

МЕДИКАМЕНТОЗНО ИНДУЦИРОВАННАЯ ГЛАУКОМА

© О. П. Витовская

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

✦ Последние десятилетия характеризуются ростом применения кортикостероидов в офтальмологии для лечения различных заболеваний — адергического конъюнктивита, увеитов различной этиологии, возрастной макулодистрофии, центральной серозной хориоретинопатии, послеоперационных осложнений и т. д. Кроме того, в последние годы офтальмологи отмечают увеличение частоты бесконтрольного применения стероидов пациентами. Это может привести к возникновению офтальмогипертензии и стероидной глаукомы. В статье приведены современные сведения о частоте, причинах развития стероидной глаукомы, её патогенезе.

✦ **Ключевые слова:** кортикостероиды в офтальмологии; стероидная офтальмогипертензия; вторичная глаукома, вызванная приёмом лекарственных средств.

Одно из ведущих мест среди причин слепоты и инвалидности в мире занимает глаукома. Проблеме профилактики, диагностики и лечению этого заболевания посвящено достаточно много научных исследований. В большей мере это касается первичной открытоугольной и закрытоугольной глауком. В связи с ростом заболеваемости сахарным диабетом и сосудистыми заболеваниями глаз появляется все больше работ, посвящённых вторичной неоваскулярной глаукоме. Однако в последние годы, в связи с появлением новых лекарственных средств и методов лечения, которые могут приводить к повышению внутриглазного давления, все большее внимание заслуживает глаукома, вызванная приёмом лекарственных средств (Н 40.6). Одной из таких форм является стероидная глаукома.

Многие элементы многостороннего действия глюкокортикоидных препаратов на организм до конца не выяснены. Высокая биологическая активность глюкокортикоидов позволяет использовать их в комплексе экстренных мер помощи при неотложных состояниях. Тем не менее многие аспекты применения глюкокортикоидов остаются спорными.

Современное развитие офтальмологии характеризуется появлением новых методов лечения, связанных с интравитреальным введением кортикостероидов, бурным развитием микрохирургии, ростом количества хирургических вмешательств, которые сопровождаются противовоспалительным лечением в послеоперационном периоде с активным применением кортикостероидов. Кроме того, в последние годы офтальмологи отмечают весьма негативную тенденцию — рост частоты случаев самолечения и бесконтрольного длительного применения стероидов пациентами в лечении аллергических, воспалительных заболеваний органа зрения. Все это обусловило значительный рост актуальности проблемы вторичной стероидной офтальмогипертензии и глаукомы.

Материалами работы были источники литературы, касающиеся вторичной глаукомы, вызванной приёмом лекарственных средств Н40.6 (МКБ-10).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первое сообщение о случае стероидной офтальмогипертензии появилось в 1950 г. Mc Leap сообщил о повышении ВГД, связанного с системным приёмом адренокортикотропного гормона [1]. Четыре года спустя появилось первое сообщение о случае повышения ВГД у пациента после местного применения кортикостероидов [2]. С тех пор стероидная офтальмогипертензия и глаукома активно изучается и достаточно подробно описана. Причём повышение внутриглазного давления описано при различных способах применения кортикостероидов — рег ос [3], местное дерматологическое применение [4], внутривенный [5], инстилляционный [6, 7], периокулярный [8, 9], интравитреальный [10, 11, 12]. Офтальмогипертензия может возникать даже при проведении ингаляции и эндоназального электрофореза [13].

По данным литературы, после инстилляций кортикостероидов 3 раза в день в течение 3 недель у 25 % населения развивается офтальмогипертензия. ВГД повышается на 6–15 мм рт. ст. У 5 % населения — офтальмогипертензия развивается в течение 1 недели и ВГД увеличивается на 16 мм рт. ст. [6, 7].

Агмалу выделил три степени повышения ВГД (стероидный ответ): менее 6 мм рт.ст. — слабый ответ глаза на применение кортикостероидов, от 6 до 15 мм рт.ст. — средний ответ, более 15 мм рт.ст. — сильный ответ. Причём 5 % пациентов, по его данным, относятся к сильно реагирующим, а у 35 % наблюдается ответ средней степени выраженности. Несмотря на то, что офтальмогипертензия обычно протекает бессимптомно и исчезает

Таблица 1

Типы стероидного ответа по Armary [6, 14] и Becker [7]

	Armary	Becker
Частота	4 раза в день	3 раза в день
Длительность	6 недель	4 недели
Изучаемый показатель	Конечный уровень ВГД	Изменения ВГД
Тип ответа	ВГД (мм рт. ст.)	ВГД (мм рт. ст.)
Низкий	< 20 (58 %)	< 6 (66 %)
Средний	20–31 (36 %)	6–15 (29 %)
Высокий	≥31 (6 %)	≥15 (5 %)

после прекращения приёма кортикостероидов, длительный приём этих средств может привести к развитию глаукоматозной нейропатии.

Исследования Armary [7, 14] продемонстрировали, что треть пациентов с подозрением на глаукому и более 90 % с ПОУГ отмечали повышение ВГД более, чем на 6 мм рт. ст. после 4 недельного курса лечения глазными каплями 0,1 % дексаметазона. Аналогичные наблюдения сделали Becker and Mills у пациентов, получавших местно бетаметазон в течение 2–4 недель. Более того, риск развития стероидной офтальмогипертензии и глаукомы выше у пациентов старшего возраста, чем у молодых [7].

В то же время, последние исследования в данной области демонстрируют, что ответ детей на применение кортикостероидов значительно сильнее с точки зрения уровня повышения внутриглазного давления, времени его возникновения, применяемых доз стероидов. Так, Ohji и соавт. [15] продемонстрировали, что у 9 из 11 детей младше 10 лет, прооперированных по поводу косоглазия, на фоне инстилляций 0,1 %-го раствора дексаметазона 3 раза в день в течение, как минимум, 2 недель, повышение ВГД наблюдалось в средней и сильной степени (82 %).

Однако, в работах Biedneg и соавт. отмечалось, что значимый гипертензивный ответ на инстилляцию кортикостероидов, наблюдался лишь у 11 % пациентов [16]. Lam с соавторами [17], изучая состояние офтальмотонуса у детей на фоне применения 0,1 %-го раствора дексаметазона 4 раза в сутки после хирургического вмешательства, отмечал значительно более выраженное повышение ВГД у детей менее 6 лет, которое возникало к тому же в более ранние сроки. 33 % детей были отнесены им в группу сильного ответа по Armary, 45 % детей — в группу среднего ответа. У каждого третьего ребенка при инстиляции дексаметазона 4 раза в сутки отмечалось повышение ВГД до 30 и более мм рт. ст., что требовало снижения частоты инстилляций и назначения бета-блокаторов. Причём повышение ВГД автор наблюдал уже через сутки после назначения дексаметазона. Fan (2001) наблюдал офтальмогипертензию у детей и при применении флуорометалона.

Gatson et al. [18] отмечали повышенный риск высокого стероидного ответа у пациентов с заболеваниями соединительной ткани, причём у мужчин он выше, чем у женщин. Кроме того, повышенный риск стероидного ответа наблюдается у пациентов с сахарным диабетом 1 типа [19] и высокой близорукостью [20]. Таким образом, большинством авторов выделяются следующие факторы риска развития стероидной офтальмогипертензии и глаукомы: возраст (дети и пожилые), пациенты с ПОУГ, наличие ПОУГ в роду (первая линия), высокая миопия, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани (особенно ревматоидный артрит), синдром пигментной дисперсии, эндогенный гиперкортизолизм.

Стероидный ответ возникает, как правило, не сразу. По данным литературы, выраженность стероидного ответа зависит от типа кортикостероидов, концентрации и пути введения препарата.

Известно, что ацетаты более липофильны, чем фосфаты, и лучше проникают через роговицу. Так, Medrysone 1,0 % повышает ВГД на 1 мм рт. ст., в то время, как prednisolone acetate 1,0 % и dexamethasone acetate 0,1 % повышают ВГД на 10 и 22 мм рт. ст. соответственно. Повышение ВГД может проявиться через несколько недель после местного применения [6, 7, 14, 36] и через несколько лет при системном применении [22]. С другой стороны, есть сообщения о повышении ВГД в течение нескольких часов после начала интенсивной терапии стероидами [23].

Наиболее частый путь введения кортикостероидов — глазные капли. По данным литературы в случае возникновения стероидной офтальмогипертензии наиболее частой причиной было применение кортикостероидов именно в виде глазных капель [24].

Трагизм ситуации заключается в том, что большинство случаев стероидной глаукомы возникает в результате неконтролируемого применения препарата с целью лечения тривиального дискомфорта при ношении контактных линз, покраснения глаз и т.д. Кроме того, в силу высокой эффективности и доступности препаратов очень часто врачи выписывают комбинированные препараты (антибиотик

и кортикостероид) даже в тех случаях, когда можно обойтись назначением только кортикостероидов. Зачастую замена препаратов происходит в аптечной сети [24].

По данным литературы, частота офтальмогипертензии при интравитреальном введении колеблется от 20 до 65 %. При этом по данным некоторых авторов ВГД повышалось на 10 мм у каждого пятого, уровень ВГД превышал 28 мм рт. ст. у каждого третьего. Каждый третий нуждался в гипотензивной терапии [25].

Другие авторы [26] продемонстрировали, что введение 4 мг триамцинолона интравитреально привело в среднем к повышению ВГД на 8 мм рт. ст., а в 40,4 % — на 24 мм рт. ст. и выше. Повышенное ВГД наблюдалось в течение 100,6 дней.

Таким образом, офтальмологи должны помнить, что приблизительно у каждого второго пациента после введения интравитреально триамцинолона отмечается повышение ВГД. После инъекции контроль ВГД необходимо проводить на первые сутки, через неделю. Регулярные осмотры — как минимум, в течение 6 месяцев. Повышение ВГД может проявиться через 1–2 месяца после инъекции [26].

Механизм повышения ВГД в результате действия кортикостероидов связан с повышением сопротивления оттоку. Огромное количество исследований позволяют выделить три основных пути: стероиды могут приводить к физическим и механическим изменениям в микроструктуре трабекулярной сети; быть причиной отложений различных субстанций в трабекулярной сети и ингибиции протеаз и фагоцитоза эндотелиальных клеток трабекулы.

Исследования, проведенные Zhang, Zhao и другими авторами (2006), показали, что, помимо нарушений ионного обмена, приводящего к задержке натрия и отеку трабекулярной ткани, кортикостероиды полимеризуют молекулы в дренажной системе глаза, могут непосредственно повреждать морфологию клеток трабекулярной сети, приводя к увеличению

объема ядра и размеров самой клетки. Кроме того, активизируется синтез белка, увеличивается объем экстрацеллюлярного матрикса. Исследователи [27] отмечали в трабекуле под действием дексаметазона ингибицию формирования и репарацию коллагена и гликозаминогликанов, необходимых для поддержания нормальной структуры и функции решетчатой пластинки глаза и трабекулярной сети, уменьшение количества гиалуроновой кислоты и увеличение содержания хондроитин сульфата [28, 29]. Глюкокортикоиды ингибируют синтез простагландинов E2 и F2a в трабекулярной сети, которые физиологично снижают ВГД, улучшая отток.

Гистологические исследования показали также значительное утолщение перекладин трабекулы [30].

В трабекуле под действием дексаметазона уменьшается уровень активатора тканевого плазминогена [31] металлопротеиназ [32, 33]. Кроме того, дексаметазон ингибирует метаболизм арахидоновой кислоты в трабекуле [36] и снижает фагоцитарные свойства клеток [37]. Последнее приводит к накоплению экстрацеллюлярного матрикса.

Влияние же кортикостероидов на развитие офтальмогипертензионного синдрома у детей изучено недостаточно. Существует много теорий механизма повышения ВГД при применении кортикостероидов и различий в степени реагирования у взрослых и детей. Это и теория недоразвития структур передней камеры, что приводит к повышению сопротивления оттоку внутриглазной жидкости у детей младше 8 лет, теория наследственной предрасположенности. Очень интересны генетические исследования, проведенные Comes (2005, США), которые показали увеличение экспрессии гена, отвечающего за количество глюкокортикоидных рецепторов в трабекулярной сети и лимфоцитах периферической крови. Но полностью механизм повышения ВГД на фоне применения кортикостероидов до сих пор не изучен.

Таблица 2

Сравнительная эффективность глюкокортикоидов и риск развития глаукомы

Активность	Вещество	Риск глаукомы
Высокая	Betamethazone	
	Clobetasol propionate	
	Dexamethasone	
	Flucinonide	
Средняя	Triamcinolone acetone	
	Loteprednole etabonate	
	Dexamethasone sodium phosphate	
	Fluormethalone	
Низкая	Hydrocortisone	
	Rimexolone	
	Medrisone	

Клинические проявления стероидной глаукомы аналогичны таковым при ПОУГ. Однако для уточнения диагноза очень важно тщательно собрать анамнез, изучить наличие системных или офтальмологических заболеваний (увеит, васкулит, астма, дерматит и т.д.). Могут наблюдаться другие симптомы применения стероидов (утолщение роговицы, язва роговицы, заднекапсулярная катаракта, птоз, атрофия кожи век и т.д.). Дифференциальную диагностику необходимо проводить с ПОУГ, увеальной глаукомой, глаукомоциклитическим кризом, нормотензивной глаукомой, ювенильной глаукомой.

В большинстве случаев ВГД нормализуется в течение нескольких недель после отмены стероидов. При необходимости продолжения противовоспалительной терапии рекомендуется замена кортикостероидов на нестероидные противовоспалительные средства. При необходимости необходимо назначить медикаментозную гипотензивную терапию, а в случае неэффективности консервативной терапии, рекомендуется лазерная трабекулопластика, антиглаукоматозная хирургия.

Выводы

Появление новых методов лечения, связанных с интравитреальным введением кортикостероидов, бурное развитие микрохирургии, рост количества хирургических вмешательств, которые сопровождаются длительным противовоспалительным лечением в послеоперационном периоде с активным применением кортикостероидов, привели к большей актуальности проблемы вторичной стероидной офтальмогипертензии и глаукомы. Эпидемиология этого вида глаукомы, к сожалению, сегодня не известна. Механизм развития заболевания связан с нарушением оттока внутриглазной жидкости в результате накопления экстрацеллюлярного матрикса в трабекуле, нарушения фагоцитарной функции эндотелия, изменения структуры трабекулы. Внутриглазное давление (ВГД) может повышаться при различных путях введения кортикостероидов и в различные сроки. Поэтому очень важно контролировать ВГД у пациентов, которым назначают длительно кортикостероиды в глазных каплях или системно. Для разработки современных методов профилактики и лечения этого заболевания необходимы дальнейшие исследования по изучению роли генетических, биохимических и других факторов в развитии стероидной глаукомы необходимы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McLean J.M. Use of ACTH and cortisone. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 1950; 48: 293–96.
- Francois J. Cortisone et tension oculaire. *Ann. D'Oculist* 1954; 187: 805.
- Convell L.L. Glaucoma induced by systemic steroid therapy. *Am. J. Ophthalmol.*, 1958; 45: 108–9.
- Cubey R.B. Glaucoma following the application of corticosteroid to the skin of the eyelids. *Br. Dermatol.*, 1976; 95: 207–8.
- Alfano J.E. Changes in the intraocular pressure associated with systemic steroid therapy. *Am. J. Ophthalmol.*, 1963; 56: 245.
- Armaly M.F. Statistical attributes of the steroid hypertensive response in the clinically normal eye. 1. The demonstration of three level of response. *Invest. Ophthalmol.*, 1963; 4: 187–97.
- Becker B., Hahn K.A. Topical corticosteroids and hereditary in primary open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.*, 1964; 57: 543–51.
- Herschler J. Intractable intraocular hypertension induced by repository triamcinolone acetonide. *Am. J. Ophthalmol.*, 1972; 74: 501–4.
- Kalina R.E. Increased intraocular pressure following subconjunctival corticosteroid administration. *Arch. Ophthalmol.*, 1969; 81: 788–90.
- Smithen L.M., Ober M.D., Maranan L., Spaide R.F. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am. J. Ophthalmol.*, 2004; 138: 740–43.
- Singh I.P., Ahmad S.I., Yeh D. et al. Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am. J. Ophthalmol.*, 2004; 138: 286–87.
- Gillies M.C., Simpson J.M., Billson F.A. et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch. Ophthalmol.*, 2004; 122: 336–40.
- Opatowsky I., Feldman R.M., Gross R., Feldman S.T. Intraocular pressure elevation associated with inhalation and nasal corticosteroids. *Ophthalmology*, 1995; 102: 177–79.
- Armaly M.F. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics: II. The effect of dexamethasone on the glaucomatous eye. *Arch. Ophthalmol.*, 1963; 70: 492–99.
- Ohji M., Kinoshita S., Ohmi E., Kuwayama Y. Marked intraocular pressure response to instillation of corticosteroids in children. *Am. J. Ophthalmol.*, 1991; 112: 450–54.
- Biedner B.Z., David R., Grudsky A., Sachs U. Intraocular pressure response to corticosteroids in children. *Br. J. Ophthalmol.*, 1980; 64: 430–31.
- Lam D.S.C., Fan D.S.P., Ng J.S.K. et al. Ocular hypertensive and anti-inflammatory responses to different dosages of topical dexamethasone in children: a randomized trial. *Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2005; 33: 252–58.
- Gatson H., Absolon M.J., Thurtle O.A., Sattar M.A. Steroid responsiveness in connective tissue diseases. *Br. J. Ophthalmol.*, 1983; 67: 487–90.
- Becker B. Diabetes mellitus and primary open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.*, 1971; 71: 1–16.
- Podos S.M., Becker B., Morton W.R. High myopia and primary open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.*, 1966; 62:1038–43.
- Cantrill H.L., Palmberg P., Zink H.A. et al. Comparison of in vitro potency of corticosteroids with ability to raise intraocular pressure. *Am. J. Ophthalmol.*, 1975; 79: 1012–17.
- Bernstein H.N., Mills D.W., Becker B. Steroid-induced elevation of intraocular pressure. *Arch. Ophthalmol.*, 1977; 9: 1075–80.

23. Weinreb R.N., Polansky J.R., Kramer S.G., Baxter J.D. Acute effects of dexamethasone on intraocular pressure in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1985; 26: 170–75.
24. Sihota R., Konkal V.L., Dada T., Agarwal H.C., Singh R.: Prospective, long-term evaluation of steroid-induced glaucoma. *Eye (Lond)*, 2008; 22: 26–30.
25. Jonas J.B., Degenrigh R.F., Kreissig I. et al. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology*, 2005; 112: 593–98.
26. Smithen L.M., Ober M.D., Maranan L., Spaide R.F. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am. J. Ophthalmol.*, 2004; 138: 740–43.
27. Clark A.F., Brotchie D., Read A.T. et al. Dexamethasone Alters F-actin architecture and promotes cross-linked actin network formation in human trabecular meshwork tissue. *Cell Motil Cytoskeleton* 2005; 60: 83–95.
28. Yue BYJT. The extracellular matrix and its modulation in the trabecular meshwork. *Surv. Ophthalmol.*, 1996; 40: 379–90.
29. Johnson D.H., Bradley J.M., Acott T.S. The effect of dexamethasone on glycosaminoglycans of human trabecular meshwork in perfusion organ culture. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1990; 31: 2568–71.
30. Kubota T. et al. Ultrastructure of the trabecular meshwork in secondary glaucoma eyes after triamcinolone acetonide. *J. Glaucoma.*, 2006 Apr; 15 (2): 117–119.
31. Johnson D.H., Bradley J.M., Acott T.S. The effect of dexamethasone on glycosaminoglycans of human trabecular meshwork in perfusion organ culture. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1990; 31: 2568–71.
32. Wordinger R.J., Clark A.F. Effects of glucocorticoids on the trabecular meshwork: towards a better understanding of glaucoma. *Prog. Retina Eye Res.*, 1999; 18: 629–667.
33. Snyder R.W., Stamer W.D., Kramer T.R., Seftor R.E.B. Corticosteroid treatment and trabecular meshwork proteases in cell and organ culture supernatants. *Exp. Eye Res.*, 1993; 57: 461–68.
34. Weinreb R.N., Mitchell M.D., Polansky J.R. Prostaglandin production by human trabecular meshwork cells: in vitro inhibition by dexamethasone. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1983; 24: 1541–45.
35. Shirato S., Bloom E., Polansky J. et al. Phagocytic properties of confluent human trabecular meshwork cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1988; 29: 125.
36. Sihota R., Konkal V.L., Dada T., Agarwal H.C., Singh R. Prospective, long-term evaluation of steroid-induced glaucoma. *Eye (Lond)*, 2008; 22: 26–30.
37. Bollinger K.E., Smith S.D. Prevalence and management of elevated intraocular pressure after placement of an intravitreal sustained-release steroid implant. *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 2009; 20: 99–103.

MEDICALLY INDUCED GLAUCOMA

Vitovskaya O.P.

✧ **Summary.** The last decades have seen an increase of steroid use in ophthalmology to treat various diseases. These include allergic conjunctivitis, uveitis of different etiologies, age-related macular degeneration, central serous retinopathy, and post-operative complications, etc. In addition, recently, ophthalmologists have noted an increasing frequency of uncontrolled steroid use by patients. This could lead to ocular hypertension and steroid induced glaucoma. Recent data on prevalence, causes and pathogenesis of steroid induced glaucoma are presented in the article.

✧ **Key words:** steroids in ophthalmology; steroid induced ocular hypertension.

Сведения об авторе:

Витовская Оксана Петровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии. Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца. 01601, Украина, Киев, б-р Шевченко, 13. E-mail: dschur@mail.ru.

Vitovskaya Oksana Petrovna — doctor of medical science, professor. Department of ophthalmology. Bogomolets National medical university. 01601, c. Kyiv, T. Shevchenko boulevard, 13. E-mail: dschur@mail.ru.