


В.И.Морозов, А.А.Яковлев

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Издание шестое,
переработанное и дополненное

 Москва
«МЕДпресс-информ»
2009

Глава 1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Современная фармакотерапия — быстро развивающееся направление клинической медицины, разрабатывающее научно обоснованную систему принципов применения лекарственных средств с целью приостановить или прекратить развитие болезненного процесса. В офтальмологии клиническая фармакотерапия является одним из основных методов лечения глазных болезней.

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1986 г. разработана концепция «рационального использования лекарств и лекарственных препаратов». Согласно этой концепции, лечение с применением лекарств должно быть адекватно клиническому состоянию больного и применяться в течение необходимого времени в дозах, строго соответствующих возрасту и индивидуальным особенностям больного. Вопросы реализации этой концепции в России, начиная с 1993 г., систематически рассматриваются на ежегодно проходящих национальных конгрессах «Человек и лекарство».

Юбилейный XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», проходивший с 4 по 18 апреля 2008 года в г. Москве, был посвящен 100-летию со дня рождения выдающегося отечественного фармаколога академика РАМН Михаила Давыдовича Машковского и 100-летию присуждения Илье Ильичу Мечникову Нобелевской премии за создание фагоцитарной теории иммунитета.

В рамках конгрессов проходят конференции, пленумы, симпозиумы, лекции и семинары, мастер-классы, обсуждаются новые технологии в диагностике, рациональном лечении, программы профилактики заболеваний, рационального использования лекарственных средств с позиции медицинской доказанности, методы совершенствования качественной лекарственной и медицинской помощи больным, эффективности и безопасности новых лекарственных средств, научных достижений в их поиске и разработке; проводятся выставки современных лекарственных средств, изделий медицинского назначения, новых информационных технологий, специализированных изданий.

Одной из основных задач всех проводимых конгрессов является совершенствование образования врачей, фармацевтов, провизоров, специалистов органов управления, молодых ученых, обмен опытом.

На фармацевтическом рынке России во все возрастающих количествах появляются отечественные и импортные лекарственные средства, в том числе и офтальмологического назначения. Часто одно и то

же лекарственное средство в виде готовых форм отечественного и зарубежного производства выпускается под разными торговыми названиями. Следует указывать больным о необходимости применения лекарственных средств только по предписанию врача-офтальмолога и с осторожностью относиться к советам работников аптек, рекомендуя приобрести другой препарат вместо необходимого.

При выборе фармакотерапевтических средств предпочтение следует отдавать тем препаратам, эффективность которых проверена и доказана клиническим опытом.

Информация о новых лекарственных препаратах непрерывно растет, и у офтальмологов нередко возникают серьезные затруднения при оценке их фармакотерапевтической значимости. Широкое внедрение в офтальмологическую практику новых химиотерапевтических средств, влияющих на обмен веществ, восстанавливающих нарушенную трофику тканей глаза, а также иммуномодуляторов, нейромедиаторов и др. позволило существенно улучшить качество лечения больных с заболеваниями глаз, предупредить осложнения и уменьшить число рецидивов.

Одним из основных условий рациональной фармакотерапии глазных болезней является безвредность применяемых для лечения лекарственных средств.

Лекарственные вещества, введенные в организм, подвергаются различным изменениям. Молекулы вещества изменяются сразу после введения или при всасывании в кровь. Лекарство поступает в кровь через естественные физиологические барьеры – слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и печень. Затем препарат связывается с белками крови и находится в растворенном состоянии в сыворотке. С током крови через эндотелий капилляров лекарство проникает в ткани и клетки организма, в том числе в ткани и среды глаза, оказывая лечебное действие. Задача современной фармакотерапии глазных заболеваний состоит в том, чтобы с помощью лекарственных средств, введенных в организм больного, восстановить деятельность патологически измененных тканей глаза и его придаточных органов.

При фармакотерапии глазных болезней следует учитывать следующие особенности лекарств:

- их усвоение, т.е. проникновение медикамента после его введения в ткани глаза;
- распределение в тканях глаза, длительность нахождения и скорость выделения (фармакокинетика);
- изменение лекарств в тканях глаза, т.е. метаболизм;
- влияние на физиологические, биохимические, биофизические и патофизиологические процессы в клетках и тканях глаза (фармакодинамика);
- взаимное влияние лекарств при комбинированном или последовательном их применении.

Глава 2. ГЕМАТООФТАЛЬМИЧЕСКИЙ БАРЬЕР. ПРОНИКНОВЕНИЕ ЛЕКАРСТВ ЧЕРЕЗ БАРЬЕР

Содержание

- 2.1. Основные данные о гематоофтальмическом барьере 26
- 2.2. Гистоцитарные структуры гематоофтальмического барьера 31
 - 2.2.1. Гистоцитарная структура иридоцилиарной системы 31
 - 2.2.2. Гистоцитарная структура хориоретинальной системы 33
 - 2.2.3. Гистоцитарная структура папиллярной системы 35
- 2.3. Функциональные особенности гематоофтальмического барьера 36
- 2.4. Нарушение проницаемости гематоофтальмического барьера при патологических процессах в глазу 41
- 2.5. Проникновение лекарственных веществ через гематоофтальмический барьер 45
- 2.6. Проницаемость лекарств в бессосудистые ткани глаза 50
- 2.7. Распределение лекарств в тканях глаза при их местном введении 51

2.1. ОСНОВНЫЕ ДАННЫЕ О ГЕМАТООФТАЛЬМИЧЕСКОМ БАРЬЕРЕ

В 1929 г. академик Л.С. Штерн впервые на международном физиологическом конгрессе в Бостоне доложила о существовании в организме физиологических защитных и регулирующих гистогематических барьеров. Физиологический гистогематический (гистоцитарный) барьер является комплексом сложнейших физиологических процессов, происходящих между кровью и тканевой (межклеточной) жидкостью (Штерн Л.С., 1961).

Гистогематические барьеры регулируют обменные процессы между кровью и тканями органов, обеспечивают постоянство состава физико-химических и биологических свойств тканевой жидкости, задерживают переход в нее различных неадекватных веществ из крови. Одновременно эти внутренние барьеры обеспечивают своевременное выведение продуктов клеточного обмена веществ (очищение, клиренс) (Штерн Л.С., 1968).

Структура гистогематических барьеров в основном определяется строением органа и отличается своими специфическими особенностями в зависимости от их морфологических и физиологических характеристик. Каждый орган имеет свою, характерную для него, адекватную среду. Основным структурным элементом гистогематических барьеров являются кровеносные капилляры, эндоте-

лий которых в разных органах и тканях обладает характерными морфологическими особенностями.

В организме функционируют специализированные физиологические гистогематические барьеры, которые имеют особенно большое значение для нормальной жизнедеятельности отдельных органов и анатомических структур организма. К ним относятся гематоэнцефалический, гематофтальмический, гематолабиринтный барьеры, а также барьер между кровеносными капиллярами и половыми железами.

Гематофтальмический барьер в нормальном функционировании обеспечивает органный гомеостаз глаза — офтальмологический гомеостаз. На всем своем протяжении гематофтальмический барьер не является единой структурой, в одинаковой степени пропускающий из крови в ткани глаза питательные вещества, а также лекарственные вещества.

Концепция о гематофтальмическом барьере (ГОб) основывалась на экспериментальных данных и связывалась на протяжении довольно длительного периода времени с функцией капилляров и эпителия в отростках цилиарного тела: вырабатывать водянистую влагу и обеспечивать метаболизм бессосудистых тканей глаза (стекловидного тела, хрусталика, роговицы, трабекулярного аппарата). Это гистогематическая система физиологического барьера, регулирующая изменения между кровью и внутриглазными жидкостями. Сравнительно недавно была выделена гистогематическая система из кроворетинального барьера (Cunha-Vaz, 1979). Это система, ограничивающая (отделяющая) элементы нервной ткани сетчатки от непосредственного контакта с кровью.

Вопросы, связанные с секрецией и ультрафильтрацией водянистой влаги, в настоящее время достаточно хорошо изучены. Недостаточно изученными оказались система кроворетинального барьера и механизмы обмена между хориоидеей и сетчаткой. Совсем не изучены барьерные функции гистогематической кровопапиллярной системы, осуществляющие обменные процессы в зоне диска зрительного нерва и физиологическое равновесие между полостью глаза и полостью мозга. Известно, что внутриглазное давление (ВГД) в два раза больше тканевого и межбололочного давления в переднем отделе зрительного нерва (Волков В.В., Коровенков Р.И., 1974).

Изучение гематофтальмического барьера проводится по нескольким основным направлениям:

- экспериментальные исследования на животных путем введения изолированных электродов в ткани и среды глаза для изучения окислительно-восстановительных процессов методом полярографии;
- изучение проникновения различных веществ в ткани глаза путем меченых атомов;

- клинические исследования путем флюоресцентной ангиографии и флюорометрии;
- клинико-функциональные исследования при различной глазной патологии.

В хроническом эксперименте на кроликах изучалось состояние окислительно-восстановительных процессов в различных тканях и средах глаза (Яковлев А.А., 1964—1971; Яковлев А.А., Морозов В.И., 1970). Для этого платиновые изолированные электроды по оригинальной методике, разработанной авторами, вживлялись в роговицу, переднюю камеру глаза, радужку, цилиарное тело, хрусталик и стекловидное тело. Модифицировав метод электронной полярографии для прижизненного изучения оксигенации тканей глаза в хроническом эксперименте, была определена высокая проницаемость гематофтальмического барьера для кислорода и различных лекарственных веществ, вводимых местно и системно. Установлено, что для **бессосудистых структур глаза** характерна более низкая интенсивность окислительно-восстановительных процессов по сравнению с тканями глаза, **обеспеченными капиллярным кровоснабжением**. Коэффициент утилизации кислорода для бессосудистых тканей составлял в среднем 0,4, в то время как этот коэффициент для тканей с капиллярным кровообращением был в два раза больше — 0,8.

Проницаемость различных веществ в бессосудистые и сосудистые ткани глаза неодинакова. Так, в эксперименте при ингаляции кислорода скорость его поступления в водянистую влагу и хрусталик составляет в среднем 13—14 с, а в радужную оболочку почти в 3 раза быстрее — 5 с (Яковлев А.А., Морозов В.И., 1970).

Выраженное различие окислительно-восстановительных процессов отражают особенности метаболизма в различных тканях глаза.

Изучая влияние миотиков на оксигенацию тканей глаза методом полярографии в хроническом эксперименте, А.А.Яковлев и С.В.Шолохов (1967) установили, что после инстилляций 2% водного раствора пилокарпина возникает тканевая гипоксия радужки и цилиарного тела в течение 20 мин. После инстилляций 0,013% раствора фосфакола длительность гипоксии составляла 50 мин. Отрицательное влияние фосфакола и других антихолинэстеразных препаратов на тканевый обмен глаза послужило отменой их в клинической практике.

А.А.Яковлев (1978) в хроническом эксперименте на кроликах, используя электронный полярограф, показал, что инстилляцией в конъюнктивальный мешок 4% раствора таурина (тауфона) способствуют ускорению поступления кислорода в водянистую влагу и усиливают утилизацию кислорода на 25%. Полученные данные свидетельствуют о том, что тауфон активизирует окислительные процессы в водянистой влаге и тканях переднего отдела глаза. Это явилось обоснованием широкого применения 4% раствора тауфона в офтальмологической практике.

Экспериментальные работы, приводимые в литературе, связаны с изучением различных аспектов гематофтальмического барьера при применении меченых атомов (Зайко Н.Н. и др., 1985; Ковалев И.Ф., 1985; Сивошинский Д.С., 1961; и др.).

Вместе с тем подход к этой проблеме только с позиций эксперимента на здоровых глазах у животных не дает возможности глубже оценить весь комплекс процессов, происходящих как в физиологических, функциональных, так и особенно при патологических состояниях, возникающих при различных глазных заболеваниях, травмах и хирургических операциях, связанных с вскрытием полости глаза у больных. В этом отношении клинические исследования и наблюдения над возникновением и течением глазных заболеваний помогают, на наш взгляд, шире рассматривать концепцию о гематофтальмическом барьере в норме и при патологии. В условиях патологии гематофтальмический барьер может быть проницаемым для различных эндогенных, экзогенных и других веществ, не корректных по отношению к клеткам и тканям глаза. В этих случаях возникает патологическая проницаемость барьера с проявлением разнообразных клинических симптомов со стороны глаза и развитием глазных заболеваний.

С целью более глубокого изучения патологических процессов, вовлекающих диск и зону диска зрительного нерва при различных заболеваниях, нами проводились клинические и функциональные наблюдения. Изучались особенности гематофтальмического барьера у больных передней ишемической нейропатией зрительного нерва (Яковлев А.А., Морозов В.И., 1999), у больных с различными стадиями развития глаукомной нейропатии зрительного нерва (Морозов В.И., Яковлев А.А., 2000). Изучались патогенез застойного диска зрительного нерва при быстром развитии застойного диска (Морозов В.И., Яковлев А.А., 2000), а также механизмы патогенеза застойного диска при стойкой гипотонии глаза (Морозов В.И., Яковлев А.А., 2001). Исследовались механизмы нарушений в единой гидробиостатической системе полость глаза—полость мозга (Морозов В.И., Яковлев А.А., 2001), а также клинические особенности переднего отдела зрительного нерва при различной патологии в системе полость глаза—полость мозга (Морозов В.И., Яковлев А.А., 2002). Изучались также клинико-функциональные параллели и особенности при различных поражениях зрительного нерва (Морозов В.И., Яковлев А.А., 2002, 2003).

Анализ наших клинических наблюдений и функциональных исследований при различных патологических процессах диска и переднего отдела зрительного нерва позволил нам **впервые в отечественной и иностранной литературе выделить и обосновать** существование папиллярной гистогематической барьерной системы глаза (Морозов В.И., Яковлев А.А., 2002, 2003, 2004)¹.

¹ Журнал «Офтальмохирургия». — 2002. — № 2. — С. 45–49. Юбилейный симпозиум «Актуальные проблемы офтальмологии». — М., 2003. — С. 389.

Физиологический, регулирующий, защитный гематофтальмический барьер следует рассматривать как совокупность взаимосвязанных и взаимозависимых трех гистогематических систем: иридоцилиарной, хориоретинальной и папиллярной.

Нами (Морозов В.И., Яковлев А.А., 2002) впервые были определены и систематизированы гистологические структуры гистогематических систем глаза, составляющие в своей совокупности гематофтальмический барьер, что отражено на схеме и в таблице 4.



Таблица 4

Гематофтальмический барьер

Гистогематические системы барьера	Гистологические структурные элементы барьера
Иридоцилиарная система	Плотно расположенный эндотелий артериальных сосудов радужки с широкими адвентициальными муфтами. Эндотелий капилляров, базальная мембрана капилляров радужки. Пигментный эпителий заднего эктодермального листка радужки. Непрерывный слой пигментного эпителия радужки и цилиарного тела. Мембрана Бруха цилиарного тела. Эндотелий капилляров, базальная мембрана капилляров цилиарных отростков. Беспигментный эпителий цилиарных отростков
Хориоретинальная система	Наружный эластический и внутренний кутикулярный слои мембраны Бруха, которая является диффузным барьером только для крупных макромолекул. Слой пигментного эпителия сетчатки. Плотно расположенный эндотелий артерий сетчатки. Эндотелий капилляров, базальная мембрана капилляров сетчатки. Нейроглиальные элементы сетчатки
Папиллярная система	Эндотелий артериальных сосудов, периваскулярная базальная мембрана сосудов диска. Эндотелий капилляров, базальная мембрана капилляров густой сети капилляров преламиллярного отдела диска. Нейроглиа зоны диска, плазматические мембраны глиальных клеток. Барьерную функцию выполняют также длинные отростки астроцитов, отделяющие нервные волокна (аксоны ганглиозных клеток сетчатки) от кровеносных капилляров