

РИСК РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПРИСТУПА ЗАКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ СОВРЕМЕННЫМИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ

Т. В. Романова¹, Т. М. Букатина², Н. Ю. Вельц², Е. Ю. Пастернак²,
А. С. Казаков², М. А. Дармостукова², Р. Н. Аляутдин², Б. К. Романов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Статья поступила 30.09.2016 Принята к печати 15.10.2016

Резюме: Несмотря на различия в химической структуре и фармакологических свойствах, в группу риска в отношении возникновения острого приступа закрытоугольной глаукомы входят большинство современных антидепрессантов. В статье рассматриваются возможные механизмы влияния препаратов этой группы на внутриглазное давление.

Ключевые слова: фармаконадзор; антидепрессанты; СИОЗС; закрытоугольная глаукома.

Библиографическое описание: Романова ТВ, Букатина ТМ, Вельц НЮ, Пастернак ЕЮ, Казаков АС, Дармостукова МА, Аляутдин РН, Романов БК. Риск развития острого приступа закрытоугольной глаукомы на фоне терапии современными антидепрессантами. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (4): 26–30.

В августе 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании поступивших спонтанных сообщений о случаях возникновения нежелательных реакций в виде закрытоугольной глаукомы принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих в своем составе, в качестве действующих веществ имипрамин, кломипрамин, мапротилин, миртазапин, моклобемид, флуоксетин, циталопрам, пароксетин, сертралин, флувоксамин, эсциталопрам, дулоксетин, тразодон, бупропион, сведениями о риске развития закрытоугольной глаукомы, потенциальной причины потери зрения [1].

Влияние на внутриглазное давление (ВГД) является нежелательным действием для многих ЛП. В зависимости от особенностей дренирования внутриглазной жидкости через угол передней камеры глаза выделяют первичные открытоугольную (ОУГ) и закрытоугольную (ЗУГ) формы глаукомы. Острый приступ ЗУГ может быть спровоцирован расширением зрачка, что ведет к блокаде переднего угла тканью радужной оболочки. Некоторые общие факторы значительно увеличи-

вают риск возникновения ЗУГ. К ним относятся возраст, женский пол, гиперметропия, этнические факторы (эскимосы, азиаты, особенно китайцы), наследственность, которая может определять наличие предрасполагающих факторов: укорочение глазного яблока, мелкой передней камеры, сужения дренирующего угла [2, 3].

Очевидно, что лекарственные вещества, обладающие мидриатическим эффектом способны спровоцировать острый приступ ЗУГ. Потенциально таким действием обладают многие местно и системно вводимые ЛП, включая антипсихотические, антигистаминные, противопаркинсонические средства, спазмолитики миотропного действия, противоэпилептические средства, симпатомиметики, ботулинический токсин. Несмотря на различия в химической структуре и фармакологических свойствах, в группу риска в отношении ЗУГ входят большинство антидепрессантов. Основными мишенями ЛП, повышающих ВГД, являются радужная оболочка и ресничное тело. Расширение зрачка создает загиб радужки в сторону хрусталика и при контакте развивается т.н. зрачковый

блок, нарушающий поступление внутриглазной жидкости из задней в переднюю камеру глаза. Это приводит к повышению внутриглазного давления и наложению периферической части радужки на трабекулярную сеть. Как следствие, внутриглазная жидкость не попадает в Шлеммов канал, приводя к развитию патологического круга, что приводит в результате к острому приступу ЗУГ.

Особенности строения глаза, например, плоская радужная оболочка, патологические изменения сосудистой оболочки глаза, опухоли, расположенные в задней камере глаза также могут приводить к развитию блокады угла передней камеры глаза.

В указанную выше фармакологическую группу риска в отношении ЗУГ входят антидепрессанты из различных групп:

- Трициклические антидепрессанты: имипрамин, кломипрамин;
- Селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина (СИОЗС): флуоксетин, циталопрам, пароксетин, сертралин, флувоксамин, эсциталопрам, дулоксетин;
- Селективные ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина: мапротилин;
- Селективные ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина: венлафаксин;
- Селективные ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина и дофамина: бупропион;
- Селективные ингибиторы МАО-А: моклобемид.

Механизмы действия (блокада нейронального захвата и блокада ферментов) и мишени (медиаторы) представленных антидепрессантов различны, однако влияние на внутриглазное давление однонаправлено.

Известно, что ЛП могут вызывать ЗУГ посредством следующих механизмов: расширение зрачка за счет снижения тонуса круговых мышц, повышения тонуса радиальных мышц радужной оболочки, а также за счет повышения продукции внутриглазной жидкости [4].

Трициклические антидепрессанты способны вызывать острый приступ глаукомы, особенно при наличии индивидуальной предрасположенности. Это действие, в основном, обусловлено антихолинергическими свойствами этой группы ЛП. Возникающий при этом мидриаз и циклоплегия способствуют повышению ВГД [5–7].

Офтальмологические эффекты СИОЗС включают мидриаз, повышение ВГД и развитие закрытоугольной глаукомы [8]. Возникновение этих побочных эффектов является следствием совокупности их свойств и индивидуальных особенностей пациента. Для СИОЗС характерны выраженные в слабой или умеренной степени антихолинергические и адренергические эффекты, а также серотонинергическое действие. Воздействие на 5-НТ_{2А} и 5-НТ_{2С} рецепторы, расположенные на радужной оболочке и ресничном теле, синергично приводят к повышению ВГД. Механизм этого действия заключается в увеличении кровотока в ресничном теле и, как следствие, увеличении продукции внутриглазной жидкости. Возбуждение 5-НТ₇ рецепторов вызывает активацию аденилатциклазы в клетке. В зависимости от локализации клеток возможны два вида действия: в радужке — расслабление сфинктера зрачка (пассивный мидриаз) и в цилиарном теле — увеличение продукции внутриглазной жидкости [9].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, циталопрам, пароксетин, сертралин, флувоксамин, эсциталопрам, дулоксетин) и норадреналина (венлафаксин) или только норадреналина (мапротилин) оказывают симпатомиметическое действие, вызывая т.н. «активный» мидриаз. При комбинировании депримирующего воздействия серотонинергической системы и активирующего влияния симпатической на гладкие мышцы радужной оболочки, возможно развитие значительного нарушения оттока внутриглазной жидкости через угол передней камеры глаза [10].

В настоящее время СИОЗС являются наиболее часто назначаемой группой антидепрессантов. При этом, как показывает анализ сообщений о нежелательных реакциях, одним из наиболее частых побочных эффектов терапии препаратами СИОЗС является острый приступ ЗУГ. В базе данных Vigibase нами обнаружено 1033 сообщений о нежелательных реакциях, содержащих информацию о развитии приступа закрытоугольной глаукомы на фоне терапии антидепрессантами. Наибольшее количество нежелательных реакций, связанных с повышением ВГД отмечено для СИОЗС — 397 сообщений. Затем следуют трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина и серотони-

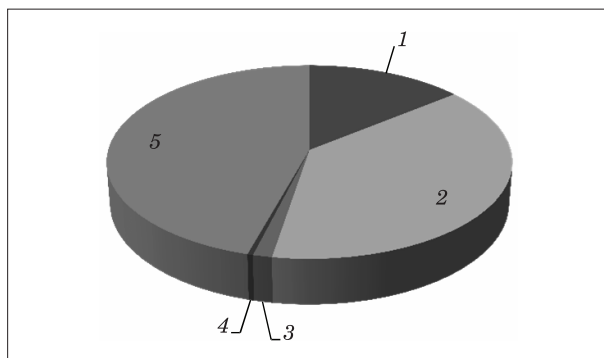


Рис. 1. Развитие острых приступов ЗУГ на фоне терапии антидепрессантами: 1 — трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина 14.6 %; 2 — селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина (СИОЗС) 39.7 %; 3 — ингибиторы MAO-A 1.4 %; 4 — антидепрессанты растительного происхождения 0.4 %; 5 — антидепрессанты других групп 47.1 %

на — 146 сообщений. В группах ингибиторов MAO-A и антидепрессантов растительного происхождения меньше всего спонтанных сообщений — 19 сообщений. Частота случаев повышения ВГД представлена на рис. 1.

Таким образом, при анализе механизмов влияния антидепрессантов на ВГД оказалось, что основными факторами, вызывающими острый приступ ЗУГ, являются мидриаз, возникающий в результате влияния на вегетативную иннервацию радужной оболочки, а также увеличение продукции внутриглазной жидкости за счет воздействия на серотонинергические рецепторы ресничного тела.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Романова Татьяна Владимировна. Студентка фармацевтического факультета 1 МГМУ им. И. М. Сеченова.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.

Букатина Татьяна Михайловна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Вельц Наталья Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук.

Пастернак Евгения Юрьевна. Научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

Казаков Александр Сергеевич. Начальник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации об изменении инструкции по применению антидепрессантов [Интернет]. 2016 [дата обращения: 15.08.2016]. Доступно на: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/revi-ews-examens/antidepress-eng.php>
2. Lai SM, Gangwani R. Medication-induced acute angle closure attack. *Hong Kong Med J.* 2012; 18: 139–43.
3. Patel KH, Javitt JC, Tielsch JM, et al. Incidence of acute angle-closure glaucoma after pharmacologic mydriasis. *Am J Ophthalmol.* 1995; 120: 709–17.
4. Tan GS, Wong CY, Wong TY, et al. Is routine pupil dilation safe among Asian patients with diabetes? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50: 4110–3.
5. Lieberman E, Stoudemire A. Use of tricyclic antidepressants in patients with glaucoma: assessment and appropriate precautions. *Psychosomatics* 1987; 28: 145–8.
6. Ritch R, Krupin T, Henry C, et al. Oral imipramine and acute angle closure glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112: 67–8.
7. Lowe RF. Amitriptyline and glaucoma. *Med J Aust* 1966; 2: 509–10.
8. Costagliola C, Parmeggiani F, Sebastiani A. SSRIs and intraocular pressure modifications: evidence, therapeutic implications and possible mechanisms. *CNS Drugs* 2004; 18: 475–84.
9. Patel OP, Simon MR. Oculogyric dystonic reaction to escitalopram with features of anaphylaxis including response to epinephrine. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006; 140: 27–9.
10. Costagliola C, Mastropasqua L, Capone D, et al. Effect of fluoxetine on intraocular pressure in the rabbit. *Exp Eye Res.* 2000; 70: 551–5.
11. Кошечкин КА, Гладкая ЕВ, Кондратьева ЯЮ. Валидация фармацевтических информационных систем: общие положения. *Ведомости Научного центра экспертизы медицинского применения* 2015; 1: 49–52.

Дармостукова Мария Андреевна. Старший научный сотрудник Отдела экспертизы безопасности МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

Алыутдин Ренад Николаевич. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор.

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Букатина Татьяна Михайловна,
Bukatina@expmed.ru

THE RISK OF AN ACUTE ATTACK OF ANGLE-CLOSURE GLAUCOMA DURING THE TREATMENT WITH MODERN ANTIDEPRESSANT DRUGS

T. V. Romanova¹, T. M. Bukatina², N. Yu. Velts², E. Yu. Pasternak², A. S. Kazakov²,
M. A. Darmostukova², R. N. Alyautdin², B. K. Romanov²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov
First Moscow State Medical University of the

Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»,
Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

Summary: Despite the differences in the chemical structure and pharmacological properties, the risk group for the occurrence of an acute attack of angle-closure glaucoma includes the majority of modern antidepressants. The possible mechanisms of influence of these psychotropic drugs on the intraocular pressure are discussed.

Key words: pharmacovigilance; antidepressant drugs; SSRI; angle-closure glaucoma.

For citation: Romanova TV, Bukatina TM, Velts NYu, Pasternak EYu, Kazakov AS, Darmostukova MA, Alyautdin RN, Romanov BK. The risk of an acute attack of angle-closure glaucoma during the treatment with modern antidepressant drugs. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (4): 26–30.

REFERENCES

1. Summary Safety Review — Antidepressants. [Internet]. 2016 [cited 2016 Aug 16]. Available at: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/antidepress-eng.php>.
2. Lai SM, Gangwani R. Medication-induced acute angle closure attack. *Hong Kong Med J.* 2012; 18: 139–43.
3. Patel KH, Javitt JC, Tielsch JM, et al. Incidence of acute angle-closure glaucoma after pharmacologic mydriasis. *Am J Ophthalmol.* 1995; 120: 709–17.
4. Tan GS, Wong CY, Wong TY, et al. Is routine pupil dilation safe among Asian patients with diabetes? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50: 4110–3.
5. Lieberman E, Stoudemire A. Use of tricyclic antidepressants in patients with glaucoma: assessment and appropriate precautions. *Psychosomatics* 1987; 28: 145–8.
6. Ritch R, Krupin T, Henry C, et al. Oral imipramine and acute angle closure glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112: 67–8.
7. Lowe RF. Amitriptyline and glaucoma. *Med J Aust* 1966; 2: 509–10.
8. Costagliola C, Parmeggiani F, Sebastiani A. SSRIs and intraocular pressure modifications: evidence, therapeutic implications and possible mechanisms. *CNS Drugs* 2004; 18: 475–84.
9. Patel OP, Simon MR. Oculogyric dystonic reaction to escitalopram with features of anaphylaxis including response to epinephrine. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006; 140: 27–9.
10. Costagliola C, Mastropasqua L, Capone D, et al. Effect of fluoxetine on intraocular pressure in the rabbit. *Exp Eye Res.* 2000; 70: 551–5.
11. Koshechkin KA, Gladkaya EV, Kondrateva YaYu. Validation of pharmaceutical information systems: general provisions. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin* 2015; (1): 49–52 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Romanova TV. Student of Pharmaceutical Faculty of I. M. Sechenov MSMU.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 8 – 2 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Bukatina TM. Senior research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety, PhD.

Velts NYu. Senior research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety, PhD.

Pasternak EYu. Research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety.

Kazakov AS. Head of the Department of Science and Methodology of the Centre of Expertise of Drugs Safety, PhD.

Darmostukova MA. Senior research scientist of Centre of expertise of Drug Safety.

Alyautdin RN. Director of Center of Expertise of Drug Safety. MD, PhD, DSc, Prof.

Romanov BK. Deputy Director General of Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», DSc.