

УДК 617.7-007.681: 616.1]-085

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ: СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ГЛАУКОМА

Сычев Д.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой¹;

Мошетьова Л.К., д.м.н., профессор, академик РАН, заведующая кафедрой².

¹Государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия последиplomного образования, кафедра клинической фармакологии и терапии, Москва, Российская Федерация, 123995, Баррикадная, 2/1;

²Государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия последиplomного образования, кафедра офтальмологии, Москва, Российская Федерация, 123995, Баррикадная, 2/1.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

В обзоре представлены клинико-фармакологические аспекты ведения пациентов с глаукомой в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями, эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в РФ. Обсуждаются наиболее распространенные сердечно-сосудистые заболевания и лекарственные препараты для их лечения (органические нитраты, системные бета-адреноблокаторы и т.д.). Описано влияние противоглаукомных препаратов (бета-адреноблокаторов, альфа₂-адреномиметиков, простагландинов, ингибиторов карбоангидразы) на сердечно-сосудистую систему (частоту сердечных сокращений, артериальное давление) и течение сердечно-сосудистых заболеваний, включая сердечно-сосудистую смертность. Авторы представляют абсолютные и относительные противопоказания к применению различных групп противоглаукомных препаратов: выраженные формы сердечно-сосудистой патологии (атриовентрикулярная блокада II-III степени, декомпенсация хронической сердечной

недостаточности, выраженная брадикардия). Также отражено влияние препаратов, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях (антигипертензивные препараты, органические нитраты, антиагреганты), на внутриглазное давление и течение глаукомы. Подчеркивается важность коррекции системной антигипертензивной терапии для того, чтобы избежать ночных эпизодов системной гипотонии, способствующей прогрессированию глаукомы. Приводятся примеры возможных клинически значимых фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий лекарственных препаратов у пациентов с сочетанной патологией. Авторы дают рекомендации по повышению эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов с глаукомой в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клиническая фармакология, глаукома, сердечно-сосудистые заболевания, неблагоприятные реакции, межлекарственные взаимодействия.

ENGLISH

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF COMBINED PATHOLOGY: CARDIOVASCULAR DISEASES AND GLAUCOMA

Sychov D.A., M.D., professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy;

Moshetova L.K., M.D., professor, academician, Head of Ophthalmology Department, principal.

Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, 2/1, Barrikadnaya street, Moscow, Russian Federation, 123995.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Сычев Дмитрий Алексеевич, e-mail: dimasychev@mail.ru

Abstract

The review presents clinical and pharmacological aspects of treating glaucoma patients with cardiovascular diseases and current epidemiology of cardiovascular diseases in Russian Federation. It discusses the most widespread cardiovascular diseases and medications for their treatment (organic nitrates, systemic beta-blockers etc.). The article describes the effects of anti-glaucoma medications (beta-blockers, alpha2-adrenoceptor agonists, prostaglandins, carbonic anhydrase inhibitors) on cardiovascular system (heart rate, blood pressure) and the course of treatment of cardiovascular diseases, including cardiovascular mortality. Authors enumerate the main absolute and relative contraindications to different groups of anti-glaucoma medications: prominent forms of cardiovascular pathology (atrioventricular block II-III degree, decompensation of chronic heart failure, marked

bradycardia). The impact of the medications for cardiovascular diseases (antihypertensive drugs, organic nitrates, antiplatelet medications) on intraocular pressure and the course of glaucoma is also described in the review. It emphasizes the necessity of developing a rational systemic antihypertensive regimen to avoid the episodes of nocturnal arterial hypotension that promote the progression of glaucoma.

The article also presents examples of possible clinically significant drug-drug interactions in patients with combined pathology. The authors provide recommendations on improving treatment efficiency and pharmacotherapeutic safety in patients with glaucoma in combination with cardiovascular diseases.

KEY WORDS: clinical pharmacology, glaucoma, cardiovascular diseases, adverse drug reactions, drug-drug interaction.

Несмотря на все применяемые меры, существенного снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России не происходит. ССЗ продолжают являться главной причиной смерти в Российской Федерации (РФ), хотя по информации Министерства здравоохранения России в 2013 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России снизилась на 4%. Однако среди трудоспособного населения доля сердечно-сосудистой смертности составляет 32% для мужчин и 27,9% для женщин. Около 13% населения России страдает ишемической болезнью сердца (ИБС), 1% населения — хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. При этом в основе большинства ССЗ, приводящих к смерти, лежит атеросклероз. Такая высокая ССЗ и смертность населения России прежде всего обусловлены высокой распространенностью факторов сердечно-сосудистого риска, которые можно поделить на модифицируемые (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет/нарушение толерантности к глюкозе, курение, ожирение, гиперурикемия, гиподинамия и т. д.) и не модифицируемые (возраст, пол, наследственность). При этом наиболее распространенными являются такие ССЗ, как ИБС, артериальная гипертензия (АГ), ХСН, нарушения ритма сердца (из них наиболее часто встречается фибрилляция предсердий). Все эти пациенты требуют длительной фармакотерапии с использованием лекарственных препаратов, которые, с одной стороны, снижают риск сердечно-сосудистых осложнений (прежде всего инфарктов и инсультов), а с другой, улучшают качество жизни (увеличивают переносимость физической нагрузки, снижают частоту гипертонических кризов, ангинозных приступов, пароксизмов фибрилляции предсердий и т. д.), что доказано в многочисленных мультицентровых рандомизированных клинических исследованиях, выполненных в соответствии с методологией доказательной медицины [2]. При этом, как правило,

пациенты с ССЗ получают определенный «набор» лекарственных препаратов, к которым относятся антиагреганты (чаще — ацетилсалициловая кислота в малых дозах), бета-адреноблокаторы, диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы медленных кальциевых каналов, органические нитраты, гиполипидемические (чаще — статины), антиаритмики (чаще — амиодарон) [2].

С учетом того, что и глаукома, и сердечно-сосудистые заболевания наиболее часто встречаются в старшей возрастной группе, их сочетание при ведении подобной категории пациентов может вызвать ряд проблем, которые можно разделить на три группы [3]:

- влияние препаратов, применяемых при глаукоме, на сердечно-сосудистую систему и течение ССЗ;
- влияние препаратов, применяемых при ССЗ, на внутриглазное давление и течение глаукомы;
- взаимодействие между препаратами, применяемыми при ССЗ, и препаратами, используемыми при глаукоме.

Влияние препаратов, применяемых при глаукоме, на сердечно-сосудистую систему и течение ССЗ

При анализе инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, показанных для лечения глаукомы, оказывается, что, несмотря на то что они применяются «местно», практически для всех в разделе «Побочное действие» описано влияние на сердечно-сосудистую систему и связанные с ним возможные неблагоприятные побочные реакции (НПР) [4]:

- холинергические препараты могут вызвать брадикардию;
- бета-адреноблокаторы — брадикардию, снижение АД, нарушение атриовентрикулярного проведения;

- агонисты альфа₂-адренорецепторов — брадикардию, повышение/снижение АД;
- простагландины — аритмию, тахикардию, неустойчивое АД (для травопроста);
- ингибиторы карбоангидразы: ацетазоламид — гипокалиемию, бринзоламид — сердечно-сосудистую недостаточность, стенокардию, аритмию, тахикардию, повышение АД.

Единственным лекарственным препаратом, для которого в инструкции нет указаний на НПП со стороны сердечно-сосудистой системы, является ингибитор карбоангидразы дорзоламид. Конечно, данные НПП как проявление системного действия противоглаукомных препаратов редки, однако очевидно, что наиболее важное клиническое значение они могут иметь для пациентов с сопутствующими ССЗ. Системное действие противоглаукомных препаратов обусловлено особенностью внутриглазного пути введения лекарственных препаратов: внутриглазное применение подобно внутривенному введению лекарств, в том числе из-за отсутствия эффекта первого прохождения через печень [5]. Общеизвестно, что эффективным методом снижения риска «системных» НПП при применении противоглаукомных препаратов является применение метода пальцевой обструкции слезного канала после введения препарата (закапывания) [6].

Бета-адреноблокаторы. К возможным клинически значимым, редким, но хорошо документированным системным эффектам офтальмологических бета-адреноблокаторов со стороны сердечно-сосудистой системы относятся [7]:

- отрицательный хронотропный эффект (значимо для пациентов с синдром слабости синусового узла);
- отрицательный инотропный эффект (значимо для пациентов с хронической сердечной недостаточностью);
- отрицательный дромотропный эффект (значимо для пациентов с атриовентрикулярными блокадами).

Необходимо подчеркнуть, что описанные эффекты офтальмологических бета-адреноблокаторов имеют клиническое значение не у всех пациентов с сопутствующими заболеваниями, а только с определенными, причем отличающимися особенно тяжелыми формами. Именно поэтому в инструкции по медицинскому применению препарата косопт (тимолол + дорзоламид) такие состояния, как атриовентрикулярная блокада II и III степени, выраженная сердечная недостаточность и кардиогенный шок, отнесены к противопоказаниям.

Влияние тимололсодержащих противоглаукомных препаратов на частоту сердечных сокращений (ЧСС) было известно давно. В систематическом обзоре подобных исследований показано, что офтальмологический тимолол снижал ЧСС как в покое, так и уменьшал нарастание ЧСС при физической нагрузке

(велоэргометрические пробы). Причем ЧСС в большей степени снижалось у здоровых лиц, чем у пациентов с глаукомой. В среднем офтальмологический тимолол снижает ЧСС в покое у пациентов с глаукомой на 4-6 ударов в минуту [5]. Следует отметить, что снижение ЧСС у пациентов с сердечно-сосудистой патологией является благоприятным фактором: по данным Фремингемского исследования оказалось, что тахикардия является фактором риска как общей, так и сердечно-сосудистой смертности пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. Бета-адреноблокаторы — это единственная группа противоглаукомных препаратов, которая «прицельно» изучалась на предмет влияния на сердечно-сосудистую смертность пациентов с глаукомой. В крупномасштабном исследовании с длительностью наблюдения более 10 лет, в которое были включены 3842 пациента с глаукомой, не было отмечено ассоциации между применением офтальмологических бета-адреноблокаторов (вне зависимости от длительности применения) и сердечно-сосудистой смертностью [9].

Итак, в соответствии с инструкциями, абсолютными противопоказаниями к применению офтальмологических бета-адреноблокаторов являются бронхиальная астма, декомпенсированная ХСН, атриовентрикулярная блокада II-III степеней (после инфаркта миокарда), выраженная синусовая брадикардия (ЧСС менее 55), синкопальные состояния неясного генеза (до тех пор, пока кардиологом не будет исключен синдром слабости синусового узла). При не выраженной брадикардии (ЧСС более 55), атриовентрикулярной блокаде I степени, ХСН в стадии компенсации назначение офтальмологических бета-адреноблокаторов допустимо после осмотра терапевта или кардиолога. При этом офтальмологу перед назначением бета-адреноблокатора пациенту с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией можно рекомендовать следующее:

- исключить абсолютные противопоказания и измерить ЧСС перед началом терапии тимололом;
- при относительных противопоказаниях начинать терапию тимололом следует после осмотра терапевта или кардиолога;
- начинать лечение тимололом при компенсации ХСН, компенсации сахарного диабета, вне обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Простагландины. НПП со стороны сердечно-сосудистой системы при применении простагландинов при глаукоме, по информации из инструкций, следующие:

- для латанопроста — НПП со стороны сердечно-сосудистой системы не описаны, но он может вызвать бронхоспазм (особенно у пациентов с бронхиальной астмой);
- травопрост может вызвать аритмию, замедление или учащение сердечного ритма, повышение или снижение АД.

Есть данные, что различий в действии на АД и ЧСС офтальмологического тимолола и латанопроста у пожилых пациентов с глаукомой нет [10]. В связи с этим рекомендации при выборе простагландинов у пациентов с глаукомой и сердечно-сосудистыми заболеваниями аналогичны бета-адреноблокаторам.

Альфа₂-адреномиметики. Исходя из инструкции по медицинскому применению, бримонидин может вызвать брадикардию, вазовагальное синкопе, повышение АД (часто), снижение АД (нечасто). Однако есть данные, что бримонидин по сравнению с другими противоглаукомными препаратами (тимололом, бетаксалолом, латанопростом) в меньшей степени снижает ЧСС. Однако он чаще вызывал другие НПР, такие как одышку, головокружение, сонливость [11].

Однако комбинация бримонидина с тимололом может усилить влияние на сердечно-сосудистую систему. Так, в исследовании W.C. Stewart (2002), изучалось влияние тимолола, бримонидина, бримонидина в комбинации с тимололом, плацебо на гемодинамику в тесте с физической нагрузкой у 20 здоровых лиц [12]. Оказалось, что бримонидин по сравнению с комбинацией бримонидина и тимолола вызывал меньшее нарастание ЧСС и АД на фоне физической нагрузки. Было отмечено, что комбинация бримонидина с тимололом по сравнению с тимололом вызывала более быстрое снижение ЧСС и АД после физической нагрузки. Кроме того, при применении комбинации бримонидина и тимолола чаще регистрировались желудочковые и предсердные экстрасистолы при физической нагрузке и восстановлении по сравнению с тимололом и бримонидином в виде монотерапии ($p=0,01$). Авторы также отметили, что бримонидин и комбинация бримонидина и тимолола чаще, чем тимолол, вызывали другие НПР — головокружение и усталость ($p=0,031$) [12].

В связи с этим рекомендации при выборе бримонидина у пациентов с глаукомой и сердечно-сосудистыми заболеваниями аналогичны бета-адреноблокаторам.

Влияние препаратов, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях, на внутриглазное давление и течение глаукомы

Системные бета-адреноблокаторы, применяемые в качестве антигипертензивных или антиангинальных средств, могут снижать ВГД, проявляя синергизм топическим бета-адреноблокаторам, однако существенного клинического значения это не имеет. Кроме того, имея в виду существование феномена снижения эффективности офтальмологических бета-адреноблокаторов у пациентов с глаукомой, нет исследований, в которых было бы

показано то, что системные бета-адреноблокаторы могли бы снижать чувствительность к офтальмологическим бета-адреноблокаторам.

Антигипертензивные и антиангинальные препараты, в том числе и системные бета-адреноблокаторы, могут вызвать чрезмерное снижение АД в ночное время, при этом может отмечаться прогрессирование течения глаукомы из-за провоцирования повышения ВГД [13]. Поэтому важными аспектами при подборе фармакотерапии данной категории пациентов являются проведение суточного мониторирования АД и коррекция терапии системными препаратами со стороны терапевта или кардиолога.

Есть данные, что органические нитраты (препараты нитроглицерина, изосорбида динитрат, изосорбида моонитрат) могут способствовать прогрессированию глаукомы [14]. Однако более ранние работы показывают, что нитроглицерин (внутриглазное применение) может снижать ВГД как у здоровых, так и у пациентов с глаукомой [15]. Тем не менее перед назначением этой группы лекарственных препаратов или при повышении их дозы необходимо оценить офтальмотонус.

Влияние длительного применения антиагрегантов (прежде всего ацетилсалициловой кислоты) на риск развития глаукомы изучалось в большом исследовании, в которое были включены наблюдавшиеся почти в течение 10 лет 3939 пациентов, принимающих антиагреганты. Показано, что за период наблюдения зарегистрировано 108 случаев глаукомы и не было выявлено взаимосвязи между приемом антиагрегантов или антикоагулянтов и развитием глаукомы [16].

Взаимодействие между препаратами, применяемыми при ССЗ, и препаратами, применяемыми при глаукоме

В клинической практике врачу часто приходится сталкиваться с ситуациями, когда пациенту необходимо назначать одновременно несколько лекарственных средств (ЛС). Предпосылками к этому являются наличие нескольких заболеваний (например, глаукомы и сердечно-сосудистых заболеваний), а также недостаточная эффективность и (или) безопасность монотерапии (при необходимости коррекции НПР). При этом лекарственные препараты могут взаимодействовать между собой. Под взаимодействием лекарственных средств понимается изменение эффективности и безопасности одного лекарственного средства при одновременном или последовательном его применении с другим ЛС. Взаимодействие лекарственных средств, приводящее к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии, лежит в основе рационального комбинирования (например, в составе препарата косопот — тимолол + дорзоламид).

Однако взаимодействие лекарственных средств может приводить и к снижению эффективности фармакотерапии, в таком случае речь идет о нерациональных комбинациях. В основе потенциально опасных комбинаций лежат взаимодействия лекарственных средств, приводящие к повышению риска развития НПР. Потенциально опасные комбинации ЛС являются серьезной клинической проблемой. Кроме того, НПР, возникающие при применении потенциально опасных комбинаций, также представляют собой серьезную экономическую проблему, т.к. расходы на их лечение составляют половину от затрат на терапию всех лекарственных осложнений. Взаимодействие ЛС при применении нерациональных и потенциально опасных комбинаций называется нежелательным взаимодействием. В клинической практике встречаются следующие виды взаимодействия ЛС [7]:

- фармакокинетическое — влияние одного лекарственного средства на фармакокинетические процессы (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) другого, при этом его концентрация в плазме крови изменяется;
- фармакодинамическое — влияние одного ЛС на фармакодинамику другого без изменения концентрации в плазме крови.

Наибольшее клиническое значение имеет фармакокинетическое взаимодействие на уровне биотрансформации. Некоторые противоглаукомные препараты (бета-адреноблокаторы, бринзоламид), достигнув системного кровотока, подвергаются биотрансформации в печени с участием изоферментов цитохрома Р-450 (СYP2D6 и СYP3A4). В случае если совместно с ними будут применены ингибиторы данных изоферментов, то это может привести к повышению риска системных НПР, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы [17-20]. Так, в инструкции по медицинскому применению бринзоламида сказано: «за метаболизм бринзоламида отвечают изоферменты цитохрома Р450: СYP3A4 (в основном), СYP2A6, СYP2B6, СYP2C8 и СYP2C9. Следует с осторожностью назначать препараты, ингибирующие изофермент СYP3A4, такие как кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тролеандомицин, вследствие возможного ингибирования метаболизма бринзоламида. Следует соблюдать осторожность при совместном назначении ингибиторов изофермента СYP3A4».

Офтальмологические бета-адреноблокаторы и бримонидин могут вступать в фармакодинамическое взаимодействие с такими системными препаратами, как системные бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), амиодарон, в результате чего может повыситься риск развития НПР со стороны сердечно-сосудистой системы. При таких комбинациях необходим контроль за ЧСС и ЭКГ (интервал PQ).

Еще один пример фармакодинамического взаимодействия: применение ацетазоламида совместно с сердечным гликозидом дигоксином. Ацетазоламид при системном применении может вызывать гипокалиемию, увеличивая риск гликозидной интоксикации при совместном применении с дигоксином у пациентов с ХСН и фибрилляцией предсердий.

Основные правила, позволяющие врачу избежать нежелательных взаимодействий лекарственных средств у пациентов с сочетанием глаукомы и сердечно-сосудистых заболеваний:

- при назначении нескольких лекарственных средств необходимо ознакомиться с разделом «Взаимодействие» инструкции по применению лекарственных средств, учитывая эту информацию при выборе лекарственного препарата. Для удобства поиска информации о взаимодействии ЛС можно воспользоваться специально созданными компьютерными программами (некоторые из которых размещены в свободном доступе в Интернете и функционируют в режиме on-line, например, на сайте www.drugs.com), в которые можно ввести лекарственные средства, которые планируется назначить больному, а программа «выдает» возможные нежелательные взаимодействия. В случае необходимости можно провести коррекцию сопутствующей фармакотерапии совместно с терапевтом или кардиологом;
- при выборе лекарственного препарата врачу необходимо учитывать препараты, уже назначенные по поводу сердечно-сосудистой патологии;
- в сложных случаях вынужденной полипрагмазии и высокого риска нежелательных взаимодействий — проконсультировать пациента у клинического фармаколога (при его наличии в лечебно-профилактическом учреждении);
- использовать специальные информационные ресурсы или компьютерные программы по прогнозированию межлекарственных взаимодействий, которые разработаны Минздравом и в ближайшее время начнут функционировать в рамках электронной медицинской карты.

Заключение

Итак, основными правилами ведения пациентов с глаукомой в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются следующие.

1. Профилактика системных эффектов противоглаукомных лекарственных препаратов в отношении сердечно-сосудистой системы и течения ССЗ должна заключаться в активном выявлении абсолютных противопоказаний (с участием терапевта, кардиолога), консультировании пациента с сочетанной патологией у терапевта или кардиолога при относительных противопоказаниях перед решением вопроса о назначении противоглаукомных препаратов, применении метода пальцевой блокады слезных протоков после внутриглазного применения противоглаукомных препаратов.

2. Профилактика негативного влияния лекарственных препаратов, использующихся для лечения ССЗ, на внутриглазное давление и течение глаукомы должна заключаться в коррекции режима дозирования антигипертензивных и антиангинальных лекарственных средств для недопущения падения АД в ночное время (с использованием холтеровского мониторирования АД), измерении ВГД перед началом лечения или увеличением дозы органических нитратов.

3. Необходим учет межлекарственного взаимодействия при выборе офтальмологических бета-адреноблокаторов и альфа₂-адреномиметиков (бримонидина) при применении для лечения ССЗ системных лекарственных препаратов с отрицательными хроно- (уменьшение ЧСС), ино- (уменьшение сократимости миокарда), дромотропными (угнетение внутрисердечной проводимости) эффектами. При применении офтальмологических бета-адреноблокаторов и бринзоламида следует учитывать их взаимодействие с ингибиторами CYP2D6 (антидепрессанты) и CYP3A4 (противогрибковые средства, макролиды). Кроме того, при применении у пациента с глаукомой системно ацетазоламида необходимо помнить о возможности развития гипокалиемии и повышении риска гликозидной интоксикации в случае, если пациент принимает дигоксин.

Литература / References

- Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Российский кардиологический журнал* 2012; 5(97):6–11. [Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A., Kontsevaya A.V., Deyev A.D., Kapustina A.V., Khudyakov M.B., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A. Analysis of cardiovascular diseases in 12 regions of Russian Federation included in the research "Epidemiology of cardiovascular diseases in different Russian regions". *Russian cardiology journal* 2012; 5(97):6–11. (In Russ.)].
- Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология. Национальное руководство. Москва: Гэотар-Медиа; 2012. 848 с. [Belenkov Yu.N., Oganov R.G. *Kardiologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. [Cardiology. National guidance.] M.: Geotar-Media; 2012; 848 p. (In Russ.)].
- Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Шуко А.Г. Национальное руководство (путеводитель) по глаукоме для поликлинических врачей. Москва, Столичный бизнес, 2008; 136 с. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Shchuko A.G. *Natsional'noe rukovodstvo po glaukome dlya poliklinicheskikh vrachei* [National glaucoma guidance for clinic doctors]. Moscow; Capital business, 2008; 136 p. (In Russ.)].
- Saxena R., Prakash J., Gupta S. Pharmacotherapy of glaucoma. *Indian Journal of Pharmacology* 2002; 34:71–85.
- Nieminen T., Lehtimäki T., Mäenpää J., Ropo A., Uusitalo H., Kähönen M. Ophthalmic timolol: plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67(2):237–245.
- Goldberg I., Moloney G., McCluskey P. Topical ophthalmic medications: what potential for systemic side effects and interactions with other medications. *Med J Aust* 2008; 189(7):406–407.
- Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Под ред. А.Г. Гилмана. М.: Практика; 2006. 2850 с. [Klinicheskaya farmakologiya po Gudmanu i Gilmanu [Clinical Pharmacology pursuant to Gudman and Gilman] / Red. by Gilman A.G. M.: Praktika, 2006. 2850 s. (In Russ.)].
- Zimmerman F.H., Cameron A., Fisher L.D., Ng G. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(3):654–661.
- Müskens R.P., Wolfs R.C., Witteman J.C., Hofman A., de Jong P.T., Stricker B.H., Jansonius N.M. Topical beta-blockers and mortality. *Ophthalmology* 2008; 115(11):2037–2043.
- Ergin A., Ornek K., Güllü R., Bulcun E., Ekici M., Ekici A. Effects of timolol and latanoprost on respiratory and cardiovascular status in elderly patients with glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25(5):463–466.
- 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; 84(7):710–713.
- Stewart W.C., Stewart J.A., Jackson A.L. Cardiovascular effects of timolol maleate, brimonidine or brimonidine/timolol maleate in concomitant therapy. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80(3):277–281.
- Krasińska B., Karolczak-Kulesza M., Krasiński Z., Pawlaczyk-Gabriel K., Lopatka P., Głuszek J., Tykarski A. Effects of the time of antihypertensive drugs administration on the stage of primary open-angle glaucoma in patients with arterial hypertension. *Blood Press* 2012; 21(4):240–248.
- Grunwald J.E., DuPont J., Dreyer E.B. Effect of chronic nitrate treatment on retinal vessel caliber in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1997; 123(6):753–758.
- Wizemann A.J., Wizemann V. Organic nitrate therapy in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1980; 90(1):106–109.
- Marcus M.W., Müskens R.P., Ramdas W.D., Wolfs R.C., de Jong P.T., Vingerling J.R., Hofman A., Stricker B.H., Jansonius N.M. Anti-thrombotic medication and incident open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(7):3801–3805.
- Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008; 304 с. [Kukes V.G., Grachev S.V., Ramenskaya G.B. *Metabolizm lekarstvennykh sredstv: nauchnye osnovy personalizirovannoy meditsiny*. [Metabolism of medications: scientific principles of personalized medicine]. M.: GEOTAR-Media, 2008; 304 p. (In Russ.)].
- Курешева Н.И., Брежнев А.Ю., Капкова С.Г. Распространенность псевдоэкзофалиативной глаукомы в Центральном и Центрально-Черноземном регионах России. *Глаукома* 2008; 3: 11–15. [Kuryshева N.I., Brezhnev A.Yu., Kapkova S.G. The prevalence of pseudoexfoliative glaucoma in the Central and Central-Chernozem regions of Russia. *Glaucoma* 2008; 3:11–15. (In Russ.)].
- Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю., Волков Е.Н. и др. Клинико-эпидемиологическое исследование факторов риска развития и прогрессирования глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 6(3):4–11. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Basinsky A.S., Blum E.A., Brezhnev A.Yu., Volkov E.N., Gaponko O.V., et al. Clinical and epidemiological study of risk factors of glaucoma development and progression. *Russian Ophthalmological Journal* 2013; 6(3):4–11. (In Russ.)].
- Egorov E., Ropo A., Elichev V., Astakhov Y., Alekseev V., Takhchidi K., et al. Adjunctive use of tafluprost with timolol provides additive effects for reduction of intraocular pressure in patients with glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19(2):214–222.

Поступила 27.03.2014