
ЛЕКЦІЇ

© Жамба А.О.

УДК 615.099:617.7

Жамба А.О.

ОФТАЛЬМОТОКСИЧНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця)

alla-ua17@rambler.ru

Широке застосування великого арсеналу лікарських засобів при лікуванні різних захворювань призводить до збільшення числа випадків їх небажаної побічної дії на органи і системи організму, зокрема на зоровий аналізатор – зоровий нерв та сітківку ока [6]. Їх токсико-алергічні ураження можуть зумовити фармакологічні препарати різної дії: протимікробні та протипаразитарні, серцево-судинні, психотропні, гормональні, протипухлинні та інші [7, 11]. Офтальмотоксична дія препаратів ускладнює перебіг основного захворювання, значно зменшує якість життя та становить загрозу життю [3].

Частота та прояви побічних реакцій залежать від індивідуальних особливостей організму, віку, статі, генетичних факторів, шкідливих звичок пацієнта, несприятливих впливів на організм комплексу екзогенних факторів (фізичних, хімічних, біологічних), що істотно змінюють його реактивність, характеру хвороби, фармакологічних особливостей лікарського засобу (ЛЗ), поліпрагмазії, некомплайентності пацієнтів, широкого розповсюдження реклами ЛЗ і, як наслідок, бурхливого зростання самолікування [5].

Офтальмотоксичність проявляється відразу ж після прийому того чи іншого препарату або після тривалого періоду його використання. Прояви побічних ефектів можуть бути ледь помітними, наприклад, у вигляді незначного зниження зору, набряку повік, виникнення труднощів при читанні. Більш виражені симптоми можуть проявлятися у вигляді двоїння, підвищення світлочутливості очей або ністагму. Для серйозних небажаних реакцій ЛЗ характерні крововиливи у сітківку ока, порушення в роботі зорового нерва або глаукома [4].

Механізми офтальмотоксичності різних груп препаратів дещо відрізняються. Дія деяких з них призводить до зворотних порушень, інших – до незворотних [4, 10].

Тимчасова міопія може виникнути як при одnorазовому, так і тривалому застосуванні ЛЗ. Вивчено кілька механізмів розвитку транзиторної міопії: зміна гідратації кришталика, розташування кришталика та райдужки, об'єму скловидного тіла, спазм акомодатції, набряк ціліарного тіла. Такі зміни можуть спричинити: тетрацикліни, сульфаніламіді, нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ), кортикосте-

роїди, оральні контрацептиви, ампіцилін, піпільфен, гідралазин, гідрохлортіазид. Так, тіазидні діуретики схильні викликати гіперглікемію у чутливих пацієнтів, це приводить до набухання кристаліка та міопії. Серед НПЗЛЗ на рефракцію ока впливає: аспірин, суліндак, ібупрофен, індометацин, напроксен, піроксикам. Це обумовлено тим, що НПЗЛЗ впливають на регуляцію ниркової екскреції натрію та води, порушуючи системний водний баланс, і, відповідно, рефракцію за рахунок змін переломлюючих середовищ ока. Так, фенілбутазон може викликати гіперметропію 3,0-4,0 дптр. Сульфовмісні ліки, антибіотики, гіпоглікемічні, серцево-судинні препарати можуть приводити до транзиторної (зворотної) міопії в кілька дптр. Це пов'язано із збільшенням товщини кристаліка в результаті набряку ціліарного тіла.

Спазм ціліарного м'язу викликає головний біль, зниження амплітуди акомодатції. Спазм акомодатції може виникати при застосуванні опіоїдів, препаратів наперстянки, холіноміметіков. Акомодатійні порушення також можуть викликати деякі антибіотики, антидепресанти, стимулятори ЦНС, інгібітори карбоангідрази, кортикостероїди, наркотичні засоби, знеболюючі засоби, антихолінергічні, хіміотерапевтичні, антидіарейні, антигістамінні, антималярійні, протипаркінсонічні, протисудомні та седативні препарати.

Зниження гостроти зору, як НРЛ викликає багато препаратів, але найчастіше ті, які мають антихолінергічну дію: атропін, скополамін, гоматропін, антидепресанти – амітриптилін, іміпрамін, нортриптилін, антигістамінні і покоління, фенотіазінові антипсихотичні засоби та прометазин. до інших побічних ефектів антихолінергічних засобів відносяться: мідріаз, зменшення сльозовиділення, циклоплегія, гострий приступ глаукоми, фотофобія, підвищення внутрішньоочного тиску. Затуманення зору може бути викликано набряком рогівки у пацієнта. Так, зниження гостроти зору неясного генезу було виявлено при використанні НПЗЛЗ, зокрема ібупрофена. Як правило, рефракційні зміни зберігаються протягом кількох тижнів після відміни препарату, а потім відновлюється. Будь-який препарат, що токсичний для сітківки може викликати зниження зорової функції. до таких препаратів відноситься альдостерон, барбітурати, НПЛЗ, зокрема

аспірин та ібупрофен, трициклічні антидепресанти, сульфаніламідні препарати, ГКС, зокрема преднізона ацетат та тріамцінолон. Своєчасний моніторинг зорової функції пацієнта та рання відміна препарату сприяє зворотнім змінам.

Токсичні ураження зорових нервів поділяють на токсичну нейропатію і токсичну атрофію зорових нервів. Метилловий, етиловий спирт, йодоформ, сірководу вуглець, хлороформ, свинець і ряд лікарських препаратів при їх передозуванні: морфій, опій, барбітурати, сульфаніламідні пошкоджують переважно папіломакулярний пучок, при цьому виникають центральні та парацентральні скотоми. А при передозуванні похідних акрихіну, ерготаміну, саліцилової кислоти, протитуберкульозних засобів пошкоджуються периферичні відділи зорового нерва по типу периферичної неврити, клінічно це проявляється у звуженні полів зору. Поява ознак оптичної нейропатії є підставою для припинення прийому препаратів, зокрема етамбутолу. Своєчасна відміна препарату, як правило, протягом декількох місяців призводить до підвищення або майже повного відновлення зору. Хоча зменшення гостроти зору до 0,1 і нижче та деколорація скроневої половини диска зорового нерва є несприятливим прогнозом в плані відновлення зору. Наприклад, 60% хворих, які перенесли етамбутоловий неврит, нездатні водити автомобіль [9]. Значно рідше оптичні неврити спостерігаються при застосуванні інших протитуберкульозних препаратів, зокрема ізоніазиду, пріазінаміда, ПАСК, стрептоміцину, рифампіцину. Відомі випадки токсичного ураження зорового нерва такими протимікробними засобами, такими як хлорамфенікол, тетрациклін, сульфаніламід.

Описані спостереження токсичного ураження зорового нерва у вигляді набряків дисків, одно- і двостороннього ретробульбарного неврити, які виникають при лікуванні протипухлинними препаратами – цисплатином (платидіам), винкристином [2]. Набряк дисків зорових нервів, що супроводжується внутрішньочерепної гіпертензією, може розвинути у хворих, які тривалий час і в у високих дозах приймають ретиноїди або ретинол (вітамін А). Проявами даного ускладнення є головний біль, запаморочення, сонливість, нудота, блювання, діарея, диплопія, порушення рефрактерної здатності очей, що призводять до затуманення зору.

Очні симптоми можуть бути обумовлені впливом ліків на аденозинтрифосфатазний насос в сітківці, що порушує реполяризацію фоторецепторів. Прояви очних симптомів з'являються при токсичних концентраціях препаратів в плазмі крові. Загальні симптоми включають ксантопсію – жовтувате відсвічування навколо предмету, синьо-жовті, іноді червоно-зелені дефекти, зниження гостроти зору, затуманення предметів, центральні та парацентральні скотоми, зниження внутрішньочерепного тиску, ретробульбарний неврит, мідріаз, галюцинації. Так, при застосуванні серцевих глікозидів одним із ранніх симптомів інтоксикації є зміни кольорового зору. Ібупрофен може викликати зміни кольорового зору та контрастної чутливості. Оральні контрацептиви можуть призвести до змін чутливості в жовто-синій кольоровій парі.

Деякі ЛЗ можуть викликати фотофобію з сльозотечею та частим кліпанням, яка є фізіологічним

захисним механізмом. Фотофобію провокують препарати літію, що пошкоджують палочкові фоторецептори та призводить до порушення темної адаптації. Також фотофобія може бути викликана: мідріатиками, атропіном, беладоною, амітриптиліном, дигіталісом, ібупрофеном, ізоніазидом, метилдопою, фенілбутазоном, тетрацикліном, толбутамідом, вінкрістіном, вінбластіном.

Яскраве світло може мати пошкодуючі ефекти на сітківку ока та викликати макулярну дегенерацію (найбільш часта причину сліпоти). Деякі препарати посилюють шкідливу дію короткохвильових випромінювань на око. Є кілька механізмів фототоксичного ефекту ЛЗ: одні ліки викликають мідріаз, інші – ультраструктурні зміни, які призводять до пошкодження тканин ультрофіолетовою радіацією, а деякі препарати впливають на внутрішньоочний тиск та на циркуляцію внутрішньоочної рідини. Тому пацієнти, які приймають фототоксичні ліки, повинні носити сонцезахисні окуляри та обмежувати тривалу дію яскравого світла. Фототоксичністю володіють: НПЗЛЗ, зокрема ібупрофен та піроксикам, антидепресанти (амітриптилін та дезипрамін), антипсихотичні, антигіпертензивні засоби (пропранолол, каптоприл, ділтіазем, ніфедіпін), антибіотики, зокрема фторхінолони, антипаразитарні засоби, діуретики (гідрохлортиазид, фуросемід), деякі гіпоглікемічні та антигістамінні препарати, літій, амантадин, аміодарон, оральні контрацептиви. А фенотіанові антипсихотичні препарати викликають підвищену fotocутливість рогівки, впливають токсично на кристалик та сітківку, це стимулює катаракту.

Відомо, що зворотною кортикальну сліпоту може викликати аспірин, барбітурати, цисплатин.

Слід відмітити, що майже всі групи кардіологічних препаратів офтальмотоксичні, але здебільшого серйозні НРЛ пов'язані з призначенням антиаритміків і статинів. Лікування пацієнтів з кардіологічною патологією довготривале, тому 2 рази на рік хворому необхідна консультація офтальмолога або клінічного фармаколога для вирішення питання щодо її продовження з урахуванням прояву офтальмотоксичності.

Антимікробні та антивірусні препарати частіше використовуються коротким курсом. Прояви побічних офтальмічних ефектів та їх важкість залежить від тривалості їх застосування.

Протитуберкульозні та протималарійні препарати проявляють найбільшу кількість негативних впливів на всі анатомічні структури ока, можливі випадки інвалідизації пацієнтів при неправильному їх використанні [1]. Цілий ряд ЛЗ для лікування ВІЛ-інфекції також здатний викликати порушення в роботі зорового аналізатора. НРЛ, в цьому випадку, можуть проявлятися як у пацієнтів, так і у медперсоналу при роботі з даними препаратами. Офтальмотоксичні ЛЗ дітям, літнім людям і пацієнтам середнього віку з ослабленим зором повинні бути використані тільки за суворими медичними показаннями під контролем лікаря-офтальмолога. Деякий час після їх застосування небажаними є проведення робіт, пов'язаних з підвищеною активністю зорового аналізатора (управління автотранспортом, робота з механічними предметами та інше). Два рази на рік рекомендовано контрольне

офтальмологічне обстеження пацієнтів, які страждають туберкульозом, малярією, ВІЛ- інфікованих.

Нейролептики часто призводять до відкладення світлонепроникного матеріалу в рогівці, кришталику, сітківці, викликають розвиток пігментної ретинопатії. Транквілізатори похідні бензодіазепінів протипоказані пацієнтам з глаукомою [8]. А використання препаратів для лікування хвороби Паркінсона та епілепсії пов'язано з частим проявом у пацієнтів досить значних офтальмотоксичних НРЛ. Це слугує підставою моніторингу симптомів лікарем-офтальмологом.

Слід корегувати дозування препаратів: вітамінів (рибофлавін, токоферол, холекальциферол), НПЗЛЗ та глюкокортикостероїди, протиалергічних та протипухлинних засобів у пацієнтів із захворюваннями очей.

Лікарям усіх медичних спеціальностей необхідно при наявності у пацієнта офтальмологічних проблем, вибирати для лікування найбільш безпечний засіб з урахуванням проявів НРЛ, а реєстрація кожного випадку прояву НРЛ дозволить розширити інформацію про ЛЗ і попередити їх.

Кожен лікар повинен враховувати фактори ризику та групи ризику пацієнтів щодо офтальмотоксичних засобів [3]:

- вік (понад 60 років або менший за 3 роки);
- передозування офтальмотоксичних ЛЗ;
- тривалий прийом офтальмотоксичних ЛЗ;
- офтальмологічні захворювання;
- цукровий діабет;
- одночасне використання кількох офтальмотоксичних препаратів;

- зловживання алкоголем;
- контакт з офтальмотоксичними хімічними речовинами.

Отже, при призначенні ЛЗ лікар повинен оцінювати користь та небезпеку препарату, тому з огляду на це потрібно в фармакотерапії пацієнтів з групи ризику відмовитися від застосування офтальмотоксичних засобів. Застосовувати їх можна лише у випадках загрози для життя пацієнта, коли ці препарати неможливо замінити іншими. В такому випадку фармакотерапію необхідно проводити лише в стаціонарі, за умов моніторингу функції зору. А для оцінки та рівня якості життя пацієнта слід використовувати критерії оцінки функціональних порушень при офтальмотоксичному ураженні зорового аналізатора.

Пацієнт повинен бути проінформованим про можливість офтальмотоксичного впливу препарату, про альтернативні методи лікування та має дати письмову згоду на його застосування.

Список препаратів з офтальмотоксичною дією пропонується публікувати в національних довідниках лікарських засобів, з метою створення бази даних про ЛЗ, застосування яких пов'язане з ризиком розвитку офтальмотоксичності, необхідно створювати спеціальні сторінки на медичних сайтах, адже перед лікарем стоять складні завдання правильного вибору препарату з величезної кількості ліків за критеріями ефективності та безпеки. Грамотне моніторювання симптомів дозволить уникнути серйозних офтальмологічних ускладнень.

Література

1. Баласанянц Г.С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения : учебное пособие / Г.С. Баласанянц, Д. С. Суханов, Д. Л. Айзиков. – Санкт-Петербург, 2011. – 88 с.
2. Вадюк Р.Л. Морфо-функціональний стан сітківки за умов впливу цисплатину та його корекції ентозерогелем / Р.Л. Вадюк // Галицький лікарський вісник. – 2010. – № 4. – С. 9-13.
3. Егоров Е.А. Офтальмологические проявления общих заболеваний / Е.А. Егоров, Т.В. Ставицкая, Е.С. Тутаяева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 592 с.
4. Максименя Г.Г. Офтальмотоксические эффекты лекарственных препаратов / Г.Г. Максименя // Офтальмология Беларуси. – 2012. – № 1. – С. 37-41.
5. Побочное действие лекарств / [С.М. Дроговоз, А.П. Гудзенко, Я.А. Бутко, В.В. Дроговоз]. – DJVUX. : «СИМ», 2010. – 480 с.
6. Риков С.О. Захворюваність на хвороби ока та його додаткового апарату, їх поширеність серед населення України / С.О. Риков, В.А. Васюта // Україна. Здоров'я нації. – 2011. – № 4. - С. 7-11.
7. Ocular changes associated with topiramate / [B.T. Ozturk, E. Genc, M. Tokgoz, H. Kerimoglu] // Curr Eye Res. – 2011. – Vol. 36 (1). – P. 47-52.
8. Razeghinejad M.R. Steroid-induced iatrogenic glaucoma / M.R. Razeghinejad, L.J.Katz // Ophthalmic Res. – 2012. – Vol. 47 (2). – P. 66-80.
9. Talbert Estin K.A. Risk factors for ethambutol optic toxicity / K.A.Talbert Estin, A.A. Sadun // Int Ophthalmol. – 2010. – Vol. 30. – P. 63-72.
10. Zhang K. Ophthalmic drug discovery: novel targets and mechanisms for retinal diseases and glaucoma / K. Zhang, L. Zhang, R.N. Weinreb // Nature Reviews Drug Discovery. – 2012. – Vol. 11 (7). – P. 541–559.
11. Zrenner E. Drug-Induced and Toxic Disorders in Neuro-Ophthalmology / E. Zrenner, W. Hart // Clinical Neuro-Ophthalmology. – 2010. – Vol. 42 (1). – P. 223-232.

УДК 615. 099:617.7

ОФТАЛЬМОТОКСИЧНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Жамба А.О.

Резюме. Стаття присвячена проблемі офтальмотоксичності лікарських засобів (ЛЗ). Широке застосування великого арсеналу ЛЗ при лікуванні різних захворювань призводить до збільшення числа випадків їх небажаної побічної дії на органи і системи організму, зокрема на зоровий аналізатор – зоровий нерв та сітківку ока. Переховані групи препаратів та окремі ЛЗ, зокрема психотропні, кардіологічні, НПЗЛЗ, цитостатики, протитубер-

кульозні ЛЗ, які діють офтальмотоксично. Описані різні механізми розвитку офтальмотоксичності та ураження певних структур ока в залежності від конкретних груп препаратів. Офтальмотоксична дія препаратів ускладнює перебіг основного захворювання, значно зменшує якість життя та становить загрозу життю, тому є потреба в суворому медичному контролі, моніторингу, профілактиці та обліку.

Ключові слова: офтальмотоксичність, лікарські засоби.

УДК 615. 099:617.7

ОФТАЛЬМОТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Жамба А.О.

Резюме. Стаття посвящена проблеме офтальмотоксичности лекарственных средств (ЛС). Широкое применение большого арсенала ЛС при лечении различных заболеваний приводит к увеличению числа случаев их нежелательного побочного действия на органы и системы организма, в частности на зрительный анализатор – зрительный нерв и сетчатку глаза. Перечислены группы препаратов и отдельные ЛС, в частности психотропные, кардиологические, НПВП, цитостатики, противотуберкулезные ЛС, действующие офтальмотоксично. Описаны различные механизмы развития офтальмотоксичности и поражения определенных структур глаза в зависимости от конкретных групп препаратов. Офтальмотоксична дія препаратів усугубляє течение основного заболевания, значительно уменьшает качество жизни и представляет угрозу жизни, поэтому есть необходимость в строгом медицинском контроле, мониторинге, профилактике и учете.

Ключевые слова: офтальмотоксичность, лекарственные средства.

UDC 615. 099:617.7

Ophthalmotoxicity of Drugs

Zhamba A.O.

Abstract. The article is devoted to the problem of ophthalmotoxicity of drugs. Widespread usage of a large arsenal of drugs for the treatment of various diseases leads to an increase in the incidence of side effects on organs and systems, in particular the visual analyzer – the optic nerve and retina. These groups of drugs and individual drugs, including psychotropic, cardiac, NSAIDs, cytostatics, anti-TB drugs which have ophthalmotoxic effects. Various mechanisms of ophthalmotoxicity and destruction of certain eye structures depending on the certain groups of drugs are described. Ophthalmotoxic effect of drugs complicates the duration of the basic disease, reduces the quality of life and is a threat to life, so there is a need for strict medical control, monitoring, prevention and accounting.

Antituberculosis and antimalarial drugs have the most number of negative impacts on all anatomical structures of the eye, possible cases of disability of patients at improper usage. A number of drugs to treat HIV infection also can cause malfunction of the visual analyzer. ADRs (adverse drug reactions), in this case, can manifest as in patients and in medical staff when they working with these drugs. Ophthalmotoxic drugs to children, the elderly and middle-aged patients with impaired vision should only be used according to strict medical reasons under the supervision of an ophthalmologist. Neuroleptics often lead to the deposition of lightproof material in the cornea, lens, retina, causing the development of pigment retinopathy. Benzodiazepines tranquilizers derivatives contraindicated in patients with glaucoma. The use of drugs to treat Parkinson's disease and epilepsy associated with common manifestation of very significant ophthalmotoxic side effects in patients. Should be noted that almost all groups of cardiac drugs have ophthalmotoxic effect, but most serious ADRs associated with the usage of antiarrhythmics and statins. It is necessary to adjust the dosage of drugs: vitamins (riboflavin, tocopherol, cholecalciferol), NSAIDs and steroids, antiallergic and anticancer agents in patients with eye diseases.

Antimicrobial and antiviral drugs are more commonly used in short course. Manifestations of ophthalmic side effects and their severity depends on the duration of their usage.

Thus, the doctor must evaluate the benefits and dangers of the drug at their appointment, so at the drug therapy of patients from the risk group should renounce the use of ophthalmotoxic drugs. They can be use only in cases of threats to the life of the patient, when these drugs can not be replaced by others. In this case, pharmacotherapy should be performed only in a hospital, under the conditions of vision function monitoring. And to assess the level and quality of life of the patient should use criteria for assessing of functional disorders at ophthalmotoxic lesions of visual analyzer.

The patient should be informed about the possibility of drug ophthalmotoxicity, alternative therapy and must give written consent to its usage.

It is proposed to publish list of drugs with ophthalmotoxic action in the national handbooks of drugs. In order to establish a database of drugs, the use of which is associated with the risk of ophthalmotoxicity, it is necessary to create special pages on medical sites, because the doctor should solve difficult tasks for the correct drug choice among large number of drugs according to the criteria of efficiency and safety. Proper monitoring of symptoms will avoid serious ophthalmic complications.

Keywords: ophthalmotoxicity, drugs.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т.О.

Стаття надійшла 23.06.2015 р.