

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-08>

Полипрагмазия в офтальмологической практике

Л. Мошетьова², доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН,

М. Сошина¹,

Д. Сычев¹, доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН,

К. Туркина¹, кандидат медицинских наук,

А. Лопарева²

¹Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования, Москва

²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

E-mail: greenmaha@yandex.ru

Представлена дискуссия, касающаяся клинического случая пациентки П., 70 лет, обратившейся для обследования в консультативное отделение офтальмологической больницы с верифицированным ранее диагнозом «открытоугольная глаукома Ia, начальная катаракта, гиперметропия слабой степени». У пациентки на фоне инстилляций местной формы β -адреноблокатора и α -адреномиметика в сочетании с пароксетином (антидепрессант группы обратного захвата серотонина) развились слабость, гипотония и брадикардия (АД – 100/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 58 в минуту). В данном случае развилась серьезная нежелательная реакция, достоверно связанная с неблагоприятным взаимодействием лекарственных средств (по шкале Ногг-Hansten).

Ключевые слова: офтальмология, β -адреноблокаторы, тимолол, полипрагмазия, глаукома, СYP2D6, пароксетин.

Для цитирования: Мошетьова Л., Сошина М., Сычев Д. и др. Полипрагмазия в офтальмологической практике // Врач. – 2018; 29 (7): 40–43. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-08>

В современном мире наблюдается тенденция к увеличению средней продолжительности жизни, особенно в развитых странах. Пожилые люди чаще болеют и, как показывают клинико-эпидемиологические исследования, могут иметь до 8 значимых хронических заболеваний (мультиморбидность), в связи с чем вынуждены получать большое количество лекарственных средств (ЛС) [1]. Стремление повысить эффективность лечения и избавить пациента от развившихся у него заболеваний неизбежно приводит к назначению большого количества ЛС – полипрагмазии [2].

Глаукома – хроническое заболевание, требующее постоянного консервативного лечения с использованием глазных капель, снижающих повышенное внутриглазное давление (ВГД). Общая заболеваемость глаукомой увеличивается с возрастом: глаукома встречается у

0,1% больных 40–49 лет, у 2,8% – в возрасте 60–69 лет, у 14,3% – старше 80 лет [3], т.е. глаукомой чаще страдают люди в возрасте старше 80 лет. Полипрагмазия встречается примерно у 56% пациентов до 65 лет и 73% – старше 65 лет [4].

Было бы неправильно думать, что действие глазных капель ограничивается глазом. Глазные капли в основном всасываются в системный кровоток в слизистой оболочке носа и верхней части желудочно-кишечного тракта. Поскольку препарат минует первое прохождение через печень и попадает сразу в системный кровоток, его биодоступность при инстилляциях в конъюнктивальную полость можно сравнить с таковой при его внутривенном введении [5].

Приводим клинический пример.

Пациентка П., 70 лет, обратилась с жалобами на снижение зрения. В анамнезе – открытоугольная Ia глаукома, длительность заболевания – около 1 года. Применяет комбинированный препарат, содержащий неселективный 0,5% β -адреноблокатор 0,5% и селективный 0,2% α_2 -адреномиметик 2 раза в день в оба глаза. У пациентки – непереносимость препаратов группы аналогов простагландинов (гиперемия конъюнктивы и зуд век). Установленные сопутствующие заболевания: остеохондроз шейного отдела позвоночника, тревожно-депрессивное расстройство, по поводу чего пациентка постоянно принимает антидепрессант группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в дозе 20 мг/сут.

Дополнительные жалобы: слабость, головокружение, сонливость, брадикардия. Указанные состояния стали беспокоить пациентку в последние 3 мес. АД – 100/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 58 в минуту.

На момент обращения:

Visus OD=0,7 sph (+) 0,75D= 0,9; OS=0,6 sph (+) 0,75D=0,8-0,9.

ВГД OD=28 мм рт. ст., OS=27 мм рт. ст. (тонометрия по методу Маклакова, грузом 10 г). *Гониоскопия:* угол передней камеры средней ширины, умеренная экзогенная пигментация (2 балла по А.П. Нестерову). Толщина роговицы в центральной зоне: OD – 555 мкм, OS – 550 мкм.

По результатам стандартного офтальмологического обследования, биомикроскопии и офтальмоскопии был подтвержден диагноз: OU открытоугольная Ib-глаукома; начальная катаракта; гиперметропия слабой степени.

Ввиду дополнительных жалоб пациентки и снижения частоты пульса выполнена ЭКГ. Установлены синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада I степени. ЧСС – 55 в минуту. Гипотонию и брадикардию пациентка никогда не отмечала.

Учитывая изложенное, даны следующие рекомендации: отмена препарата комбиган, лазерная трабекулопластика на оба глаза.

При осмотре пациентки через 7 дней она отмечала отсутствие перечисленных жалоб. Показатели ВГД нормализовались (19 мм рт. ст. по методу Маклакова грузом 10 г). Была повторно проведена ЭКГ; показатели соответствовали возрастной норме: ЧСС – 76 в минуту.

Взаимодействие ЛС разных групп может приводить к нивелированию их лечебного эффекта или к усилению побочных действий. Наиболее распространенный механизм, лежащий в основе межлекарственного взаимодействия, – ингибирование либо индуцирование активности цитохрома P450. При ингибировании активности изоферментов происходит снижение метаболизма ЛС, концентрация препарата повышается, что приводит к усилению фармакологического действия и повышению частоты возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Индукция активности цитохрома P450 повышает метаболизм ЛС, и концентрация препарата не попадает в терапевтический диапазон [6].

Тимолол на 90% метаболизируется изоферментом цитохрома P450 CYP2D6 и на 10% – CYP2C19, локализованных в печени [7]. Совместное применение субстратов CYP2D6 с ингибиторами приводит к угнетению метаболизма субстратов, следствием чего может быть повышение концентрации ЛС в организме и их длительной циркуляции, возникновение побочных эффектов, связанных с применением ЛС [8].

В исследованиях на микросомах печени человека было изучено действие СИОЗС флуоксетина и пароксетина (известных ингибиторов CYP2D6) на метаболизм тимолола в микросомах печени человека и криоконсервированных гепатоцитах [9]. К. Bertelsen и соавт. (2003) установили, что пароксетин – наиболее сильный ингибитор CYP2D6 [10]. Оба препарата являлись сильными ингибиторами формирования основных метаболитов тимолола *in vitro*, что также подтверждает значительную роль CYP2D6 в метаболизме тимолола. J. Маепра и соавт. (2014) исследовали влияние пароксетина на фармакокинетику и фармакодинамику 2 офтальмологических продуктов тимолола – 0,1% тимолол-геля и 0,5% водного тимолола [11]. Все добровольцы принимали 20 мг пароксетина либо плацебо в течение 3 дней для максимального ингибирования CYP2D6. В день приема последней дозы был инстиллирован офтальмологический тимолол в оба глаза. В группе принимающих пароксетин отмечено значительное снижение средней ЧСС, а также снижение ЧСС сразу после вертикализации при проведении ортостатической пробы после применение 0,5% тимолола. Однако указанные явления практически не наблюдались при использовании 0,1% тимолол-геля. Кроме того, отмечена большая разли-

ца между концентрациями тимолола малеата в плазме крови у здоровых добровольцев после приема плацебо и пароксетина. Особенно риску сердечных неблагоприятных реакций были подвержены пациенты с высокими концентрациями тимолола в плазме крови (>0,7 нг/мл). Такие критические значения констатировались у больных, которым инстиллировали 0,5% водный раствор тимолола. При данном исследовании может недооцениваться клиническая значимость, так как в клинической практике офтальмологический тимолол применяется дважды в день, что может привести к значительно более высокой его концентрации в плазме крови [12].

Подобные случаи лекарственных взаимодействий уже не раз были описаны в мировой литературе. М. Huber и соавт. (2013) сообщали, что офтальмологический тимолол – один из препаратов, наиболее часто назначаемых для лечения глаукомы у пожилых пациентов (n=9000), проживающих в домах престарелых в Германии [13]. Все пациенты одновременно употребляли ЛС нескольких групп (в среднем – около 7 системных препаратов). Многие пожилые пациенты одновременно принимали ингибиторы цитохрома P450 2D6, такие как пароксетин или флуоксетин. Это приводило к системному взаимодействию с тимололом, что было особенно выражено в случае генетически обусловленной сниженной ферментативной активности CYP2D6.

При анализе сообщений о НЛР весьма важно определить степень достоверности причинно-следственной связи (ПСС) «НЛР – взаимодействие ЛС». В большей степени решению данной проблемы отвечает шкала Horn–Hansten (2007) [4, 13, 14]. В ней используются опросники, ориентированные на получение конкретных ответов, выраженных количественно в баллах (число баллов соответствует степени достоверности). Определение степени достоверности ПСС «НЛР – взаимодействие ЛС» – чрезвычайно важный этап оценки НЛР. Он предполагает проведение анализа с целью получения доказательств того, что именно данная комбинация препаратов явилась причиной возникших у конкретного больного НЛР [4].

В процессе оценки конкретного случая необходимо получить ответы по шкале «НЛР – взаимодействие ЛС», которые ранжируются по баллам (см. таблицу).

Степень достоверности связи НЛР с взаимодействием назначенных ЛС, определенная по шкале Horn–Hansten, может быть отнесена к категории вероятной.

При рассмотрении приведенного клинического случая с учетом критериев Бирса и шкалы антихолинэргической нагрузки пароксетин следует отнести к препаратам с высоким антихолинэргическим потенциалом; риск от использования данного препарата с высокой степенью доказательности явно превосходит пользу. Кроме того, нам удалось выявить опасное вза-

**Шкала Horn-Hansten для определения степени достоверности ПСС
«НЛР – взаимодействие ЛС» у пациентки П.**

Вопрос	Варианты ответов	Баллы
1. Есть ли достоверные данные о взаимодействии конкретных ЛС у людей?	Хорошо известная НЛР	2
2. Известно ли к настоящему времени, что основное ЛС* может изменять свое действие под действием взаимодействующего ЛС?	Подтвержденные данные существуют	2
3. Известно ли к настоящему времени, что взаимодействующее ЛС** может вступать в реакции взаимодействия с основным ЛС?	То же	2
4. Существует ли связь НЛР со временем одновременного приема препаратов	Связь существует	2
5. Происходит ли ослабление проявлений взаимодействия ЛС после отмены взаимодействующего ЛС без каких-либо изменений в приеме основного ЛС?	Происходит	2
6. Происходит ли возобновление НЛР при повторном назначении взаимодействующего ЛС на фоне использования основного ЛС?	Нет информации	0
7. Существуют ли обоснованные альтернативные объяснения развития НЛР?	То же	0
8. Наблюдалось ли изменение концентрации основного ЛС в крови (или других жидкостях), соответствующее предполагаемому взаимодействию?	– « –	0
9. Подтверждается ли лекарственное взаимодействие какими-либо объективными доказательствами воздействия на эффекты основного ЛС (кроме изменения концентрации – см. вопрос 8)?	Выраженное изменение клинических эффектов	2
10. Отмечалось ли увеличение/уменьшение проявлений НЛР при взаимодействии ЛС после увеличения/снижения дозы взаимодействующего ЛС?	Нет данных	0
11. Отмечал ли пациент аналогичную реакцию на ту же или подобную комбинацию ЛС при любых прежних приемах?	То же	0
12. Происходит ли возобновление НЛР при назначении плацебо на фоне использования основного ЛС (после отмены взаимодействующего ЛС)?	– « –	0
Всего		12

Примечание. * – основной препарат – ЛС (пароксетин), оказывающее основное действие, которое изменяется на фоне взаимодействия; ** – взаимодействующий препарат – ЛС (тимолол), которое изменяет действие основного препарата.

имодействие по шкале взаимодействий (http://www.drugs.com/drug_interactions) между тимололом, офтальмологической формой β-адреноблокатора и пароксетином – СИОЗС, которое расценивается по степени тяжести как умеренное (повышение степени риска развития гипотонии и брадикардии, слабости, повышенный риск развития головокружения, обмороков, аритмии).

Борьба с полипрагмазией – одна из важных задач при оказании медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста, так как она является основным фактором риска развития НЛР у людей этой категории. С целью минимизации полипрагмазии у пожилых пациентов необходимо использовать современные методы анализа каждого назначения ЛС (индекс рациональности ЛС, шкала антихолинергической нагрузки) и методы оптимизации фармакотерапии с помощью «ограничительных» перечней (критерии Бирса, критерии STOPP/START), которые позволят снизить число ошибок при применении ЛС

и сделать фармакотерапию максимально эффективной и безопасной [14].

Персонализированный подход к каждому пациенту необходим, потому что безопасность ЛС зависит от индивидуальных особенностей организма. Такой подход позволит не только повысить безопасность медикаментозного лечения, но и сократить расходы на коррекцию нежелательных реакций.

Офтальмологи и врачи других специальностей должны быть осведомлены о том, что пациенты могут не признавать, что офтальмологические препараты являются потенциальными причинами серьезных нежелательных реакций просто потому, что «это всего лишь глазные капли». По нашему мнению, меры по снижению частоты риска НЛР должны приниматься до начала и во время лечения офтальмологическими препаратами.

* * *

Конфликт интересов не заявлен.

Литература

- Walckies D., Van der Heyden J., Tafforeau J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people // Arch. Public Health. – 2015; 73: 50.
- Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Под ред. Д.А. Сычева / СПб: ЦОП «Профессия», 2016; с. 9.
- Офтальмология: национальное руководство. Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; с. 767–9.
- Ильина Е.С., Богова О.Т., Горбатенкова С.В. и др. Падение пациента старческого возраста как неблагоприятное событие, связанное с применением лекарственных средств: клиническое наблюдение // Рац. фармакотер. в кардиол. – 2017; 13 (2): 203–6.
- Korte J.-M., Kaila T., Saari M. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timololeyedrops // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2002; 240: 430–5.
- Абдрашитов Р.Х., Гильдеева Г.Н., Раменская Г.В. и др. Обзор существующих методик оценки активности CYP2D6 с применением экзогенных и эндогенных маркеров // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2015; 1: 4–11.
- Volotinen M., Turpeinen M., Tolonen A. et al. Timolol metabolism in human liver microsomes is mediated principally by CYP2D6 // Drug Metabol. Disposition. – 2007; 35: 1135–41.
- Чаукина С.В. Клинико-фармакологические аспекты метаболизма лекарственных средств под действием изофермента цитохрома P-450 CYP2D6 // Трудный пациент. – 2008; 14 (5): 31–3.

9. Volotinen M., Korjamo T., Tolonen A. et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on timolol metabolism in human liver microsomes and cryo-preserved hepatocytes // *Basic Clin. Pharmacol.Toxicol.* – 2010; 106: 302–9.
10. Bertelsen K., Venkatakrishnan K., Von Moltke L. et al. Apparent mechanism-based inhibition of human CYP2D6 in vitro by paroxetine: comparison with fluoxetine and quinidine // *Drug Metabol. Disposition.* – 2003; 31: 289–93.
11. Mäenpää J., Volotinen-Maja M., Kautiainen H. et al. Paroxetine markedly increases plasma concentrations of ophthalmic timolol; CYP2D6 inhibitors may increase the risk of cardiovascular adverse effects of 0.5% timolol eye drops // *Drug Metabol. Disposition.* – 2014; 42: 2068–76.
12. Mäenpää J., Pelkonen O. Cardiac safety of ophthalmic timolol // *Expert Opin. Drug Safety.* – 2016; 15: 1549–61.
13. Huber M., Kölzsch M., Stahlmann R. Ophthalmic drugs as part of polypharmacy in nursing home residents with glaucoma // *Drugs Aging.* – 2013; 30: 31–8.
14. Horn J., Hansten P., Chan L. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases // *Ann. Pharmacother.* – 2007; 41 (4): 674–80.
15. Казаков А.С. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Нежелательная реакция – взаимодействие лекарственных средств» // *Рус. мед. журн.* – 2013; 5: 38–43.
16. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М. и др. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // *Тер. арх.* – 2016; 12: 94–102.

POLYPRAGMASIA IN OPHTHALMIC PRACTICE

Professor **L. Moshetova**², MD, Academician of the Russian Academy of Sciences; **M. Soshina**¹; Professor **D. Sychev**¹, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; **K. Turkina**¹, Candidate of Medical Sciences; **A. Lopareva**²
¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

The paper provides a discussion of the clinical case of female patient P. aged 70 years, who applied for examination to the Advisory Department, Eye Hospital, with the previously verified diagnosis of grade 1a open-angle glaucoma, early cataract, and mild hypermetropia. During instillations of the local formulation of a β -adrenoblocker and an α -adrenomimetic in combination with paroxetine (an antidepressant of the selective serotonin reuptake inhibitor group), the patient developed weakness, hypotension, and bradycardia (blood pressure, 100/60 mm Hg; heart rate, 58 beats/min). In this case, there was a serious adverse reaction that was significantly associated with the adverse drug interaction according to the Horn–Hansten scale).

Key words: ophthalmology, β -blockers, thymolol, polypragmasia, glaucoma, CYP2D6, paroxetine.

For citation: Moshetova L., Soshina M., Sychev D. et al. Polypragmasia in ophthalmic practice // *Vrach.* – 2018; 29 (7): 40–43. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-08>