию, при которой единственным модифицируемым фактором риска с доказанным влиянием на исход остаётся уровень внутриглазного давления (ВГД) [1]. Заболевание преимущественно поражает пожилых, а именно эта категория пациентов характеризуется полиморбидностью, приёмом множества системных препаратов и снижением когнитивных и моторных возможностей, необходимых для правильной инстилляций капель.

Клинико-фармакологический парадокс глаукомы состоит в том, что местная лекарственная форма создаёт иллюзию отсутствия системного действия. В действительности до 80% инстиллированного препарата попадает через носослёзный канал в системный кровоток, минуя печёночный метаболизм первого прохождения, что делает возможными клинически значимые системные эффекты и взаимодействия. Цель работы — оценить эффективность и безопасность основных групп гипотензивных препаратов у пожилых и определить меры профилактики нежелательных реакций и лекарственных взаимодействий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в формате аналитического обзора. Поиск проводился в базах PubMed/MEDLINE, Cochrane Library и Scopus по ключевым словам «glaucoma elderly», «topical beta-

blocker systemic effects», «prostaglandin analogue efficacy», «glaucoma adherence», «benzalkonium chloride toxicity». Приоритет отдавался рандомизированным контролируемым исследованиям, сетевым мета-анализам и руководствам профессиональных обществ. Оценка рисков полипрагмазии проводилась с учётом критериев Бирса 2023 года и данных о распространённости межлекарственных взаимодействий [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Доказательная база снижения внутриглазного давления

Обоснованность гипотензивной терапии подтверждена двумя классическими рандомизированными исследованиями. В Ocular Hypertension Treatment Study медикаментозное снижение ВГД сократило пятилетнюю кумулятивную частоту развития первичной открытоугольной глаукомы с 9,5% до 4,4% [3]. В Early Manifest Glaucoma Trial прогрессирование за шесть лет наблюдения отмечено у 45% леченых пациентов против 62% в контрольной группе [4]. Результаты представлены на диаграмме 1.

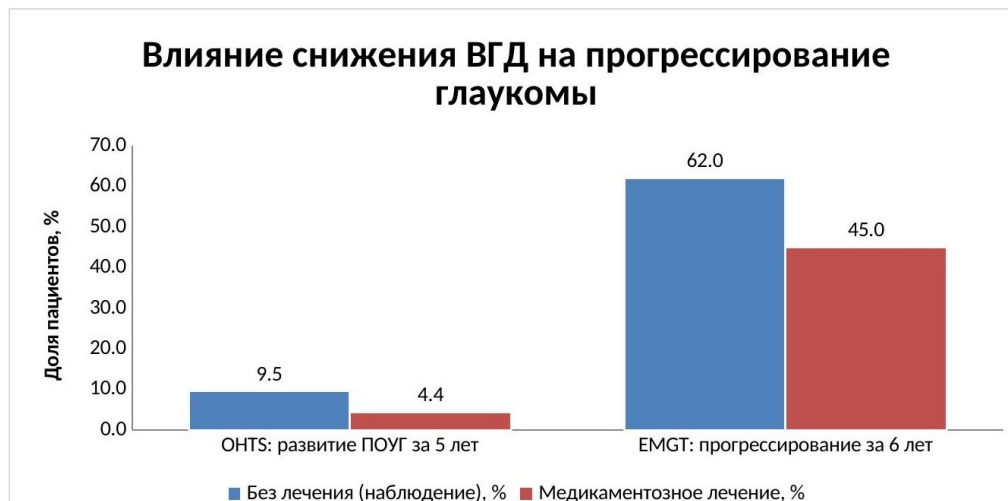


Диаграмма 1. Влияние снижения внутриглазного давления на развитие и прогрессирование глаукомы по данным исследований ОНТС и EMGT.

Плацебо-контролируемое исследование UKGTS подтвердило, что латанопрост сохраняет поле зрения по сравнению с плацебо [5]. Сетевой мета-анализ первичных препаратов показал наибольшую гипотензивную эффективность аналогов простагландинов, превосходящих бета-адреноблокаторы [6]. Наконец, исследование LiGHT продемонстрировало, что селективная лазерная трабекулопластика как первичный метод позволяет значительной доле пациентов обходиться без капель, что особенно ценно у пожилых с проблемами инстилляций [7].

Сравнительная характеристика групп препаратов

Выбор препарата у пожилого пациента определяется не только гипотензивной эффективностью, но и профилем системной безопасности. Сводные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-фармакологическая характеристика основных групп гипотензивных глазных капель

Группа	Механизм и эффективность	Системные нежелательные реакции	Позиция у пожилых пациентов
Аналоги простагландинов (латанопрост, травопрост, биматопрост)	Усиление увеосклерального оттока; снижение ВГД на 25–33%, наибольшая эффективность среди монопрепаратов	Системные эффекты минимальны; местно — гиперемия, гипертрихоз, гиперпигментация радужки	Препараты первой линии; однократное вечернее применение облегчает соблюдение режима
Бета-адреноблокаторы (тимолол, бетаксолол)	Снижение продукции водянистой влаги;	Брадикардия, атриовентрикулярная блокада, бронхоспазм, маскирование	Требуют осторожности: противопоказаны при бронхиальной астме,

	снижение ВГД на 20–25%	гипогликемии, утомляемость, депрессия	ХОБЛ с бронхоспазмом, брадикардии и блокадах
Ингибиторы карбоангидразы местные (дорзоламид, бринзоламид)	Снижение продукции влаги; снижение ВГД на 15–20%	Редко — парестезии, извращение вкуса; при сульфаниламидной аллергии — перекрёстные реакции	Приемлемая альтернатива при противопоказаниях к бета-блокаторам
Ингибиторы карбоангидразы системные (ацетазоламид)	Выраженное снижение ВГД при кратковременном применении	Гипокалиемия, метаболический ацидоз, дегидратация, нефролитиаз, парестезии, спутанность сознания	У пожилых — только кратковременно и под контролем электролитов и функции почек
Альфа-2-агонисты (бримонидин)	Снижение продукции и усиление оттока; снижение ВГД на 20–25%	Сухость во рту, седация, артериальная гипотензия, у ослабленных пациентов — сонливость	Использовать с осторожностью при сопутствующей седативной терапии
Фиксированные комбинации	Сочетание двух механизмов в одном флаконе	Профиль определяется компонентами	Предпочтительны при необходимости двух препаратов: снижают число инстилляций и суммарную дозу консерванта

Системные эффекты и лекарственные взаимодействия

Наибольшее клиническое значение имеет системная абсорбция тимолола. Даже стандартная инстилляционная способна вызвать у пожилого пациента клинически значимую брадикардию, а при сочетании с системными бета-адреноблокаторами, недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), дигоксином или амиодароном риск нарушений проводимости возрастает аддитивно. Второй значимый механизм — фармакодинамическое суммирование при назначении бримонидина с седативными препаратами и антигипертензивными средствами, что у пожилых повышает риск ортостатической гипотензии и падений. Третий — системные ингибиторы карбоангидразы: их сочетание с петлевыми и тиазидными диуретиками или глюкокортикоидами приводит к выраженной гипокалиемии, а с ацетилсалициловой кислотой в высоких дозах — к усилению метаболического ацидоза.

Практическое следствие состоит в том, что офтальмологические назначения должны учитываться при анализе межлекарственных взаимодействий наравне с системными препаратами. Между тем пациенты, как правило, не указывают глазные капли при опросе о принимаемых лекарствах, а доля взрослых с потенциально серьёзными межлекарственными взаимодействиями достигает 13% [2]. Ряд системных препаратов, включённых в критерии Бирса как нежелательные у пожилых, обладает антихолинергическим действием и способен провоцировать закрытоугольный приступ [8]. Кроме того, местные нежелательные эффекты капель нередко трактуются как самостоятельная патология и служат началом каскада назначений [9], что согласуется с приоритетами глобальной инициативы «Лекарства без вреда» [10].

Отдельного внимания заслуживает токсичность консервантов. Бензалкония хлорид, содержащийся в большинстве многодозовых флаконов, обладает детергентным действием на эпителий роговицы и конъюнктивы, вызывая синдром сухого глаза, воспаление и субклинический фиброз, ухудшающий прогноз последующей антиглаукомной хирургии [11]. У пожилых, у которых слёзная плёнка исходно нестабильна, а длительность терапии измеряется десятилетиями, предпочтительны бесконсервантные формы.

Приверженность терапии как ключевой фактор эффективности

Эффективность терапии глаукомы определяется не назначенным, а фактически полученным препаратом. Систематический обзор показал, что несоблюдение режима гипотензивной терапии распространено и является одной из главных причин прогрессирования [12], а анализ реальной практики продемонстрировал низкую персистентность лечения уже в первый год [13]. Основные барьеры у пожилых — забывчивость, трудности с техникой инстилляций при треморе и артрите,

стоимость препаратов и отсутствие субъективного улучшения при бессимптомном течении заболевания [14].

Практические меры включают упрощение режима (аналог простагландина однократно вечером), применение фиксированных комбинаций вместо двух отдельных флаконов, обучение технике инстилляций с контролем на приёме, использование вспомогательных устройств и напоминаний, а также рассмотрение селективной лазерной трабекулопластики как первичного метода у пациентов, заведомо неспособных к регулярным инстилляциям [7].

Практические рекомендации

Терапию у пожилого пациента целесообразно начинать с аналога простагландина при отсутствии противопоказаний. Перед назначением бета-адреноблокатора обязательны оценка частоты сердечных сокращений, анамнеза бронхообструкции и анализ системной терапии. При необходимости комбинации предпочтительны фиксированные формы. Системные ингибиторы карбоангидразы применяются кратковременно и под лабораторным контролем. Глазные капли должны быть внесены в общий лист назначений и учитываться при каждом пересмотре терапии. Наконец, при каждом визите следует оценивать не только ВГД, но и фактическое соблюдение режима и технику инстилляций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение внутриглазного давления остаётся единственным доказанным способом замедлить прогрессирование глаукомы: медикаментозная терапия сокращает пятилетнюю частоту развития заболевания более чем вдвое и достоверно снижает частоту прогрессирования. Однако у пожилых пациентов эффективность лечения ограничивается двумя факторами — системной токсичностью отдельных групп препаратов и низкой приверженностью. Рациональная тактика предполагает выбор аналога простагландина в качестве первой линии, осторожность при назначении бета-адреноблокаторов и системных ингибиторов карбоангидразы, использование бесконсервантных и фиксированных комбинированных форм, обязательный учёт глазных капель в анализе межлекарственных взаимодействий и целенаправленную работу над приверженностью, включая рассмотрение лазерного лечения как первичной альтернативы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. European Glaucoma Society. (2021). Terminology and guidelines for glaucoma (5th ed.). British Journal of Ophthalmology, 105(Suppl. 1), 1–169. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines>
2. Guthrie, B., Makubate, B., Hernandez-Santiago, V., & Dreischulte, T. (2015). The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: Population database analysis 1995–2010. BMC Medicine, 13, 74. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0322-7>
3. Kass, M. A., Heuer, D. K., Higginbotham, E. J., Johnson, C. A., Keltner, J. L., Miller, J. P., Parrish, R. K., Wilson, M. R., & Gordon, M. O. (2002). The Ocular Hypertension Treatment Study: A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Archives of Ophthalmology, 120(6), 701–713. <https://doi.org/10.1001/archophth.120.6.701>
4. Heijl, A., Leske, M. C., Bengtsson, B., Hyman, L., Bengtsson, B., & Hussein, M. (2002). Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: Results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Archives of Ophthalmology, 120(10), 1268–1279. <https://doi.org/10.1001/archophth.120.10.1268>
5. Garway-Heath, D. F., Crabb, D. P., Bunce, C., Lascaratos, G., Amalfitano, F., Anand, N., Azuara-Blanco, A., Bourne, R. R., Broadway, D. C., Cunliffe, I. A., Diamond, J. P., Fraser, S. G., Ho, T. A., Martin, K. R., McNaught, A. I., Negi, A., Patel, K., Russell, R. A., Shah, A., ... Zeyen, T. (2015). Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial. The Lancet, 385(9975), 1295–1304. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62111-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62111-5)
6. Li, T., Lindsley, K., Rouse, B., Hong, H., Shi, Q., Friedman, D. S., Wormald, R., & Dickersin, K. (2016). Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: A systematic review and network meta-analysis. Ophthalmology, 123(1), 129–140. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.09.005>
7. Gazzard, G., Konstantakopoulou, E., Garway-Heath, D., Garg, A., Vickerstaff, V., Hunter, R., Ambler, G., Bunce, C., Wormald, R., Nathwani, N., Barton, K., Rubin, G., & Buszewicz, M. (2019). Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): A multicentre randomised controlled trial. The Lancet, 393(10180), 1505–1516. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32213-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32213-X)

8. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. (2023). American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 71(7), 2052–2081. <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>
9. Rochon, P. A., & Gurwitz, J. H. (1997). Optimising drug treatment for elderly people: The prescribing cascade. *BMJ*, 315(7115), 1096–1099. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7115.1096>
10. World Health Organization. (2017). Medication without harm: WHO global patient safety challenge. World Health Organization. <https://www.who.int/initiatives/medication-without-harm>
11. Baudouin, C., Labbé, A., Liang, H., Pauly, A., & Brignole-Baudouin, F. (2010). Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly. *Progress in Retinal and Eye Research*, 29(4), 312–334. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.03.001>
12. Olthoff, C. M. G., Schouten, J. S. A. G., van de Borne, B. W., & Webers, C. A. B. (2005). Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension: An evidence-based review. *Ophthalmology*, 112(6), 953–961. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.12.035>
13. Nordstrom, B. L., Friedman, D. S., Mozaffari, E., Quigley, H. A., & Walker, A. M. (2005). Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. *American Journal of Ophthalmology*, 140(4), 598–606. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.04.051>
14. Newman-Casey, P. A., Robin, A. L., Blachley, T., Farris, K., Heisler, M., Resnicow, K., & Lee, P. P. (2015). The most common barriers to glaucoma medication adherence: A cross-sectional survey. *Ophthalmology*, 122(7), 1308–1316. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.03.026>