



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-103-107>

# Рациональное лечение глаукомы у больных с сердечно-сосудистой патологией

Л.В. Якубова, С.М. Косакян, Л.В. Василенкова

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

*В связи с увеличением продолжительности жизни населения во всем мире ожидается рост числа больных глаукомой. В обзоре представлены данные о коморбидности и полипрагмазии у больных глаукомой пожилого и старческого возраста. Кроме того, для этих пациентов характерна полипатия: каждый из них имеет в среднем  $6,3 \pm 0,6$  сопутствующих соматических заболеваний. Примерно каждый пятый пациент с глаукомой получает одновременно системный и местный бета-адреноблокатор (БАБ). Применение больными глаукомой местных и системных БАБ создает потенциал для лекарственного взаимодействия, увеличения числа побочных эффектов и более раннего наступления эффекта тахифилаксии. Селективность пероральных и местных БАБ является одним из факторов, способствующих прогнозированию их аддитивного эффекта. Приводятся данные о целесообразности назначения бримонидина в качестве препарата первого выбора для больных глаукомой и глазной гипертензией, которым ранее были назначены системные БАБ.*

**Ключевые слова:** бета-адреноблокаторы; коморбидность; полипатия; полипрагмазия; сердечно-сосудистая патология; глаукома

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Для цитирования:** Якубова Л.В., Косакян С.М., Василенкова Л.В. Рациональное лечение глаукомы у больных с сердечно-сосудистой патологией. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (3): 103-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-103-107>

## Sustainable treatment of glaucoma patients with cardiovascular diseases

Liya V. Yakubova, Sbrui M. Kosakyan, Lubov V. Vasilenkova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia  
[yakubova@yandex.ru](mailto:yakubova@yandex.ru)

*As life expectancy increases, the incidence of glaucoma is expected to rise worldwide. The review presents data on the comorbidity and polypharmacy of old and senile patients with glaucoma. Such patients also often have polyphathia: on average, they have  $6.3 \pm 0.6$  concomitant somatic diseases. Approximately one in five glaucoma patients receives both a systemic and local beta-blocker (BB). Parallel use of local and systemic drugs in glaucoma patients is likely to cause drug interaction, increase side effects and contribute to an earlier onset of the tachyphylaxis. The selectivity of oral and local BB is one of the factors contributing to the prediction of their additive effect. The data on the expediency of prescribing brimonidine as the first-choice drug for glaucoma and hypertension patients who were previously prescribed systemic BB are presented.*

**Keywords:** beta-blockers; comorbidity; polyphathia; polypragmasia; cardiovascular pathology; glaucoma

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

**Financial disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Yakubova L.V., Kosakyan S.M., Vasilenkova L.V. Sustainable treatment of glaucoma patients with cardiovascular diseases. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (3): 103-7 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-103-107>

*Офтальмологи — единственные специалисты, которые применяют неселективные бета-адреноблокаторы в качестве терапии первой линии у пациентов пожилого возраста [10].*

Глаукома относится к хроническим заболеваниям, требующим длительного консервативного лечения с использованием глазных капель для снижения повышенного внутриглазного давления (ВГД) у большинства пациентов. Целью медикаментозной терапии при глаукоме должно быть достижение необходимого гипотензивного эффекта при наименьшем числе лекарственных средств (ЛС). Ожидаемый от назначения ЛС результат должен быть значительным, а любые возможные побочные эффекты минимальны [1].

Повышенное ВГД является важным фактором риска развития и прогрессирования глаукомы, а его контроль значительно снижает скорость и степень прогрессии заболевания [2]. Для лечения разных форм заболевания в любой стадии назначают моно- или комбинированную терапию аналогами простагландинов, бета-адреноблокаторами (БАБ), агонистами альфа-адренергических рецепторов или местными ингибиторами карбоангидразы. БАБ используются в клинической практике на протяжении 40 лет и остаются востребованными препаратами. Эпидемиологическое исследование, проведенное в 37 регионах Российской Федерации, показало, что доля БАБ в стартовой терапии глаукомы составляет 62 % [3]. Согласно результатам исследования Ocular Hypertensive Treatment Study (OHTS, 2002), после 5 лет от начала лечения около 40 % пациентов с глаукомой нуждаются в 2, а еще 9 % больных — в 3 или более гипотензивных препаратах [4]. Увеличение числа используемых препаратов неизбежно приводит к снижению приверженности пациентов к лечению глаукомы, поэтому в последние годы широкое распространение получили фиксированные комбинации гипотензивных препаратов, которые содержат в качестве одного из действующих веществ неселективный БАБ тимолол.

В последнем десятилетии XX века и начале XXI века почти во всех регионах мира наблюдается тенденция демографического старения населения. В России, по официальным прогнозам, доля лиц пенсионного возраста увеличится к 2025 г. до 27,4 % от общей численности населения. По данным эпидемиологических исследований, для людей пожилого возраста характерно сочетание нескольких болезней, имеющих хронический характер, которые нуждаются в медикаментозном лечении [5]. В связи с увеличением продолжительности жизни населения во всем мире ожидается рост числа больных глаукомой. Для пациентов с глаукомой пожилого и старческого возраста характерна полипатия: число сопутствующих соматических заболеваний у каждого из них —  $6,3 \pm 0,6$  [6].

Анализ 1098 амбулаторных карт больных с I–IV стадией первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), получавших лечение в глаукомном отделении Алтайской краевой офтальмологической больницы с 2013 по 2015 г., показал достоверное увеличение количества сопутствующей соматической патологии с возрастом. Так, встречаемость одной патологии достоверно уменьшилась с  $49,4 \pm 2,82$  % в среднем возрасте до  $26,6 \pm 2,04$  % в пожилом и старческом возрасте. Встречаемость двух соматических патологий наблюдалась у каждого пятого пациента в старческом возрасте. Три соматические патологии наблюдались преимущественно в группе пациентов пожилого и старческого возраста ( $39,6 \pm 2,23$  %) [7].

Проспективное наблюдательное исследование 21 506 человек с глаукомой или подозрением на глаукому (средний возраст —  $60,0 \pm 10,9$  года), проведенное в США, с

анализом данных электронной базы страховых компаний с 2003 по 2007 г., определило наиболее распространенные общие коморбидные системные заболевания, которые включали артериальную гипертензию (52,7 %), сахарный диабет (41,3 %), гиперлипидемию (36,0 %), ишемическую болезнь сердца (30,7 %) и хроническую сердечную недостаточность (10,3 %) [8]. Таким образом, у одного пациента старше 60 лет обнаруживается в среднем 4–5 различных заболеваний, что закономерно сопровождается ростом приема разнообразных ЛС и неизбежно приводит к полипрагмазии (полифармации), когда пациент получает одновременно пять и более препаратов.

Систематический обзор литературы MEDLINE и Embase с момента их создания до 19 октября 2018 г. убедительно доказывает, что полифармация в значительной степени ухудшает физические функции у пожилых людей [9]. Риски местной гипотензивной медикаментозной терапии для общего здоровья, особенно у пожилых людей, недооценены. ПОУГ — преимущественно болезнь пожилого возраста, поражающая до 5 % населения после 65 лет. Респираторные и сердечно-сосудистые заболевания также более распространены в этой возрастной группе. До 41 % пожилых людей имеют заболевания дыхательных путей, многие из которых не диагностированы. С возрастом увеличивается риск падений, который к 80 годам составляет 40 % и в 15 % случаев приводит к серьезным травмам и переломам. Для сохранения вертикального положения требуется интеграция зрительного, вестибулярного и проприоцептивного аппарата, а также стабильное артериальное давление при изменении положения тела. Пожилые люди более уязвимы, чем молодые, если церебральное перфузионное давление не поддерживается на должном уровне. Любое падение в этом случае, скорее всего, будет связано с комбинацией факторов и нарушениями сердечно-сосудистой реакции на гипотензивные препараты, особенно БАБ [10].

Данные популяционного одномоментного исследования 1499 человек старше 60 лет, полученные путем интервьюирования жителей Бразилии, показали, что распространенность полипрагмазии в возрастной группе 60–70 лет составляет 25,5 %, 70–80 лет — 37,3 %, а старше 80 лет — 42,0 %. Под полипрагмазией в исследовании подразумевался регулярный прием пациентом 5 и более препаратов в течение 30 дней перед интервью [11].

В ретроспективном исследовании истории болезни 100 пациентов с ПОУГ для определения наиболее распространенных системных препаратов, назначаемых в этой популяции, оказалось, что 84 пациента получали один или более лекарственных препаратов (в среднем 3,5) при среднем количестве сопутствующих системных заболеваний 2,6. Системные антигипертензивные средства были наиболее распространенным классом ЛС, используемых 48 % пациентов, 19 % из которых одновременно принимали местные и системные БАБ [12].

Когортное исследование эффективности антиглаукомной и сопутствующей системной медикаментозной терапии у жителей домов престарелых в Германии включало данные медицинской страховой компании о 8685 жителях с 88 695 назначениями лекарственных препаратов в зависимости от диагноза и местной или системной фармакотерапии. Каждый пациент получал  $6,0 \pm 3,3$  различных препарата. Диагноз «глаукома» был установлен у 520 (6,0 %) жителей дома престарелых; все пациенты имели сопутствующие заболевания. Наиболее часто применяемыми антиглаукомными офтальмологическими препаратами были БАБ ( $n = 219$ ). Местные и системные БАБ сочетались в назначениях у 20,2 % этих пациентов [13].

Таким образом, по данным исследований, каждый пятый пациент с глаукомой получает одновременно системный и местный БАБ, а при сочетании хронической сердечной недостаточности и глаукомы — уже каждый третий, среди пациентов с глаукомой и ишемической болезнью сердца — практически каждый второй [14–16].

Сопутствующее параллельное применение у больных глаукомой местных и системных БАБ создает потенциал для лекарственного взаимодействия и увеличения числа побочных эффектов. У людей пожилого возраста наряду с уменьшением количества рецепторов нервной ткани одновременно отмечается функциональное истощение и снижение ее реактивности, что может вызвать трудно прогнозируемые, нетипичные, неадекватные количеству вводимого ЛС и даже парадоксальные реакции при применении сердечных гликозидов, глюкокортикостероидов, нитратов, адrenomиметиков, БАБ и др. [17]. Это позволило предположить возможную связь между повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и применением капель тимолола при глаукоме в Австралийском популяционном исследовании (The Blue Mountains Eye Study) [18].

Исследование ожидаемой продолжительности жизни 5424 больных ПОУГ за 2004–2011 гг. в Новокузнецке показало, что первичная глаукома статистически значимо связана со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта мозга, ишемической болезни сердца). Почти 80 % больных глаукомой в этом исследовании получали инстилляцию БАБ в виде моно- или комбинированной терапии, что могло приводить к чрезмерному снижению артериального давления и развитию ишемии на фоне системной терапии БАБ по назначению терапевта или кардиолога [19].

Первый пероральный БАБ — пропранолол был синтезирован в 1964 г. шотландским фармакологом J. Black. В настоящее время БАБ используются при артериальной гипертензии (АГ), аритмиях сердца, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, гипертрофической и дилатационной кардиомиопатиях. Сегодня известно около 30 действующих веществ, являющихся основой для производства около 100 БАБ трех поколений. В России препараты этой группы принимают около трети больных АГ.

Некоторые исследования указывают, что длительное лечение БАБ вызывает негативные метаболические эффекты, чем существенно повышает риск возникновения осложнений, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца. Другие свидетельствуют об их высокой эффективности для недавно перенесших инфаркт на фоне сердечной недостаточности. Тем не менее БАБ продолжают уверенно занимать третье место в списке ЛС для лечения сердечно-сосудистой патологии [20].

Первый инстилляционный БАБ — тимолола малеат появился на американском рынке в 1978 г. и прочно вошел в арсенал ЛС для лечения глаукомы. В последующие годы был синтезирован целый ряд БАБ для лечения глаукомы. Однако широкое распространение как в мире, так и в России получили только тимолол и бетаксолол, причем тимолол входил до недавнего времени в состав всех комбинированных препаратов для лечения глаукомы [21].

Системные побочные эффекты капель БАБ связаны с тем, что они активно всасываются в кровь, причем в большей степени, чем их аналоги, применяемые при пероральном назначении, поскольку последние метаболизируются в печени. После местного применения до 80 % количества глазных капель попадает через слезно-носовой канал в сосуды слизистой оболочки носа и системный кровоток. Именно этим объясняется гипотензивное действие препаратов на парный глаз [22].

Результаты исследования 2233 больных глаукомой показали, что количество и выраженность системных побочных эффектов при применении тимолола коррелирует с уровнем препарата в плазме крови [23].

Потенциальные преимущества селективных БАБ перед неселективными проявляются лишь в тех случаях, когда в системный кровоток попадают малые дозы препаратов. При системной абсорбции больших доз селективных БАБ избирательность их действия снижается, и они мало чем отличаются по переносимости от неселективных.

Действие БАБ может сопровождаться ночной гипотонией, и вследствие снижения перфузионного давления в сосудах, питающих диск зрительного нерва, приводить к прогрессированию глаукомной оптической нейропатии [24].

ПОУГ и АГ — хронические, зависимые от возраста заболевания, имеющие некоторые схожие механизмы развития. Снижение артериального давления (АД) — доказанная стратегия для предотвращения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а снижение ВГД — для прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН). Существует положительная, хотя и слабая связь между этими заболеваниями (повышение ВГД на 0,21 и 0,43 мм рт. ст. на каждые 10 мм рт. ст. повышения систолического и диастолического АД). С другой стороны, имеются убедительные доказательства того, что низкое системное АД связано с распространенностью и прогрессированием глаукомы на фоне лечения АГ. Так, Thessaloniki Eye Study показало, что риск заболеть глаукомой повышается на 28 % на каждые 10 мм рт. ст. низкого диастолического АД на фоне системной гипотензивной терапии. В последнее время внедрены новые рекомендации по лечению системной АГ, в которых уровень целевого АД снижен с 140/90 до 130/80 мм рт. ст. Эти рекомендации могут иметь последствия для темпов прогрессирования глаукомы у пациентов с АГ, наблюдаемых в клинической практике [25].

Точка приложения действия БАБ в глазу — беспигментный эпителий цилиарного тела, где преобладают  $\beta_2$ -адренорецепторы. Пероральный, внутривенный и инстилляционный прием БАБ эффективно снижает ВГД, воздействуя на эти рецепторы. Многие исследования показали, что степень снижения офтальмотонуса уменьшается у здоровых добровольцев и больных глаукомой в зависимости от увеличения дозы перорального БАБ [26–37]. А у больных глаукомой, получающих пероральные БАБ, гипотензивный эффект местных БАБ снижается более чем в 2 раза.

Сравнение двух групп пациентов с глаукомой с повышенным ВГД, в одной из которых инстилляцией БАБ были назначены на фоне предшествующей системной терапии БАБ (в суточной дозе, эквивалентной 160 мг пропранолола), показало достоверное снижение гипотензивного эффекта капель БАБ в этой группе ( $2,3 \pm 1,6$  и  $7,6 \pm 1,0$  мм рт. ст. соответственно) на протяжении 7–12 мес наблюдения. При монокулярном использовании БАБ их влияние на офтальмотонус парного глаза было меньше в группе пациентов, получавших одновременно системную терапию (на 7,6 и 12,4%). Кроме того, местный гипотензивный эффект неселективных БАБ был более выражен у пациентов, которым системно назначались селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы, и наоборот. Таким образом, установлено, что селективность пероральных и местных БАБ является одним из факторов, способствующих прогнозированию их аддитивного эффекта [38].

Аналогичные результаты показали апостериорный анализ двух мультицентровых проспективных рандомизированных двойных слепых исследований длительностью 12 мес у больных ПОУГ и глазной гипертензией (ГГ), получавших два раза в день тимолол ( $n = 34$ ) или бримонидин ( $n = 32$ )

на фоне системного использования БАБ. Контрольные группы составили пациенты с аналогичной местной гипотензивной терапией без системного применения БАБ. Максимальное среднее снижение ВГД от исходного уровня в основной и контрольной группе на фоне инстилляций тимолола было меньше у больных, получавших системные БАБ (4,78 и 6,37 мм рт. ст. соответственно).

При анализе внутри групп по селективности системно принимаемых БАБ оказалось, что гипотензивная эффективность тимолола через 12 мес наблюдения была значительно ниже у пациентов, принимающих системные кардиоселективные БАБ.

В группе больных, которым назначался бримонидин, максимальное общее среднее снижение ВГД от исходного уровня было более значительным (7,16 мм рт. ст. без системных БАБ; 6,56 мм рт. ст. на фоне системных БАБ). Таким образом, терапия системными БАБ не влияла на гипотензивную эффективность альфа-агониста бримонидина.

Изучение системных эффектов тимолола показало более выраженное снижение средних значений систолического (через 2 недели, 1, 2, 6 и 9 мес;  $p < 0,001$ ) и диастолического (через 2 и 6 мес;  $p < 0,02$ ) АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (через 6 мес;  $p = 0,004$ ) у больных, которые параллельно получали системные БАБ. Отсутствие подобных эффектов у больных, получавших бримонидин, подтвердило целесообразность его назначения в качестве препарата первого выбора для больных глаукомой и ГГ, которым ранее были назначены системные БАБ [39–41].

Сопутствующее параллельное применение местных БАБ для лечения глаукомы и системных препаратов создает потенциал для лекарственного взаимодействия, увеличения числа побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой и легочной систем и более раннего наступления эффекта тахифилаксии. Системные БАБ могут блокировать  $\beta$ -рецепторы глаза, препятствуя дополнительному снижению секреции внутриглазной жидкости при применении капель БАБ. В этом случае реализация местного гипотензивного эффекта возможна или путем увеличения концентрации капель БАБ, или за счет увеличения сродства действующего вещества к  $\beta$ -рецепторам. Поскольку в беспигментном эпителии цилиарного тела преобладают  $\beta_2$ -адренорецепторы, назначение неселективного тимолола более целесообразно пациентам с глаукомой, которым ранее назначен  $\beta_1$ -кардиоселективный пероральный препарат.

7-й Консенсус Всемирной глаукомной ассоциации подтверждает, что одновременное параллельное назначение БАБ приводит к снижению гипотензивной эффективности капель БАБ и повышению опасности развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой и легочной систем, что делает нежелательным их одновременное назначение [42]. В таком случае нужен интегральный подход к принятию решения о доминирующем диагнозе и рациональной терапии пациентов с привлечением различных специалистов.

#### Литература/References

1. Киселева О.А., Косакян С.М., Якубова Л.В., Василенкова Л.В. Лекарственное взаимодействие препаратов на фоне общих хронических заболеваний. Клиническая офтальмология. 2016; 16 (2): 16–9. [Kiseleva O.A., Kosakyan S.M., Yakubova L.V., Vasilenkova L.V. Interaction of antiglaucomatous drugs in patients with chronic concomitant diseases. Clinical ophthalmology. 2016; 16 (2): 16–9 (in Russian)].
2. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch. Ophthalmol. 2002; 120 (10): 1268–79. doi: 10.1001/archophth.120.10.1268
3. 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; 3: 4–7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. Main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open angle glaucoma in the Russian Federation. Russian ophthalmological journal. 2013; 3: 4–7 (in Russian)].

4. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch. Ophthalmol. 2002; 120 (6): 701–13. doi: 10.1001/archophth.120.6.701
5. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Шульмин А.В. Пожилой пациент и артериальная гипертензия: особенности течения и терапии (Сообщение I). Сибирское медицинское обозрение. 2010; 3 (63): 3–8. [Kharkov E.I., Davydov E.L., Shulmin A.V. Elderly patient and arterial hypertension: features of course and therapy (Message I). Siberian medical review. 2010; 3 (63): 3–8 (in Russian)].
6. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Захарова А.В., Онищенко Е.Г., Жилина Н.М. Офтальмогипотензивный эффект системного применения бета-блокаторов при первичной глаукоме и артериальной гипертензии. Вестник офтальмологии. 2017; 133 (2): 46–50. doi: 10.17116/oftalma2017133246-50 [Onishchenko A.L., Kolbasko A.V., Zakharova A.V., Onishchenko E.G., Zhilina N.M. Ophthalmohypotensive effect of systemic use of beta-blockers in primary glaucoma and arterial hypertension. Vestnik oftalmologii. 2017; 133 (2): 46–50 (in Russian). doi: 10.17116/oftalma2017133246-50]
7. Макогон С.И., Макогон А.С. Особенности коморбидности у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой разных возрастных групп. Вестник современной клинической медицины. 2016; 9 (6): 61–6. [Makogon S.I., Makogon A.S. The features of comorbidity in primary open-angle glaucoma patients in different age groups. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (6): 61–6 (in Russian)].
8. Stein J.D., Newman-Gasey P.A., Musch D.C., et al. Association between the use of glaucoma medications and mortality. Arch. Ophthalmol. 2010; 128 (2): 235–40. doi: 10.1001/archophthol.2009.378
9. Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatrics. 2017; 17 (1): 230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2
10. Diggory P., Franks W. Medical treatment of glaucoma — a reappraisal of the risks. Br. J. Ophthalmol. 1996; 80: 85–9. doi: 10.1136/bjo.80.1.85
11. Pereira K.G., Peres M.A., Iop D., et al. Polypharmacy among the elderly: a population-based study. Rev. Bras. Epidemiol. 2017; 20 (2): 335–44. doi: 10.1590/1980-5497201700020013
12. Gottfredsdottir M.S., Allingham R.R., Shields M.B. Physicians' guide to interactions between glaucoma and systemic medications. J. Glaucoma. 1997; 6: 377–83.
13. Huber M., Kölzsch M., Stahlmann R., et al. Ophthalmic drugs as part of polypharmacy in nursing home residents with glaucoma. Drugs Aging. 2013; 30 (1): 31–8. doi: 10.1007/s40266-012-0036-x
14. Goldberg I., Adena M.A. Co-prescribing of topical and systemic beta-blockers in patients with glaucoma: a quality use of medicine issue in Australian practice. Clin. Exp. Ophthalmol. 2007; 35 (8): 700–5. doi.org/10.1111/j.1442-9071.2007.01573.x
15. Caughey G.E., Roughead E.E., Shakib S., et al. Co-morbidity and potential treatment conflicts in elderly heart failure patients: a retrospective, cross-sectional study of administrative claims data. Drugs Aging. 2011 Jul 1; 28 (7): 575–81. doi: 10.2165/11591090-000000000-00000
16. Roughead E.E., Kalisch L.M., Pratt N.L., et al. Managing glaucoma in those with co-morbidity: not as easy as it seems. Ophthalmic Epidemiol. 2012; 19 (2): 74–82. doi: 10.3109/09286586.2011.638743
17. Гуревич М.А. Особенности лечения хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. Российский кардиологический журнал. 2008; 4: 93–100. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2008-4-93-100 [Gurevich M.A. Chronic heart failure treatment in elderly patients. Russian Journal of Cardiology. 2008; (4): 93–100 (in Russian). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2008-4-93-100]
18. Lee A.J., Wang J.J., Kifley A., et al. Open-angle glaucoma and cardiovascular mortality (The Blue Mountains Eye Study). Ophthalmology. 2006; 113: 1069–76. doi.org/10.3109/09286586.2011.638743
19. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Жилина И.Н., Исаков И.Н., Власенко А.Е. Ожидаемая продолжительность жизни у больных первичной глаукомой, проживающих в крупном промышленном городе Сибири. Вестник офтальмологии. 2014; 2: 32–6. [Onishchenko A.L., Kolbasko A.V., Zhilina I.N., Isakov I.N., Vlasenko A.E. Life expectancy of patients with primary glaucoma, residents of a large industrial city of Siberia. Vestnik oftalmologii. 2014; 2: 32–6 (in Russian)].
20. Недогода С.В., Ледяева А.А., Чумачок Е.Г. и др. Бета-адреноблокатор небиволол с позиции решения проблем лечения артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики. Справочник поликлинического врача. 2012; 1: 10–4. [Nedogoda S.V., Ledyaeva A.A., Chumachok E.G., et al. Beta-adrenolytic nebivolol nebivolol for the treatment of arterial hypertension in real clinical practice. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2012; 1: 10–4 (in Russian)].

21. *Киселева О.А., Якубова Л.В., Бессмертный А.М.* Бета-блокаторы в лечении глаукомы: история и перспективы. Эффективная фармакотерапия. Офтальмология. 2018; 2: 4–17. [*Kiseleva O.A., Yakubova L.V., Bessmertny A.M.* Beta-blockers in the treatment of glaucoma: history and prospects. Effective pharmacotherapy. Ophthalmology. 2018; 2: 4–17 (in Russian)].
22. *Mäenpää J., Pelkonen O.* Cardiac safety of ophthalmic timolol. Expert Opin. Drug Saf.; 2016; 15 (11): 1549–61. doi.org/10.1080/14740338.2016.1225718
23. *Zimmerman T.J., Koener K.S., Kandarakis A.S., et al.* Improving the therapeutic index of topically applied ocular drugs. Arch. Ophthalmol. 1984; 102 (7): 601–4. doi: 10.1001/archophth.1984.01040030429017
24. *Hoste A.M. Beta-Blockers.* In: *Shaarawy T.M., Sherwood M.B., Hitchings R.A., Crowston J.G., eds.* Glaucoma — Medical Diagnosis & Therapy. London: Elsevier; 2014: 548–58.
25. *De Moraes C.G., Cioffi G.A., Weinreb R.N., et al.* New recommendations for the treatment of systemic hypertension and their potential implications for glaucoma management. Journal of Glaucoma. 2018; 27 (7): 567–71. doi.org/10.1097/IJG.0000000000000981
26. *Chauhan J.R., Mishra Y.C., Khilnani K.* A clinical study of effect of oral atenolol on normal intraocular pressure and systemic blood pressure. Indian J. Ophthalmol. 1989; 37: 179–81. PMID: 2700474
27. *Elliot M.J., Cullen P.M., Phillips C.I.* Ocular hypotensive effect of atenolol (Tenormin, I.c.i.) A new beta-adrenergic blocker. Br. J. Ophthalmol. 1975; 59 (6): 296–300. doi: 10.1136 / bjo.59.6.296
28. *Macdonald M.J., Cullen P.M., Phillips C.I.* Atenolol versus propranolol. A comparison of ocular hypotensive effect of an oral dose. Br. J. Ophthalmol. 1976; 60 (11): 789–91. doi: 10.1136/bjo.60.11.789
29. *Szumny D., Szeląg A.* The influence of new beta-adrenolytics nebulolol and carvedilol on intraocular pressure and iris blood flow in rabbits. Graefes Arch. Clin. and Exp. Ophthalmol. 2014; 252 (6): 917–23. doi: 10.1007/s00417-014-2623-5
30. *Wettrell K., Pandolfi M.* Effect on oral administration of various beta-blocking agents on the intraocular pressure in healthy volunteers. Exp. Eye Res. 1975; 21 (5): 451–6. doi: 10.1016/0014-4835(75)90126-8
31. *Ohrström A., Pandolfi M.* Long-term treatment of glaucoma with systemic propranolol. 1978. Am. J. Ophthalmol. 1978; 86: 340–4.
32. *Stenkula E., Wettrell K.* A Dose-response study of oral atenolol administered once daily in patients with raised intra-ocular pressure. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1982; 218: 96–8. doi: 10.1007 / BF02153719
33. *Phillips C.I., Howitt G., Rowlands D.J.* Propranolol as ocular hypotensive agent. Brit. J. Ophthal. 1967; 51: 222–6.
34. *Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Сафронова М.А. и др.* Изучение офтальмогипотензивной эффективности метопролола при парентеральном введении в эксперименте. Вестник офтальмологии. 2015; 131 (4): 79–82. [*Onishchenko A.L., Kolbasko A.V., Safronova M.A., et al.* The study of the ophthalmohypotensive effectiveness of metoprolol when administered parenterally in the experiment. Vestnik oftal'mologii. 2015; 131 (4): 79–82 (in Russian)].
35. *Batchelor E.D., O'Day D.M., Shand D.G., et al.* Interaction of topical and oral timolol in glaucoma. Ophthalmology. 1979; 86: 60–5. doi: 10.1016 / S0161-6420(79)35544-0
36. *Blondeau P., Cote M., Tetrault L.* Effect of timolol eye drops in subjects receiving systemic propranolol therapy. Can. J. Ophthalmol. 1983; 18: 18–21.
37. *Williamson J., Young J.D.H., Atta H., et al.* Comparative efficacy of orally and topically administered beta-blockers for chronic simple glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 1985; 69: 41–5. doi: 10.1136 / bjo.69.1.41
38. *Gross F.J., Schuman J.S.* Reduced ocular hypotensive effect of topical  $\beta$ -blockers in glaucoma patients receiving oral  $\beta$ -blockers. J. Glaucoma. 1992; 1 (3): 174–7.
39. *Schuman J.S.* Effects of systemic  $\beta$ -blocker therapy on the efficacy and safety of topical brimonidine and timolol. Ophthalmology. 2000 Jun; 107 (6): 1171–7. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00081-6
40. *Schuman J.S., Horwitz B., Choplin N.T., et al.* A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. A controlled, randomized, multicenter trial. Arch. Ophthalmol. 1997; 115: 847–52. doi: 10.1001 / archophth.1997.01100160017002
41. *Le Blanc R.P.* Twelve-month results of an ongoing randomized trial comparing brimonidine tartrate 0.2 % and timolol 0.5 % given twice daily in patients with glaucoma or ocular hypertension. Ophthalmology. 1998; 105: 1960–7. doi: 10.1016 / s0161-6420 (98) 91048-x
42. *Weinreb R.N., Araie M., Susanna R., et al., eds.* Medical treatment of glaucoma. 7th Consensus of the world glaucoma association. Kugler Publications. 2010.

**Вклад авторов в работу:** Л.В. Якубова — сбор материала и написание статьи; С.М. Косакян — сбор материала, финальная подготовка статьи к публикации; Л.В. Василенкова — сбор материала.

Поступила: 04.07.2020

Переработана: 10.07.2020

Принята к печати: 12.07.2020

Originally received: 04.07.2020

Final revision: 10.07.2020

Accepted: 12.07.2020

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Лия Вагизовна Якубова** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы

**Сбруи Мкртумовна Косакян** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела глаукомы

**Любовь Васильевна Василенкова** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы

**Для контактов:** Лия Вагизовна Якубова, yakubova@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

**Liya V. Yakubova** — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of glaucoma

**Srbui M. Kosakyan** — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of glaucoma

**Lubov V. Vasilenkova** — Cand. of Med. Sci., researcher, department of glaucoma

**Contact information:** Liya V. Yakubova, yakubova@yandex.ru