

*Тилекеева У.М., Арапбаева Д.А.*

**ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ**

*U.M. Tilekeeva, D.A. Arapbaeva*

**DRUG - INDUCED LESIONS OF THE ORGAN OF VISION**

УДК 541/15.182

*Статья посвящена проблеме безопасности лекарственных средств в офтальмологии и основана на данных источников зарубежной и отечественной литературы. Приведены классификации побочных реакций, формы поражения глаз при местном и системном введении лекарств, а также риски нарушения зрения при применении лекарств для лечения заболеваний других органов и систем.*

**Ключевые слова:** *безопасность лекарств, глаза, поражение органа зрения.*

*The article is devoted to the problem of drug safety in ophthalmology and based on these sources, Russian and foreign literature. The classification of adverse reactions, form of eye damage in the local and systemic administration of medicines, as well as the risks of disturbances in the application of medicine to treat diseases of other organs and systems.*

**Key words:** *drug safety, the eyes, the defeat of the organ of vision.*

Проблема безопасного использования лекарственных средств (ЛС) и формирование системы фармаконадзора относится к одной из важных в системе современного здравоохранения. Актуальность данной проблемы резко возросла во всем мире за последние годы, в связи с расширением как ассортимента ЛС, так и областей их использования, появлением препаратов высокой биологической активности. Современные ЛС широко используются для превентивных, диагностических, лечебных, реабилитационных мероприятий и позволяют кардинально влиять на исход болезни, значительно повышать качество жизни больного. Однако несмотря на всю их пользу, неблагоприятные побочные реакции (ПР) ЛС наносят вред пациенту, являясь причиной болезни, инвалидности и даже смерти. Именно опасность развития тяжелых, подчас необратимых осложнений вследствие лекарственной терапии привлекают к проблеме безопасности использования ЛС пристальное внимание ученых, практических врачей и пациентов.

Масштабность этой злободневной проблемы подтверждена результатами многочисленных исследований, которые широко освещены в публикациях ВОЗ, отечественной и зарубежной медицинской печати.

Достаточно большая база данных, постоянный научный интерес к вопросам безопасности ЛС позволили структурировать ПР по различным критериям и параметрам.

На сегодняшний день имеется ряд классификаций ПР ЛС, так С.Я. Долецкий (1) включает их в ятрогении воздействия, Е.С. Белозеров (2) конкретизирует согласно поражениям: по отдельным органам и тка-

ням, медикаментозный тератогенез и онкогенез, побочное действие лекарств. Ряд авторских коллективов под руководством П.Ф. Калитиевского (3), В.Л. Коваленко (4) и Красильникова А.П. (5) наряду с ятрогениями, обусловленными хирургическими и физическими методами лечения, диагностическими исследованиями, профилактическими мерами, информационными и другими отдельно выделяют лекарственные. М.М. Балясный (6) различает ятропсихогении, ятрофармакогении, ятрофизиогении.

Признавая научную обоснованность и практическую полезность вышеуказанных классификаций, А.П. Красильников отметил, что главным в построении классификационных схем ятрогений должен быть причинный фактор, обозначив его - патогеном и предложил разделить их на 5 групп: психогенные, лекарственные, травматические, инфекционные и смешанные (7). Возросший в последнее время научно-практический интерес к вопросам безопасности ЛС мотивирует исследователей к изучению новых аспектов этой актуальной области медицины и дополняет приведенный перечень лекарственных ятрогений новыми формами, как например - лекарственные инфекции. Этот термин появился в фармакологической литературе последних лет (8).

Все указанные формы лекарственных болезней обстоятельно проанализированы, описаны в многочисленных трудах, которые свидетельствуют о том, что изучение профиля безопасности ЛС - постоянно развивающийся процесс, необходимость которого несомненно очень важна.

Для нас представляли интерес лекарственно-индуцированные поражения органа зрения.

Установлено, что этиологическим фактором поражения органа зрения может быть не только инфекционный процесс, иммунные нарушения, травматические поражения и др., но и ПР ЛС. Последний этиологический фактор наиболее трудно доказуем, трудно поддается лечению на фоне продолжающегося приема ЛС, в качестве базисной терапии различных заболеваний, вызывающих ПР.

Тем не менее, на настоящее время создан Национальный регистр лекарственно-индуцированных нежелательных эффектов со стороны органа зрения ВОЗ и FDA - National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects, World Health Organization, Food and Drug Administration.

Лекарственное поражение глаз может проявляться в виде патологии: кожи век, конъюнктивы, радужной оболочки, хрусталика, сетчатки, зрительного нерва, глазодвигательных мышц, повышения внутриглазного давления. При лечении снотворными,

успокаивающими ЛС, изменения моторики глаза проявляются в виде птоза и нистагма (9).

Нейролептические средства могут быть причиной не только птоза и нистагма, но и диплопии, стробизма. Использование миорелаксантов, цитостатиков, симпатолитиков вызывает птоз, за счет нарушения моторики глаза; противоэпилептические и противомаларийные препараты нистагм. При лечении амфетамином, седативными средствами, стрептомицином, глюкокортикоидами, салицилатами возможно нарушение конвергенции с диплопией, стробизмом.

Медикаментозные поражения органа зрения могут быть следствием местного и системного действия ЛС, обусловлены прямым токсическим действием или опосредованным нарушением метаболизма или, наконец, сенсбилизацией организма и аллергической перестройкой.

При местном применении ЛС осложнения протекают преимущественно по типу аллергического блефароконъюнктивита, однако возможны такие формы, как меланоз, аллергический отек, дерматит век, неврит зрительного нерва, эпителиальный кератит и даже острая глаукома (10).

Аллергические осложнения со стороны глаз могут быть единственным проявлением ПР ЛС и чаще носят легкий и обратимый характер, но также могут входить и в симптомокомплекс тяжелых аллергических поражений, так при эрозивном лекарственном эктодермозе на слизистых глаз появляются эрозирующиеся болезненные пузыри в дальнейшем покрывающиеся струпами, поражение конъюнктивы как компонент синдромов Лайелла и Стивенса-Джонсона протекает тяжело.

Мидриаз с изменением внутриглазного давления при лечении симпатомиметическими средствами, индометацином, хлорпропамидом, противосудорожными препаратами, связан с особенностями фармакологического действия ЛС. Нарушение функции зрения зачастую является результатом расстройства аккомодации и может быть вызвано транквилизаторами, нейролептиками, синаптотропными и другими ЛС.

Поражение органа зрения за счет токсического повреждения сетчатки возможно при лечении сульфаниламидами, салуретиками, сердечными гликозидами. Неврит зрительного нерва со снижением ночного зрения, ухудшением различения цветов в результате демиелинизации вызывают этамбутол, изо니아зид, хлорамфеникол, хлорохин, сердечные гликозиды. Гормональные контрацептивы могут явиться причиной тромбозомболического поражения сосудов сетчатки с ишемией и атрофией сосочка.

Развитие катаракты под воздействием кортизона и метилпреднизолона у детей больных липоидным нефрозом, установил в 1972 году I. Brodahl, он также показал, что патологический процесс прогрессировал и после отмены препарата, приводил к полной слепоте (11). Систематическое, как общее, так и местное лечение кортикостероидами вызывает повышение внутриглазного давления, а также быстро прогресси-

рующую атрофию зрительных нервов и развитие слепоты, в единичных случаях наблюдается развитие стероидной катаракты, экзофтальма.

Фторхинолон-индуцированная диплопия выявлена на основе анализа базы данных Национального регистра лекарственных-индуцированных нежелательных эффектов со стороны органа зрения ВОЗ и FDA. Доза фторхинолона варьировала в рекомендуемых пределах, латентный период развития ПР составил в среднем 9,6 дней (от 1 дня до 5 месяцев). У 53 пациентов отмечался "positive dechallenge" - положительный ответ (купирование диплопии) на отмену препарата, у 5 регистрировался "positive rechallenge" - повторное развитие ПР после возобновления приема ЛС, ранее отмененного по поводу диплопии. В соответствии с критериями ВОЗ, причинно-значимая связь между приемом фторхинолонов и диплопией расценена как возможная и основывалась на наличии временной связи между назначением ЛС и развитием ПР, множественных положительных ответов на отмену ЛС, нескольких сообщений о повторном ПР при возобновлении приема ЛС (12).

Голландские ученые из Института Нейробиологии и Академического медицинского центра проанализировав данные около 4700 пациентов старше 65 лет и пришли к выводу, что пациенты, ежедневно принимающие аспирин для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в 2 раза чаще подвержены развитию дегенерации желтого пятна в дальнейшем макулодистрофии, ведущей к потере зрения (13).

Органы контроля безопасности лекарств Новой Зеландии напоминают медицинской общественности о риске оптической нейропатии индуцированной амиодароном, редко сопровождающегося прогрессирующим снижением зрения вплоть до полной слепоты. У большинства пациентов формируются отложения в корнеальной оболочке. Клинические симптомы нейропатии зрительного нерва включают выпадение полей зрения, по типу билатеральных или унилатеральных скотом и отек диска зрительного нерва. При билатеральном отеке диска необходима отмена препарата. При унилатеральном поражении возможно продолжение лечения амиодароном по жизненным показаниям. Любое вновь возникшее нарушение зрения у пациента, принимающего амиодарон, требует проведения офтальмологического обследования (14).

Данные о зрительных нарушениях в виде фотосенсибилизации, фотопсии, фотофобии на фоне приема телитромицина представленные в Vigibase, дали основание рекомендовать контроль функций органа зрения при использовании других макролидов и кетолидов ввиду их широкого распространения (15). Европейское медицинское агентство (ЕМА) считает необходимым усилить акцент на данный побочный эффект в разделе "Предостережение" (16).

Нидерландский центр фармаконадзора сообщил о том, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента вызывают зрительные галлюцинации, при-

чиной стали: лизиноприл, каптоприл, рамиприл, эналаприл, трандолаприл. Во всех случаях наблюдалось полное восстановление нарушенных функций после отмены ЛС (17).

Контрольно-разрешительный орган США (FDA) принял решение о внесении изменений новых предостережений в инструкцию по медицинскому применению гидрохлортиазида, применение которого может стать причиной острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы поражения органа зрения включают: снижение зрения, боли в глазах, полную утрату зрения. Латентный период развития нежелательного эффекта может составлять от нескольких часов до нескольких недель после приема ЛС (18).

В завершении обзора даже небольшого объема источников литературы, который свидетельствует о многообразии форм лекарственно-индуцированного поражения глаз, тяжесть которых может варьировать от легких до тяжелых и приводит к полной потере зрения, развитию жизнеугрожающих состояний, инвалидизации, необходимо признать совершенно очевидным необходимость осознания важности изучения безопасности ЛС и мониторинга ПР в офтальмологической практике для повышения безопасности и эффективности медикаментозной терапии.

#### Литература:

1. Долецкий С. Я. Ятрогении. - М., 1989. - 32 с.
2. Белозеров Е. С. Медикаментозные осложнения. - Алма-Ата, 1981. - 192 с.
3. Калитиевский И.Ф., Докторова А.В., Дурновой А.А. Попытка этиологической классификации ятрогений // Клин. медицина. - 1979. - № 7. - С. 101.
4. Коваленко В.Л., Сеницин П. Д., Малышев Ю.И. Теоретические и практические основы оформления диагноза ятрогенных болезней. - Челябинск, 1985. - 108 с.
5. Красильников А.П. Ятрогении и безопасность медицинской помощи Медицинские новости. - 1996. - №4. - С. 3-10
6. Балясный М.М. О расширении понятия ятрогении и ее новой классификации // Новые методы диагностики, лечения и профилактики нервных и психических болезней. - Харьков, 1982. - С. 375.
7. Красильников А.П. Проблема безопасности медицинской помощи // Неблагоприятные эффекты современных методов лечения. - Мн., 1993. - С. 14.
8. Красильников А.П. Больничная эпидемиология // Здравоохр. Белоруссии. - 1988. - № 6. - С. 56.
9. Егоров Е.А. Офтальмофармакология. М., ГЕОТАР-МЕД. 2004. - С. 464.
10. Профилактика неблагоприятных побочных реакций. Врачебная тактика рационального выбора и применения ЛС. Под редакцией проф. Н.В. Юргеля, В.Г. Кукуца, 2009, Геотар Медиа
11. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. Осложнения фармакотерапии. Том 1. Под редакцией Д.В. Рейхарда, Литтера. 2007. - С. 248.
12. Fraunfelder F.W., Fraunfelder F.T. Diplopia and fluoroquinolones. Ophthalmology, 2009, № 2, P. 78-80
13. De Jong P.T.V., Chakravarthy U., Rahu M. Association between aspirin use and aging macula disorder: the European Eye Study. Ophthalmology. Available online 13 September 2011 (doi:10.1016/j.ophtha.2011.06.025). www.sciencedirect.com, www.medscape.com.
14. Prescriber Update 2011, 32,2. www.medsafe.govt.nz.
15. Press Release. US. Food and Drug Administration, 2007. www.fda.gov
16. Press Release. European Medicines Agency, 2007. www.emea.europa.eu
17. ACE inhibitors and hallucinations. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre. 2007. www.lareb.nl
18. US. Food and Drug Administration. [www.fda.gov/Safety/medWatch/Safety Information/ ucm250460.htm](http://www.fda.gov/Safety/medWatch/Safety%20Information/ucm250460.htm).

**Рецензент: к.хим.н., доцент Саркелов Ж.**