



# Влияние гипотензивных препаратов на течение беременности у пациенток с глаукомой: данные экспериментальных и клинических наблюдений

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

Адрес для переписки: Лия Вагизовна Якубова, info@igb.ru, yakoubova@yandex.ru

*Последнее время врачи стали чаще сталкиваться с проблемами диагностики и лечения глаукомы у беременных и кормящих матерей. Это обусловлено тем, что все больше женщин рожают в зрелом возрасте, когда беременность может быть связана с повышенным риском развития и прогрессирования глаукомы. У женщин репродуктивного возраста превалирует детская и юношеская форма глаукомы. Не исключена и вторичная форма как осложнение других глазных и системных заболеваний. Лечение глаукомы у беременных до сих пор остается нерешенной проблемой из-за опасений токсического воздействия, тератогенности и побочных эффектов препаратов на плод, а также на течение самой беременности. В статье рассматриваются диагностические методы исследования, возможности консервативного, лазерного и хирургического лечения глаукомы у беременных.*

**Ключевые слова:** глаукома у беременных, антиглаукомные препараты, лазерное и хирургическое лечение глаукомы

Всесторонне оценить влияние лекарственных средств на развитие врожденной патологии не представляется возможным, поскольку соответствующие рандомизированные исследования не проводятся и достоверные сведения, касающиеся применения лекарственных средств во время беременности, отсутствуют. Предположительно лекарственные средства являются причиной 1–3% врожденных аномалий. При-

менением лекарственных препаратов во время беременности могут быть обусловлены эмбриотоксический (гибель эмбрионов) и тератогенный (возникновение различных аномалий развития) эффекты, а также пренатальная дистрофия (замедление роста и развития) [1].

## Эпидемиология

Детородный возраст женщин приходится на вторую – пятую декады жизни. Однако благодаря новым

прогрессивным репродуктивным технологиям этот возраст существенно увеличился.

Данных о распространенности глаукомы среди беременных нет. Глаукома во время беременности – редкое явление в клинической практике.

К проявлениям глаукомы ошибочно относят такие состояния, как офтальмогипертензия, сужение поля зрения, оптическая нейропатия неглаукомного происхождения. В литературе не описано случаев глаукомы, индуцированной 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 обусловленной анатомическими особенностями строения переднего отрезка глаза. Иногда вторичная глаукома развивается на фоне длительного применения глюкокортикостероидов при воспалительных заболеваниях глаз, после операции или травмы и т.д. Описан случай острого приступа глаукомы во время беременности на фоне стресса [3].

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) положительно коррелирует с возрастом и в редких случаях наблюдается при беремен-



ности. Как показали результаты исследований, глаукома встречается у 2–3% пациенток в возрасте до 40 лет, причем на долю ПОУГ приходится около 25% [4, 5]. Нередко у молодых женщин ПОУГ выявляется в продвинутых стадиях, когда требуется более активная тактика лечения.

### Изменения внутриглазного давления

В организме беременной происходят физиологические изменения, обусловленные прежде всего перестройкой гормонального фона [6]. Как следствие – снижение уровня внутриглазного давления (ВГД). Это связано с постепенным увеличением выработки прогестерона, релаксина и гонадотропина [7, 8]. Повышение уровня релаксина приводит к улучшению оттока внутриглазной жидкости [6], а увеличение уровня бета-человеческого хорионического гонадотропина – к уменьшению ее секреции [9].

Особенно заметно офтальмотонус снижается во втором и третьем триместрах беременности [6, 10–14]. В одном из исследований уровень ВГД у беременных был на 13–18% ниже, чем у небеременных аналогичного возраста, но в группе беременных с артериальной гипертензией – в меньшей степени [11]. При этом сниженный во время беременности уровень офтальмотонуса сохранялся несколько месяцев после родов [15]. Снижение ВГД у беременных объясняют уменьшением давления в эписклеральных венах и усилением оттока внутриглазной жидкости по сравнению с дородовыми показателями [16, 17].

Таким образом, беременность может положительно влиять на течение глаукомы [6, 12, 18]. Если уровень офтальмотонуса не повышается, можно отменить местную гипотензивную терапию или снизить количество применяемых препаратов. Под физиологическим снижением ВГД у беременных может маскироваться глаукома, не диагностированная до беременности. Учитывая, что после родов

ВГД возвращается к исходным значениям, женщинам с подозрением на глаукому необходимо контролировать ВГД в послеродовом периоде.

### Диагностика глаукомы

Диагностика глаукомы у беременных не отличается от таковой у других групп пациентов. При вторичной форме глаукомы важно определить основное заболевание. Исследование поля зрения у беременных с глаукомой проводится в общеустановленные сроки, поскольку глаукома во время беременности прогрессирует редко [13, 14]. Не исключена возможность появления атипичных изменений полей зрения у беременных без глаукомы, таких как битемпоральные или концентрические сужения [19, 20]. Эти изменения не сопровождаются жалобами и обычно после родов исчезают [12]. Причиной атипичных изменений полей зрения у беременных без глаукомы считается увеличение гипофиза, оказывающего давление на расположенную над ним хиазму зрительных нервов [12]. Однако существует и противоположная точка зрения [20].

### Лечение глаукомы

Изучение лекарственного воздействия на течение беременности и развитие плода при глаукоме – задача сложная в силу немногочисленности подобных клинических случаев [21, 22]. Результаты исследований, подтверждающие безопасность гипотензивных препаратов у беременных животных, не могут быть экстраполированы на человека [23]. Отсутствие побочных эффектов при использовании лекарственных препаратов у животных не позволяет с уверенностью оценить риск их воздействия на организм человека. Об этом должны быть проинформированы пациентки, получающие гипотензивное лечение.

Глазные капли абсорбируются через носослезный канал и слизистую оболочку полости носа и способны оказывать системное воздействие. Оценить его степень

сложно. Не случайно офтальмолог и пациент в каждом конкретном случае должны анализировать преимущества назначения препарата и риск, связанный с его применением [24].

При медикаментозной терапии глаукомы необходимо назначать антиглаукомные капли в максимально низких дозах. При этом следует учитывать данные Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), располагающего информацией о возможном влиянии лекарственных препаратов на организм человека и регламентирующего их применение в том числе при беременности (таблица).

### Аналоги простагландинов

Эндогенные аналоги простагландинов играют важную роль в репродуктивном цикле человека, но механизмы их воздействия до конца не изучены. 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 плода в период гестации. Повышение уровня PGF2a вызывает не только сокращение матки [25], но и в ряде случаев вазоконстрикцию в фетоплацентарной сосудистой системе [26–28]. У здоровых женщин накануне родов простагландины накапливаются в амниотической жидкости и сохраняются в ней в течение шести часов. Их концентрация увеличивается до десяти раз. Такое высокое содержание простагландинов обеспечивает хорошую родовую деятельность и быстрое раскрытие шейки матки [29].

Применение аналогов простагландинов у беременных с глаукомой вызывает много вопросов. Латанопрол, аналог PGF2a, в дозе, в 15–80 раз превышающей лечебную, оказывает эмбриотоксический эффект у животных [30], у мышей и крыс вызывает пороки развития [31, 32], но не оказывает



## Влияние гипотензивных капель во время беременности и лактации

Лекарственное средство	Воздействие на плаценту	Проникновение через плаценту	Проникновение в грудное молоко	Категория риска FDA
Тимолол	Неизвестно <sup>1</sup>	Да	Да <sup>2</sup>	C <sup>3</sup>
Левобунолол	Неизвестно <sup>1</sup>	Да	Неизвестно	C
Картеолол	Неизвестно <sup>1</sup>	Да <sup>4</sup>	Да <sup>4</sup>	C
Метипранолол	Неизвестно <sup>1</sup>	Неизвестно	Неизвестно	C
Бетаксоллол	Неизвестно <sup>1</sup>	Да	Да	C
Пилокарпин	Неизвестно <sup>1</sup>	Неизвестно	Неизвестно	C
Карбахол	Неизвестно <sup>5</sup>	Неизвестно	Неизвестно	C
Эпинефрин	Да <sup>4</sup>	Да	Неизвестно	C
Дипивефрин	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	B <sup>6</sup>
Апраклонидин	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	C
Бримонидин	Неизвестно	Да <sup>4</sup>	Да <sup>4</sup>	B
Дорзоламид	Неизвестно	Неизвестно	Да <sup>4</sup>	C
Бринзоламид	Неизвестно	Неизвестно	Да <sup>4</sup>	C
Ацетазоламид	Неизвестно	Неизвестно	Да <sup>2</sup>	C
Метазоламид	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	C
Простагландин F2a	Да	Неизвестно	Неизвестно	C
Маннитол	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	C
Глицерин	Неизвестно	Да	Неизвестно	C
Фторурацил	Неизвестно <sup>7</sup>	Неизвестно <sup>7</sup>	Неизвестно	D <sup>8</sup>
Митомицин	Неизвестно <sup>7</sup>	Неизвестно <sup>7</sup>	Неизвестно	D

<sup>1</sup> Наличие бета-рецепторов в плацентарной ткани. Данные исследований отсутствуют.

<sup>2</sup> Комитетом по лекарствам Американской академии педиатров классифицировано как материнское лекарство, обычно совместимое с грудным вскармливанием.

<sup>3</sup> Категория C: либо исследования на животных выявили неблагоприятное воздействие на плод (тератогенное, эмбриоцидное и др.) и достоверные данные исследований с участием женщин отсутствуют, либо исследования у женщин и животных недоступны.

<sup>4</sup> Исследовано только на животных.

<sup>5</sup> Обусловлено теоретически наличием холинергической активности в плацентарной ткани. Данные исследований отсутствуют.

<sup>6</sup> Категория B: либо результаты исследования репродукции животных не продемонстрировали риск нарушений развития плода, но нет контролируемых исследований у беременных, либо исследования репродукции животных показали отрицательный эффект (иной, чем снижение рождаемости) в первом триместре (без доказательств риска в более поздних триместрах), не подтвержденный в контролируемых исследованиях у женщин.

<sup>7</sup> Тератогенный эффект у животных установлен. Системное применение во время беременности противопоказано.

<sup>8</sup> Категория D: доказан риск нарушений развития плода человека.

тератогенного эффекта у кроликов и хомяков [33, 34].

При использовании капель латанопроста у десяти беременных с глаукомой отрицательного воздействия на беременность и плод не отмечалось. В одном случае зарегистрирован спонтанный выкидыш [35]. Поскольку биологически активная форма латанопроста быстро выводится из плазмы, возможно, этот препарат характеризуется минимальными побочными эффектами [36]. Однако в настоящее время простагландины E2 и F2a применяются в акушерско-гинекологической практике с целью прерывания беременности в поздние сроки.

В связи с этим рекомендуется избегать их назначения во время беременности.

### Бета-блокаторы

Известные побочные эффекты бета-блокаторов в отношении сердечно-сосудистой системы и легких могут иметь место в период беременности и лактации [37–39]. Безусловно, побочные эффекты напрямую связаны с дозой препарата.

Бета-адренорецепторы обнаруживаются в плаценте человека уже на ранних сроках беременности [40–42]. Известно также, что некоторые бета-блокаторы проникают через плаценту человека [43]. Например,

у животных введение тимолола замедляет тахикардию плода при гипоксии [44]. Поскольку у человека системное применение атенолола в первом триместре беременности может приводить к задержке роста плода [45], существует вероятность подобного воздействия и при использовании других препаратов данной группы [38].

У человека воздействие глазных форм бета-блокаторов на течение беременности и плод не изучено, несмотря на их широкое распространение. По данным некоторых авторов, бета-блокаторы относительно безопасны во время беременности [14, 46–48], но во время грудного вскармливания не применяются [12, 49]. Использовать бета-блокаторы в сроки, близкие к родам, опасно [50–52], поскольку у новорожденных в течение 24–48 часов после родов могут развиваться брадикардия и апноэ. Выделяемые в грудное молоко глазные формы тимолола и бетаксоллола [47, 49] также могут приводить к серьезным побочным эффектам вплоть до летального исхода у младенцев вследствие апноэ [53, 54]. Несмотря на это, FDA рекомендует тимолол как препарат, совместимый с грудным вскармливанием [55].

### Парасимпатомиметики

Парасимпатомиметики в виде глазных капель не оказывают тератогенного воздействия на человеческий плод, но их широкое применение во время беременности не рекомендуется. Особую осторожность следует соблюдать беременным с миастенией в анамнезе, поскольку на фоне применения парасимпатомиметиков у них могут развиваться мышечная слабость и менингит [56].

Как известно, плацента обладает холинергической активностью [57]. С функциональной активностью холинергических рецепторов может быть связано высвобождение простагландинов, регулирующих кровоток плаценты [58]. Точные механизмы воздействия холинергических рецепторов на функции плаценты и гормональный фон неизвестны. Исследова-



ния на животных показали, что карбохол и пилокарпин негативно влияют на развитие эмбриона. Между тем у человека тератогенного эффекта не выявлено [59, 60]. В отдельных клинических случаях показана безопасность применения пилокарпина в период беременности и лактации [49, 61], но воздействие на плаценту и плод не изучено.

### Симпатомиметики

Применение симпатомиметиков в период беременности допустимо, однако опубликованные экспериментальные данные немногочисленны. У животных на фоне применения эпинефрина в первом триместре отрицательных эффектов не зарегистрировано [62]. Но поскольку эпинефрин выделяется эндогенно, выявить и разграничить воздействие лекарственного и эндогенного эпинефрина сложно. Известно, что эпинефрин во время беременности способен снижать перфузию матки. Так, в эксперименте на животных под воздействием эпинефрина кровотоки матки снижались на 34% [63]. Дипивефрин подобных отрицательных эффектов в эксперименте на животных не продемонстрировал, но безопасность его применения у человека не изучена. Применять эпинефрин и дипивефрин при грудном вскармливании нужно с осторожностью, поскольку данных об их проникновении в грудное молоко нет. Эксперименты с альфа-2-адреномиметиком бримонидином на животных не выявили вредного воздействия. Тем не менее известно, что он проходит через плаценту и выделяется в грудное молоко [64]. Высокие дозы апраклонидина в эксперименте на животных оказывали токсическое действие на эмбрион [65]. Альфа-адренергические рецепторы в плаценте не обнаружены [66], но роль системных адреномиметиков в регуляции секреции «молочного» гормона пролактина [67] гипотезой очевидна. Вместе с тем воздействие капельной формы бримонидина на уровень пролактина у животных и человека остается неизвестным.

Поскольку информация о воздействии альфа-2-адренорецепторов на человека отсутствует, рекомендуется с осторожностью применять их у беременных.

### Ингибиторы карбоангидразы

Пероральные формы ингибиторов карбоангидразы (ИКА) противопоказаны в период беременности и лактации. Тератогенный эффект ацетазоламида и метазоламида подтвержден у животных [68–70]. При этом ретроспективный анализ данных не показал повышенного риска для плода человека [71, 72]. У животных использование ацетазоламида в первом триместре беременности также не вызывало побочных эффектов [72–74]. Однако описаны случаи неонатальной дегидратации, метаболических нарушений, внутричерепной гипертензии у плода при применении ацетазоламида во время беременности и грудного вскармливания, поскольку препарат выделяется в грудное молоко [75–77]. FDA относит ацетазоламид к лекарственным средствам, совместимым с грудным вскармливанием [55]. Глазные формы ИКА изучены еще меньше. В эксперименте на крысах зафиксировано выделение бринзоламида в молоко. Соответствующих данных в отношении человека нет [78]. В эксперименте на фоне применения дорзоламида в дозах, превышающих лечебные, отмечались пороки развития [79]. Далеко не всегда экспериментальные данные на животных применимы к человеку. Кроме того, данные об отрицательном воздействии ИКА у женщин во время беременности и грудного вскармливания отсутствуют. Исходя из этого, можно с осторожностью рекомендовать препараты этой группы к применению во втором и третьем триместрах беременности с отменой после родов или переходом на искусственное вскармливание.

### Гиперосмотические средства

Гиперосмотические препараты (маннитол, глицерин) при лечении глаукомы используются редко, по-

этому данных об их побочных эффектах у беременных нет.

В эксперименте на животных введение гиперосмотиков в амниотическую мембрану сопровождалось выкидышем [80]. У крыс при внутривенном введении зафиксированы геморагии плода. Пороки развития не выявлены [81].

Данные о побочных проявлениях при пероральном применении глицерола у человека отсутствуют. Между тем известно, что в небольшом количестве он проходит через плаценту [82]. В связи с этим гиперосмотические препараты относительно противопоказаны при беременности.

### Лазерное и хирургическое лечение глаукомы

В силу потенциального риска, связанного с применением гипотензивных лекарственных средств у беременных, может возникнуть потребность в немедикаментозных методах лечения. Лазерное лечение (лазерная трабекулопластика, иридотомия) по показаниям может быть хорошей альтернативой медикаментозному лечению. Лазерная трабекулопластика у беременных выполняется только при ПООУ. Хирургическое лечение глаукомы целесообразно проводить заблаговременно, до планирования беременности, особенно при далеко зашедших стадиях болезни, а также в случае угрозы утраты зрительных функций [83–85]. Учитывая высокий риск для матери и ребенка, хирургическое лечение во время беременности проводят в крайнем случае. Сказанное распространяется на анестезиологическое пособие, антиметаболиты, послеоперационные осложнения, требующие дополнительного лечения. Применение антиметаболитов во время беременности недопустимо из-за возможности тератогенного воздействия на плод [2].

### Заключение

Чем старше женщина, тем выше вероятность сочетания глаукомы и беременности. Назначение во время беременности лекарственных средств, тератогенность и ток-



сичность которых у человека мало изучены, несет в себе определенный риск.

Глаукома – хроническая болезнь, требующая длительного консервативного лечения. Именно поэтому, планируя беременность, необходимо проконсультироваться с офтальмологом.

Как показывает практический опыт, женщины с хроническими заболеваниями продолжают лечение до момента диагностирования беременности. Соответственно лекарственное воздействие имеет место в период зачатия и органогенеза. Говоря о негативном влиянии лекарственного средства на эмбрион, необходимо обозначить критические для его развития периоды:

- период, предшествующий зачатию (наибольшую опасность представляет прием незадолго до зачатия лекарственных средств, характеризующихся кумулятивными свойствами);
- с момента зачатия до 11-го дня (эмбрион отвечает на неблагоприятные воздействия по принципу «все или ничего», то есть

либо погибает, либо выживает без каких-либо повреждений);

- с 11-го дня до третьей недели (после 11-го дня начинается органогенез, поэтому данный период максимально опасен с точки зрения формирования врожденных аномалий);
- с четвертой по девятую неделю (лекарственные средства могут нарушать рост и функционирование нормально сформированных органов);
- с девятой недели до родов (возможно нарушение метаболических процессов и постнатальных функций).

Женщина должна быть информирована о токсическом и тератогенном воздействии лекарственных средств и, планируя беременность, своевременно обсуждать с врачом ее ведение.

Препараты, токсическое и тератогенное действие которых известно, должны быть отменены. Возможно, при глаукоме начальных стадий отмена препаратов на девять месяцев не окажет повреждающего действия на зрительные функции. Если отмена препаратов

невозможна, необходимо выбрать наиболее безопасное средство в низких дозах. Минимизировать системное воздействие глазных капель можно, обучив беременную осторожно нажимать пальцем на область внутреннего угла глаза после закапывания [86, 87]. Во время кормления грудью такие препараты, как бета-блокаторы и ИКА, отменяются. Лазерное лечение проводится по показаниям с целью отмены гипотензивной терапии или уменьшения количества препаратов и кратности закапываний. При угрозе прогрессирования глаукомной нейропатии хирургическое лечение целесообразно проводить до наступления беременности. Однако следует учитывать, что хирургическое лечение не всегда позволяет добиться необходимого результата у пациентов молодого возраста.

Приходится констатировать, что консервативное лечение глаукомы во время беременности остается нерешенной проблемой из-за риска тератогенности, побочных эффектов и токсического воздействия препаратов на плод. ☹

## Литература

1. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х, 2005.
2. Wilensky J.T. Pregnancy and glaucoma / E.J. Higginbotham, D.A. Lee (eds). Management of difficult glaucoma. Boston: Blackwell Scientific, 1994. P. 246–249.
3. Kearns P.P., Dhillon B.J. Angle closure glaucoma precipitated by labour // Acta Ophthalmol. (Copenh.). 1990. Vol. 68. № 2. P. 225–226.
4. Goldwyn R., Waltman S.R., Becker B. Primary open-angle glaucoma in adolescents and young adults // Arch. Ophthalmol. 1970. Vol. 84. № 5. P. 579–582.
5. Yoshida M., Okada E., Mizuki N. et al. Age-specific prevalence of open-angle glaucoma and its relationship to refraction among more than 60,000 asymptomatic Japanese subjects // J. Clin. Epidemiol. 2001. Vol. 54. № 11. P. 1151–1158.
6. Kass M.A., Sears M.L. Hormonal regulation of intraocular pressure // Surv. Ophthalmol. 1977. Vol. 22. № 3. P. 153–176.
7. Posthumus R.G. The use and the possibilities of progesterone in the treatment of glaucoma // Ophthalmologica. 1952. Vol. 124. № 1. P. 17–25.
8. Meyer E.J., Leibowitz H., Christman E.H., Niffenegger J.A. Influence of norethynodrel with mestranol on intraocular pressure in glaucoma // Arch. Ophthalmol. 1966. Vol. 75. № 2. P. 157–161.
9. Sears M., Mead A. A major pathway for the regulation of intraocular pressure // Int. Ophthalmol. 1983. Vol. 6. № 3. P. 201–212.
10. Qureshi I.A., Xi X.R., Wu X.D. Intraocular pressure trends in pregnancy and in the third trimester hypertensive patients // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1996. Vol. 75. № 9. P. 816–819.
11. Phillips C.I., Gore S.M. Ocular hypotensive effect of late pregnancy with and without high blood pressure // Br. J. Ophthalmol. 1985. Vol. 69. № 2. P. 117–119.
12. Sunness J.S. The pregnant woman's eye // Surv. Ophthalmol. 1988. Vol. 32. № 4. P. 219–238.
13. Brauner S.C., Chen T.C., Hutchinson B.T. et al. The course of glaucoma during pregnancy: a retrospective case series // Arch. Ophthalmol. 2006. Vol. 124. № 8. P. 1089–1094.
14. Hernandez C.M., Fejoo J.G., Vidal F.F. et al. Intraocular pressure, topical therapy and visual field in pregnancy. Presented at EGS 9<sup>th</sup> congress. Madrid, 2010. Poster P3.22.
15. Wilke K. Episcleral venous pressure and pregnancy [proceedings] // Acta Ophthalmol. Suppl. 1975. Vol. 125. P. 40–41.
16. Horven I., Gjonnaes H., Kroese A. Blood circulating changes in the eye and limbs with relation to pregnancy and female sex hormones // Acta Ophthalmol. (Copenh.). 1976. Vol. 54. № 2. P. 203–214.
17. Paterson G.D., Miller S.J. Hormonal influence in simple glaucoma. A preliminary report // Br. J. Ophthalmol. 1963. Vol. 47. P. 129–137.
18. Imre J. Pregnancy and the eye, their endocrinological relations. XV Concilium Ophthalmol. Egypte, 1937.



19. Carvill M. Bitemporal contraction of the fields of vision in pregnancy // *Am. J. Ophthalmol.* 1923. Vol. 6. P. 885–891.
20. Miller N.R., Newman N.J. *Clinical neuro-ophthalmology*. 5<sup>th</sup> Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
21. Shepard T.H. Human teratogenicity // *Adv. Pediatr.* 1986. Vol. 33. P. 225–268.
22. Reece A.A., Hobbins J.C., Mahoney M.J. *et al.* *Medicine of the fetus and mother*. 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992. P. 327–346.
23. Flach A.J. Glaucoma treatment and pregnancy // *Arch. Ophthalmol.* 1991. Vol. 109. № 4. P. 463.
24. 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.
25. Karim S.M. Physiological rôle of prostaglandins in the control of parturition and menstruation // *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1972. Vol. 16. Suppl. 16. P. 105–111.
26. Sideris E.B., Yokochi K., Coceani F., Olley P.M. Prostaglandins and fetal cardiac output distribution in the lamb // *Am. J. Physiol.* 1985. Vol. 248. № 6. Pt. 2. H853–8.
27. Printz M.P., Skidgel R.A., Friedman W.F. Studies of pulmonary prostaglandin biosynthetic and catabolic enzymes as factors in ductus arteriosus patency and closure. Evidence for a shift in products with gestational age // *Pediatr. Res.* 1984. Vol. 18. № 1. P. 19–24.
28. Philips J.B., Lyrene R.K. Prostaglandins, related compounds, and the perinatal pulmonary circulation // *Clin. Perinatol.* 1984. Vol. 11. № 3. P. 565–579.
29. Da Silva Dal Pizzol T., Knop F.P., Mengue S.S. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: systematic review and meta-analysis // *Reprod. Toxicol.* 2006. Vol. 22. № 4. P. 666–671.
30. Product information. Xalatan. Pharmacia & Upjohn, 1999. Kalamazoo, MI.
31. Persaud T.V. The effects of prostaglandin F 2alpha on pregnancy and fetal development in mice // *Toxicology.* 1974. Vol. 2. № 1. P. 25–29.
32. Matsuoka Y., Fujita T., Nozato T. *et al.* Toxicity and teratogenicity of prostaglandin F2 alpha // *Iyakuhin Kenkyu.* 1971. Vol. 2. P. 403–413.
33. Chang M.C., Hunt D.M. Effect of prostaglandin F 2 on the early pregnancy of rabbits // *Nature.* 1972. Vol. 236. № 5342. P. 120–121.
34. Hilbelink D.R., Chen L.T., Lanning J.C., Persaud T.V. Pregnancy and fetal development in hamsters treated with prostaglandin F2 alpha // *Prostaglandins Leukot. Med.* 1982. Vol. 8. № 4. P. 399–402.
35. De Santis M., Lucchese A., Carducci B. *et al.* Latanoprost exposure in pregnancy // *Am. J. Ophthalmol.* 2004. Vol. 138. № 2. P. 305–306.
36. Riddiough M.A. Preventing, detecting and managing adverse reactions of antihypertensive agents in the ambulant patient with essential hypertension // *Am. J. Hosp. Pharm.* 1977. Vol. 34. № 5. P. 465–479.
37. Rayburn W.F., Zuspan F.P. *Drug therapy in obstetrics and gynecology*. 3<sup>rd</sup> Ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1992. P. 194–197.
38. Киселева О.А., Якубова Л.В., Бессмертный А.М. Бета-блокаторы в современной терапии глаукомы. Обзор // *Офтальмология*. 2013. № 10 (2). С. 20–23.
39. 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. Vol. 50. № 6. P. 1082–1088.
40. Whitsett J.A., Johnson C.L., Noguchi A. *et al.* Beta-adrenergic receptors and catecholamine-sensitive adenylate cyclase of the human placenta // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980. Vol. 50. № 1. P. 27–32.
41. Barnett D.B., Cook N., Nahorski S.R. Heterogeneity of beta-adrenoreceptor subtypes in the human placenta // *J. Auton. Pharmacol.* 1982. Vol. 2. № 2. P. 103–110.
42. 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. Vol. 159. № 1. P. 42–47.
43. Blaul G. Local beta blockaders in pregnancy // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 1985. Vol. 187. № 1. P. 57–59.
44. Butters L., Kennedy S., Rubin P.C. Atenolol in essential hypertension during pregnancy // *BMJ.* 1990. Vol. 301. № 6752. P. 587–589.
45. Frishman W.H., Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy // *Am. Heart J.* 1988. Vol. 115. № 1. Pt. 1. P. 147–152.
46. Morselli P.L., Boutroy M.J., Bianchetti G. *et al.* Placental transfer and perinatal pharmacokinetics of betaxolol // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990. Vol. 38. № 5. P. 477–483.
47. 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. Vol. 38. № 6. P. 535–539.
48. Lustgarten J.S., Podos S.M. Topical timolol and the nursing mother // *Arch. Ophthalmol.* 1983. Vol. 101. № 9. P. 1381–1382.
49. Kuzelová M., Jurinová J., Jencová D. *et al.* Development of a withdrawal syndrome in a neonate after long-term therapy of the mother with metipranolol during pregnancy // *Cesk. Pediatr.* 1993. Vol. 48. № 10. P. 608–610.
50. Fox R.E., Marx C., Stark A.R. Neonatal effects of maternal nadolol therapy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985. Vol. 152. № 8. P. 1045–1046.
51. Woods D.L., Morrell D.F. Atenolol: side effects in a newborn infant // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1982. Vol. 285. № 6343. P. 691–692.
52. Williams T., Ginther W.H. Hazard of ophthalmic timolol // *N. Engl. J. Med.* 1982. Vol. 306. № 24. P. 1485–1486.
53. Burnstine R.A., Felton J.L., Ginther W.H. Cardiorespiratory reaction to timolol maleate in a pediatric patient: a case report // *Ann. Ophthalmol.* 1982. Vol. 14. № 10. P. 905–906.
54. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk // *Pediatrics.* 1994. Vol. 93. № 1. P. 137–150.
55. Samples J.R., Meyer S.M. Use of ophthalmic medications in pregnant and nursing women // *Am. J. Ophthalmol.* 1988. Vol. 106. № 5. P. 616–623.
56. King R.G., Gude N.M., Krishna B.R. *et al.* Human placental acetylcholine // *Reprod. Fertil. Dev.* 1991. Vol. 3. № 4. P. 405–411.
57. Sastry B.V. Human placental cholinergic system // *Biochem. Pharmacol.* 1997. Vol. 53. № 11. P. 1577–1586.
58. Landauer W. The teratogenic activity of pilocarpine, pilocarpidine and their isomers, with special reference to the importance of steric configuration // *J. Exp. Zool.* 1956. Vol. 132. P. 39–50.
59. Meiniel R. Neuromuscular blocking agents and axial teratogenesis in the avian embryo. Can axial morphogenetic disorders be explained by pharmacological action upon muscle tissue? // *Teratology.* 1981. Vol. 23. № 2. P. 259–271.
60. Chew E.Y., Trope G.E., Mitchell B.J. Diurnal intraocular pressure in young adults with central retinal vein occlusion // *Ophthalmology.* 1987. Vol. 94. № 12. P. 1545–1549.

Офтальмология



61. Morgan C.D., Sandler M., Panigel M. Placental transfer of catecholamines in vitro and in vivo // Am. J. Obstet. Gynecol. 1972. Vol. 112. № 8. P. 1068–1075.
62. 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. Vol. 124. № 2. P. 156–163.
63. Product information. Alphagan. Allergan, 1999. Irvine, CA.
64. Product Information. Iopidine. Alcon Laboratories, 1999. Fort Worth, TX.
65. Gardey-Levassort C., Ventura M.A., Thiroux G. et al. An attempt to identify – adrenoceptors in the human placenta // Dev. Pharmacol. Ther. 1984. Vol. 7. № 1. P. 85–88.
66. Lien E.L., Morrison A., Kassirich J. et al. Alpha-2-adrenergic control of prolactin release // Neuroendocrinology. 1986. Vol. 44. № 2. P. 184–189.
67. Holmes L.B., Kawanishi H., Munoz A. Acetazolamide: maternal toxicity, pattern of malformations, and litter effect // Teratology. 1988. Vol. 37. № 4. P. 335–342.
68. Scott W.J., Hirsch K.S., DeSesso J.M., Wilson J.G. Comparative studies on acetazolamide teratogenesis in pregnant rats, rabbits, and rhesus monkeys // Teratology. 1981. Vol. 24. № 1. P. 37–42.
69. Worsham G.F., Beckman E.N., Mitchell E.H. Sacrococcygeal teratoma in a neonate. Association with maternal use of acetazolamide // JAMA. 1978. Vol. 240. № 3. P. 251–252.
70. McBride W.G. The teratogenic action of drugs // Med. J. Aust. 1963. Vol. 2. P. 689–692.
71. Heinonen O.P., Slone D., Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977.
72. Dieckmann W.J., Harrod J., Monardo A. The treatment of pre-eclamptic edema with acetazoleamide (diamox) // Am. J. Obstet. Gynecol. 1957. Vol. 73. № 4. P. 789–800.
73. 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. Vol. 35. № 1. P. 85–88.
74. Crane C.H. Effect on fetus of mother taking a diuretic // JAMA. 1957. Vol. 165.
75. Lee A.G., Pless M., Falardeau J. et al. The use of acetazolamide in idiopathic intracranial hypertension during pregnancy // Am. J. Ophthalmol. 2005. Vol. 139. № 5. P. 855–859.
76. Ozawa H., Azuma E., Shindo K. et al. Transient renal tubular acidosis in a neonate following transplacental acetazolamide // Eur. J. Pediatr. 2001. Vol. 160. № 5. P. 321–322.
77. Product information. Azopt. Alcon Laboratories, 1999. Fort Worth, TX. (Manufacturer's Information: azopt product monograph. Texas: Alcon Ophthalmics, Fort Worth, 1998).
78. Product information. Trusopt. Merck, 1999. West Point, PA. (Manufacturer's information: trusopt product monograph. Pennsylvania: Merck & Co Inc, West Point, 1999).
79. Craft I.L., Musa B.D. Hypertonic solutions to induce abortion // Br. Med. J. 1971. Vol. 2. № 5752. P. 49.
80. Petter C. Lesions of the extremities induced in the rat fetus by intravenous injections of hypertonic mannitol in the mother // CR Seances Soc. Biol. Fil. 1967. Vol. 161. № 5. P. 1010–1014.
81. Lasunción M.A., Lorenzo J., Palacín M., Herrera E. Maternal factors modulating nutrient transfer to fetus // Biol. Neonate. 1987. Vol. 51. № 2. P. 86–93.
82. Sherwood M.B., Migdal C.S., Hitchings R.A. et al. Initial treatment of glaucoma: surgery or medications // Surv. Ophthalmol. 1993. Vol. 37. № 4. P. 293–305.
83. Migdal C.S., Gregory W., Hitchings R. Long-term functional outcome after early surgery compared with laser and medicine in open-angle glaucoma // Ophthalmology. 1994. Vol. 101. № 10. P. 1651–1656.
84. Wertheim M., Broadway D.C. Cyclodiode laser therapy to control intraocular pressure during pregnancy // Br. J. Ophthalmol. 2002. Vol. 86. № 11. P. 1318–1319.
85. 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. Vol. 106. P. 138–145.
86. 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. С. 16–19.

### The Influence of Hypotensive Medications on the Course of Pregnancy in Patients with Glaucoma According to Experimental and Clinical Observations

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

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases

Contact person: Liya Vagizovna Yakubova, info@igb.ru, yakubova@yandex.ru

*In the recent years the doctors have become more likely to face with the problems of diagnosis and treatment glaucoma 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. 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. Treatment of glaucoma in 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 review discusses diagnostic methods, the possibility of conservative, laser and surgical treatment of glaucoma during pregnancy in women.*

**Key words:** glaucoma during pregnancy, antiglaucoma medication, laser and surgical treatment of glaucoma