



# Бета-блокаторы в лечении глаукомы: история и перспективы

О.А. Киселева, Л.В. Якубова, А.М. Бессмертный

Адрес для переписки: Александр Маркович Бессмертный, bessmeram@gmail.com

*В статье представлена история создания бета-блокаторов, рассмотрены механизм их действия, побочные системные и местные эффекты, использование в терапии глаукомы, перспективные формы бета-блокаторов.*

**Ключевые слова:** бета-блокаторы, первичная глаукома, гипотензивная терапия

Последнее время в медикаментозном лечении первичной глаукомы широкое распространение получили гипотензивные средства – аналоги простагландинов, ингибиторы карбоангидразы, агонисты альфа-адренорецепторов. Между тем бета-адреноблокаторы (ББ), используемые на протяжении почти 40 лет, востребованы и сегодня. Так, результаты эпидемиологического исследования, проведенного в 37 регионах Российской Федерации, показали, что на долю ББ в стартовой терапии глаукомы приходится 62% [1].

Первый пероральный ББ пропранолол был синтезирован в 1964 г. шотландским фармакологом J. Black. В 1988 г. за эту работу и ряд других исследований он был удостоен Нобелевской премии по медицине. Появившийся в 1978 г. на американском фармацевтическом рынке первый инстилляционный ББ тимолола малеат пополнил арсенал лекарственных средств, предназначенных для лечения пациентов с глаукомой [2].

Впоследствии были синтезированы левобунолол, бупранолол, бетафунолол, пиндолол, метопролол, картеолол, надолол (неизбиратель-

ные, блокирующие бета-1- и бета-2-рецепторы), атенолол, бетаксолол (селективные, блокирующие бета-1-рецепторы), Проксодолол (отечественный неселективный альфа- и бета-адреноблокатор). Однако широкое распространение как в мире, так и в России получили только два препарата тимолол и бетаксолол. Причем тимолол входит в состав большинства комбинированных препаратов для лечения глаукомы и успешно сочетается с аналогами простагландинов, ингибиторами карбоангидразы, М-холиномиметиками, агонистами адреномиметиков.

Теория бета-адренергической рецепции появилась в середине XX в. Исходя из качественных и количественных различий в действии основных катехоламинов (адреналин, норадреналин) на органы и ткани было предложено подразделять рецепторы на альфа- и бета-адренорецепторы. Возбуждение альфа-рецепторов вызывает в основном активизацию физиологических процессов: сокращение гладких мышц сосудов, матки, уретры, дилататора зрачка и т.д. Фармакодинамические эффекты бета-блокаторов многообразны, поскольку клетки, содержащие

бета-адренергические рецепторы, широко представлены во всем организме (сердце, легкие, почки, кровеносные сосуды, эндокринные железы, нервная система, форменные элементы крови). Возбуждение бета-рецепторов характеризуется дилатацией периферических сосудов, расслаблением гладкой мускулатуры бронхов, увеличением силы и частоты сердечных сокращений и т.д. [3].

В свою очередь бета-рецепторы подразделяются на две группы: бета-1-рецепторы, стимуляция которых сопровождается увеличением силы и частоты сердечных сокращений, усилением липолиза, и бета-2-рецепторы, возбуждение которых вызывает расслабление скелетных мышц, гладких мышц бронхов и кровеносных сосудов [4].

Бета-рецепторы широко представлены, в частности, в трабекулярной ткани, эпителии хрусталика, цилиарных, хориоидальных и даже ретинальных артериях. Плотность бета-рецепторов особенно высока в пигментированном эпителии цилиарного тела, где преобладают бета-2-рецепторы. Поскольку активация бета-1- и бета-2-рецепторов цилиарного тела катехоламинами приводит к повышению секреции внутриглазной жидкости (ВГЖ), их блокирование вызывает обратный эффект – подавление секреции ВГЖ. Снижение продукции водянистой влаги, вызванное ББ, обусловлено воздействием на процесс активной секреции и ультрафильтрации. Секреция и отток ВГЖ имеют циркадный ритм. В ночные часы



вырабатывается только половина дневного количества ВГЖ, отток уменьшается. Бета-рецепторы в ночное время также неактивны, их блокада не приводит к угнетению продукции ВГЖ. Предполагаемые дополнительные эффекты ББ связаны с их способностью вызывать сокращение артериол цилиарных отростков (уменьшение цилиарной перфузии и фильтрации ВГЖ). Не исключено некоторое усиление оттока жидкости из глаза благодаря дилатации межтрабекулярных щелей. Этот эффект может быть обусловлен подавлением ББ активности бета-2-рецепторов в трабекулярной ткани [5, 6].

Все ББ, используемые при глаукоме, имеют ряд схожих основных характеристик. ББ снижают продукцию ВГЖ и кровоток в капиллярах цилиарных отростков. Гипотензивный эффект проявляется через 30 минут после закапывания. Максимальный эффект отмечается через два часа. Действие продолжается до 24 часов. Среднее снижение ВГД от исходного составляет 20–25%. Ограниченность действия ББ во время сна является следствием неактивности бета-рецепторов и циркадного снижения секреции ВГЖ. Уменьшение эффективности при длительном применении у большинства пациентов связано с гиперэкспрессией бета-рецепторов [4].

Тахифилаксия (привыкание) к препарату, ослабление лечебного эффекта могут наблюдаться уже в первый месяц терапии. Тем не менее не следует забывать, что у пациентов с глаукомой терапия пожизненная [4].

Местные побочные эффекты ББ проявляются в виде частичной потери чувствительности роговицы из-за мембраностабилизирующего действия, более выраженного у неселективных препаратов. Уменьшение продукции слезной жидкости и содержания в ней лизоцима чаще отмечается у больных, получающих неселективные ББ свыше 1–3 лет [7].

Результаты исследования цитотоксичности тимолола и его растворителя, содержащего бензалкония

хлорид, показали, что сочетание тимолола и растворителя повышает концентрацию циклического аденозинмонофосфата в слоях роговицы и замедляет ее эпителизацию после повреждения. Однако тимолол, приготовленный extempore, не обладает цитотоксичностью. Следовательно, эпителизацию нарушает растворитель, используемый при изготовлении инстилляционной формы препарата [7].

Системные побочные эффекты обусловлены тем, что ББ активно всасываются в кровь, причем в большей степени, чем их пероральные аналоги, которые метаболизируются в печени. После местного применения до 80% количества глазных капель через слезно-носовый канал попадает в сосуды слизистой оболочки носа и системный кровоток. Именно этим объясняется гипотензивное действие препаратов на парный глаз [8, 9].

Результаты исследования с участием 2233 больных глаукомой продемонстрировали, что количество и выраженность системных побочных эффектов при использовании тимолола коррелируют с уровнем препарата в плазме крови. Простая манипуляция, такая как прижатие пальцем слезного канальца и смыкание век после инстилляции тимолола, позволяет снизить общую абсорбцию препарата на 60% [10].

ББ характеризуются специфичным влиянием на физиологические и фармакологические эффекты, связанные с активацией бета-адренорецепторов. Так, все они блокируют положительный хроно- и инотропный эффекты катехоламинов. Избирательность кардиоселективного действия ББ относительна из-за отсутствия органной специфичности в распределении бета-1- и бета-2-адренорецепторов, а также наличия частичной агонистической активности. Не случайно потенциальные преимущества селективных препаратов перед неселективными проявляются лишь в тех случаях, когда в системный кровоток попадают малые дозы препаратов. При системной абсорбции высоких доз

селективных ББ избирательность их действия исчезает, и по переносимости они практически не отличаются от неселективных.

В ряде случаев действие ББ сопровождается ночной гипотонией, что может стать фактором риска прогрессирования глаукомной оптической нейропатии [4].

Из всех системных осложнений, связанных с применением тимолола, до 40% приходится на усиление бронхоспазма, обусловленное блокадой тонического рефлекторного бронхорасширяющего воздействия. ББ при местном применении способны ухудшать липидный профиль и повышать уровень холестерина в крови, увеличивая тем самым риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Неселективные ББ повышают уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в сыворотке крови и незначительно снижают уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Селективные ББ при достаточной концентрации в плазме крови также повышают содержание холестерина ЛПВП [4].

Усиление гипогликемии связано со свойством ББ подавлять глюконеогенез и гликогенолиз. Следствием этого может быть усиление сахароснижающего действия инсулина. Кроме того, ББ способны маскировать симптомы острой гипогликемии, такие как возбуждение и сердцебиение [4].

Побочные эффекты со стороны центральной нервной системы обусловлены способностью ББ проникать через гематоэнцефалический барьер. Связываясь с бета-рецепторами и серотониновыми рецепторами центральной нервной системы, ББ иногда вызывают нежелательные эффекты, такие как дезориентация, эмоциональная лабильность, депрессия, нарушение сна и сексуальная дисфункция. Большое число общих осложнений обусловлено не только широким применением ББ при глаукоме, но и передозировкой препаратов. Дело в том, что большинство больных глаукомой – лица преклонного возраста



со сниженной остротой зрения. Им трудно инстиллировать только одну каплю лекарственного средства. Таким образом, адекватная дозировка препарата может решить многие проблемы [5].

Противопоказания к применению ББ хорошо известны: бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания легких, брадикардия с частотой сердечных сокращений менее 45–50 ударов в минуту, острая и хроническая сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада 2-й и 3-й степени, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла. Это связано с тем, что при сердечно-сосудистой патологии число бета-адренорецепторов, равно как и их чувствительность к стимулирующему действию адреналина, снижается. С осторожностью ББ применяют при сахарном диабете, тиреотоксикозе, мышечной слабости, хирургических вмешательствах [11].

Наиболее доступны для клинического применения в мире тимолол и бетаксолол. В ряде исследований сравнивали гипотензивный эффект тимолола и бетаксолола. Эффект бетаксолола соответствовал таковому тимолола, но бетаксолол никогда не был эффективнее тимолола в снижении уровня внутриглазного давления. Однако в непродолжительных и долгосрочных исследованиях (до двух лет) поля

зрения у пациентов, получавших бетаксолол, сохранялись лучше. На первый взгляд бетаксолол в большей степени или так же, как тимолол, способствует сохранению зрительных функций больных глаукомой, хотя меньше снижает давление. Скорее всего нейропротективный эффект бетаксолола связан с его вазоактивными свойствами как блокатора кальциевых каналов. Поскольку неселективные ББ обладают потенциальным сосудосуживающим эффектом, влияние тимолола на сосуды глаз больных глаукомой также было проанализировано в ряде исследований. При этом на одно исследование, результаты которого подтверждают потенциальное отрицательное воздействие тимолола, приходится два других исследования, данные которых указывают на отсутствие влияния или даже на положительный эффект этого препарата на глазной кровоток [12]. Таким образом, вопрос о сосудистых эффектах ББ остается открытым.

Бетаксолол оказывает прямой нейропротективный эффект, блокируя поступление кальция в клетку и тем самым предохраняя ее от гибели [13, 14]. В этой связи интерес представляют результаты семилетнего рандомизированного исследования, в котором сравнивали эффективность тимолола и бетаксолола. Примерно половина больных через пять лет от на-

чала лечения нуждалась в дополнительном медикаментозном или хирургическом лечении. При этом достоверных различий в состоянии полей зрения в изучаемых группах не отмечалось [13].

Использование пролонгированных, низкоконцентрированных и бесконсервантных форм ББ позволяет уменьшить местные и общие побочные эффекты, повысить приверженность пациентов лечению [15–20].

В последние годы усилия ученых направлены на создание пролонгированных форм антиглаукомных препаратов (действующих от недели до нескольких месяцев) в целом и ББ в частности. Для замедления высвобождения тимолол помещают в пленки и микросферы из молочно-гликолевой кислоты [21–23], хитозановую оболочку [24], мягкие контактные линзы [25–29], гидрогели [30–32], импланты [33]. Часть исследований проводится *in vitro*, часть – *in vivo* на животных (кроликах, собаках, обезьянах). В эксперименте на кроликах показано, что одной субконъюнктивной инъекции микросферы с тимололом достаточно для снижения внутриглазного давления в течение 90 дней [23].

Таким образом, ББ не сдают передовых позиций, а появление новых форм будет способствовать усилению их роли в лечении пациентов с глаукомой. ☺

## Литература

1. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации // Российский офтальмологический журнал. 2013. Т. 6. № 3. С. 43–46.
2. Zimmerman T.J., Kaufman H.E. Timolol. A beta-adrenergic blocking agent for treatment of glaucoma // Arch. Ophthalmol. 1977. Vol. 95. № 4. P. 601–604.
3. Белоусов Ю.Б., Егорова Н.А., Сидоренко Б.А. и др. Клиническая фармакология, эффективность и безопасность бетаксолола // Фармагека. 2005. № 6. С. 89–96.
4. Hoste A.M. Beta-blockers // Glaucoma. Medical Diagnosis & Therapy / Eds. T.M. Shaarawy, M.B. Sherwood, R.A. Hitchings, J.G. Crowston. Elsevier, London, 2014. P. 548–558.
5. Bron A.J., Chidlow G., Melena J., Osborne N.N. Beta-blockers in the treatment of glaucoma // Pharmacotherapy in Glaucoma / Eds. S. Orgul, J. Flammer. Bern, Huber, 2000. P. 79–113.
6. Курышева Н.И. Бетаксолол в лечении первичной глаукомы // Глаукома. 2006. № 2. С. 73–76.
7. Kuppens E.V., de Jong C.A., Stolwijk T.R. et al. Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma // Br. J. Ophthalmol. 1995. Vol. 79. № 4. P. 339–342.
8. Lama P.J. Systemic adverse effects of beta-adrenergic blockers: an evidence-based assessment // Am. J. Ophthalmol. 2002. Vol. 134. № 5. P. 749–760.
9. Mäenpää J., Pelkonen O. Cardiac safety of ophthalmic timolol // Expert Opin. Drug Saf. 2016. Vol. 15. № 11. P. 1549–1561.
10. Zimmerman T.J., Kooner K.S., Kandarakis A.S., Ziegler L.P. Improving the therapeutic index of topically applied ocular drugs // Arch. Ophthalmol. 1984. Vol. 102. № 4. P. 551–553.
11. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. Руководство для практикующих врачей / под ред. Е.А. Егорова. М.: Литтера, 2004.



12. Grieshaber M.C., Flammer J. Is the medication used to achieve the target intraocular pressure in glaucoma therapy of relevance? – an exemplary analysis on the basis of two beta-blockers // *Prog. Ret. Eye Res.* 2010. Vol. 29. № 1. P. 79–93.
13. Watson P.G., Barnett M.F., Parker V., Haybittle J. A 7 year prospective comparative study of three topical beta blockers in the management of primary open angle glaucoma // *Br. J. Ophthalmol.* 2001. Vol. 85. № 8. P. 962–968.
14. Viswanathan A., Spera C., Mullins A. et al. Resource utilization among glaucoma patients in the UK treated with beta-blocker and non-beta-blocker adjunctive therapy: a retrospective cohort analysis // *Adv. Ther.* 2017. Vol. 34. № 7. P. 1695–1706.
15. Schenker H., Maloney S., Liss C. et al. Patient preference, efficacy, and compliance with timolol maleate ophthalmic gel-forming solution versus timolol maleate ophthalmic solution in patients with ocular hypertension or open-angle glaucoma // *Clin. Ther.* 1999. Vol. 21. № 1. P. 138–147.
16. Rouland J.F., Morel-Mandino P., Elena P.P. et al. Timolol 0.1% gel (Nyogel 0.1%) once daily versus conventional timolol 0.5% solution twice daily: a comparison of efficacy and safety // *Ophthalmologica.* 2002. Vol. 216. № 6. P. 449–454.
17. Uusitalo H., Kahonen M., Ropo A. et al. Improved systemic safety and risk-benefit ratio of topical 0.1% timolol hydrogel compared with 0.5% timolol aqueous solution in the treatment of glaucoma // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006. Vol. 244. № 11. P. 1491–1496.
18. Iester M., Telani S., Frezzotti P. et al. Ocular surface changes in glaucomatous patients treated with and without preservatives beta-blockers // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 30. № 6. P. 476–481.
19. Frezzotti P., Fogagnolo P., Haka G. In vivo confocal microscopy of conjunctiva in preservative-free timolol 0.1% gel formulation therapy for glaucoma // *Acta Ophthalmol.* 2014. Vol. 92. № 2. P. 133–140.
20. Rolle T., Spinetta R., Nuzzi R. Long term safety and tolerability of Tafluprost 0.0015% vs Timolol 0.1% preservative-free in ocular hypertensive and in primary open-angle glaucoma patients: a cross sectional study // *BMC Ophthalmol.* 2017. Vol. 17. № 1. P. 136.
21. Huang S.F., Chen J.L., Yeh M.K., Chiang C.H. Physicochemical properties and in vivo assessment of timolol-loaded poly(D,L-lactide-co-glycolide) films for long-term intraocular pressure lowering effects // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 21. № 6. P. 445–453.
22. Bertram J.P., Saluja S.S., McKain J., Lavik E.B. Sustained delivery of timolol maleate from poly(lactic-co-glycolic acid)/poly(lactic acid) microspheres for over 3 months // *J. Microencapsul.* 2009. Vol. 26. № 1. P. 18–26.
23. Lavik E., Kuehn M.H., Shoffstall A.J. et al. Sustained delivery of timolol maleate for over 90 days by subconjunctival injection // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2016. Vol. 32. № 10. P. 642–649.
24. Sezer A.D., Akbuga J. Release characteristics of chitosan treated alginate beads: II. Sustained release of a low molecular drug from chitosan treated alginate beads // *J. Microencapsul.* 1999. Vol. 16. № 6. P. 687–696.
25. Alvarez-Lorenzo C., Hiratani H., Gomez-Amoza J.L. et al. Soft contact lenses capable of sustained delivery of timolol // *J. Pharm. Sci.* 2002. Vol. 91. № 10. P. 2182–2192.
26. Peng C.C., Ben-Shlomo A., Mackay E.O. et al. Drug delivery by contact lens in spontaneously glaucomatous dogs // *Curr. Eye Res.* 2012. Vol. 37. № 3. P. 204–211.
27. Jung H.J., Abou-Jaoude M., Carbia B.E. et al. Glaucoma therapy by extended release of timolol from nanoparticle loaded silicone-hydrogel contact lenses // *J. Control. Release.* 2013. Vol. 165. № 1. P. 82–89.
28. Briuglia M.L., Urquhart A.J., Lamprou D.A. Sustained and controlled release of lipophilic drugs from a self-assembling amphiphilic peptide hydrogel // *Int. J. Pharm.* 2014. Vol. 474. № 1–2. P. 103–111.
29. Guidi G., Korogiannaki M., Sheardown H. Modification of timolol release from silicone hydrogel model contact lens materials using hyaluronic acid // *Eye Contact Lens.* 2014. Vol. 40. № 5. P. 269–276.
30. Zhang H.H., Luo Q.H., Yang Z.J. et al. Novel ophthalmic timolol maleate liposomal-hydrogel and its improved local glaucomatous therapeutic effect in vivo // *Drug Deliv.* 2011. Vol. 18. № 7. P. 502–510.
31. Dubey A., Prabhu P. Formulation and evaluation of stimulative hydrogels of timolol maleate and brimonidine tartrate for the treatment of glaucoma // *Int. J. Pharm. Investig.* 2014. Vol. 4. № 3. P. 112–118.
32. Maulvi F.A., Lakdawala D.H., Shaikh A.A. et al. In vitro and in vivo evaluation of novel implantation technology in hydrogel contact lenses for controlled drug delivery // *J. Control. Release.* 2016. Vol. 226. № 3. P. 47–56.
33. Ng X.W., Liu K.L., Veluchamy A.B. et al. A biodegradable ocular implant for long-term suppression of intraocular pressure // *Drug Deliv. Transl. Res.* 2015. Vol. 5. № 5. P. 469–479.

## Beta-Blockers in Glaucoma Therapy: History and Perspectives

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

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases

Contact person: Aleksandr Markovich Bessmertny, bessmeram@gmail.com

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

**Key words:** beta-blockers, primary glaucoma, hypotensive therapy

Офтальмология