**Бетаксолол в лечении глаукомы**

Betaxolol in glaucoma treatment

Betaxolol is a selective antagonist of beta-1-adrenergic receptors. This pharmacological property explains its ability to reduce intraocular pressure (IOP). Betoptic and Betoptic S (Alcon) is used in ophthalmology for treatment of glaucoma and ocular hypertension. It has been shown that despite more IOP decrease versus timolol, betaxolol is superior in visual field preservation in glaucoma patients. This effect can not be explained by adrenergic profile of betaxolol. Recent researches have shown that betaxolol improves ocular blood flow in animals and humans. In the same time it is proved to be able to protect ganglion cells from ischemia in different species of animals. Both ocular blood flow improvement and neuroprotective effect are due to the ability of betaxolol to block calcium channels of cell membrane. Such a range of positive effects on eye makes betaxolol the drug of choice for POAG treatment.

**Н**есмотря на прогресс офтальмологии, лечение глаукомы остается одной из важнейших проблем этой области медицины. Традиционно главное место в лечении глаукомы занимает медикаментозная терапия. Благодаря прогрессу фармакологии арсенал противоглаукомных средств значительно пополнился. Однако большой выбор препаратов создает определенные трудности для практического врача: становится все сложнее разобраться в огромном потоке научной и рекламной информации о новых лекарственных средствах. Настоящий обзор имеет целью суммировать результаты наиболее важных экспериментальных и клинических исследований, посвященных бетаксололу – одному из самых эффективных средств для лечения глаукомы.

Бетаксолол был впервые синтезирован фирмой Synthelabo для лечения сердечно–сосудистых заболеваний. Затем он начал применяться в офтальмологии в виде глазных капель для лечения первичной открытоугольной глаукомы и глазной гипертензии. Производителем офтальмологических лекарственных форм бетаксолола под коммерческими названиями «Бетоптик» и «Бетоптик С» является фирма Alcon (США). С точки зрения фармацевтики, Бетоптик и Бетоптик С представляют собой две различные лекарственные формы. Бетоптик является 0,5% водным раствором бетаксолола гидрохлорида [18]. Бетоптик С является 0,25% офтальмологической суспензией бетаксолола гидрохлорида [18]. С точки зрения практического врача, эти два препарата взаимозаменяемы, поскольку их эффективность в плане гипотензивного действия и других эффектов одинаковы [23]. Одинаковая, несмотря на различную концентрацию, эффективность Бетоптика С (0,25% суспензии) по сравнению с Бетоптиком (0,5% водным раствором) обусловлена применением в Бетоптике С специальных полимерных технологий, повышающих биодоступность препарата [3]. Помимо этого, использование особого полимерного носителя повышает комфортность использования препарата и уменьшает риск развития побочных эффектов [3].

По своим фармакологическим свойствам бетаксолол является избирательным блокатором b1–адренорецепторов. Он не обладает внутренней симпатомиметической активностью и мембраностабилизирующим (местноанестезирующим) действием [18]. Как и другие b–блокаторы, от снижает внутриглазное давление (ВГД) за счет уменьшения продукции внутриглазной жидкости [22], однако точные механизмы этого эффекта до сих пор не изучены окончательно. Помимо этого, наблюдается некоторое улучшение оттока водянистой влаги, хотя в большинстве исследований изменение оттока оказывается статистически недостоверным. Разные исследователи указывают примерно одинаковую эффективность бетаксолола в плане снижения ВГД. Независимо от лекарственной формы (Бетоптик или Бетоптик С), препарат снижает ВГД до необходимого уровня у 85–88% пациентов [1,19]. Сравнивая гипотензивное действие бетаксолола и тимолола, исследователи приводят разноречивые результаты. Одни считают, что он снижает ВГД слабее, чем тимолол [5], другие указывают на отсутствие статистически достоверной разницы в гипотензивном действии двух препаратов [19]. Но и те, и другие сходятся во мнении, что бетаксолол превосходит тимолол по своей способности сохранять зрительные функции у больных глаукомой [6,8,15,19].

Впервые более выраженное, чем у тимолола, положительное действие бетаксолола на поля зрения у больных глаукомой было отмечено в конце 80-х – начале 90-х годов, когда независимо друг от друга появилось несколько работ, подтверждающих это положение [5,9,13,15]. Несмотря на то, что схемы построения эксперимента и методики обработки полученных данных в разных работах существенно отличались друг от друга, авторы получили очень похожие результаты. Так, в работе Colignon–Brach проводилось сравнение действия бетаксолола и тимолола на ВГД и чувствительность сетчатки у больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и глазной гипертензией в течение 2 лет. ВГД определялось с помощью тонометра Гольдмана, чувствительность сетчатки в центральном поле зрения (30°) – с помощью автоматизированного периметра Octopus. Было показано, что несмотря на более слабое гипотензивное действие бетаксолола по сравнению с тимололом, после 12 месяцев терапии средняя чувствительность сетчатки у получавших его больных статистически достоверно повысилась, тогда как у больных, получавших тимолол, она снизилась. Продление исследования до четырех лет показало, что такая тенденция полностью сохраняется: средняя чувствительность сетчатки у больных, получающих бетаксолол, статистически достоверно выше, чем у получающих тимолол [6].

С исследованием Colignon–Brach хорошо согласуются результаты еще одного четырехлетнего исследования [19], опубликованные в 1996 г. В этом исследовании также проводилось сравнение действия бетаксолола и тимолола на ВГД и поля зрения у больных ПОУГ. Авторы указывают, что гипотензивный эффект бетаксолола несколько меньше, чем у тимолола, но эта разница статистически недостоверна. И напротив, наблюдалась статистически достоверная разница в действии двух препаратов на среднюю чувствительность сетчатки (СЧС) на протяжении всех 4 лет наблюдения. СЧС в группе больных, получавших бетаксолол, увеличивалась в самом начале наблюдения и сохранялась выше исходного уровня до самого конца исследования. В то же время в группе больных, получавших тимолол, СЧС снижалась после 18 месяца наблюдения и до конца исследования оставалась ниже исходного уровня. Интересно отметить, что в группе, получавшей тимолол, трем пациентам была выполнена трабекулэктомия вследствие значительного сужения полей зрения на фоне компенсации ВГД.

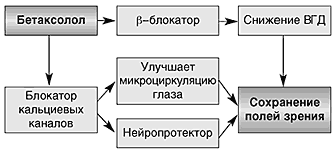
Исследования Tasindi, Colignon–Brach, Flammer, Kaiser и др. заставляют предположить, что несмотря на более слабое гипотензивное действие, бетаксолол обладает какими–то дополнительными свойствами, которые позволяют ему более эффективно сохранять зрительные функции, чем тимолол. Однако ни одно из рассмотренных исследований не дает ответа на вопрос о том, какие же это свойства. В этой связи представляет интерес работа Turacli и et al. [20]. Авторы сопоставили гипотензивное действие бетаксолола, его влияние на поля зрения, кровоток в а. ophthalmica, a. retinalis centralis, aa. ciliares posteriores, измеренный ультразвуковым допплеровским методом, уровень фибриногена плазмы крови и скорость оседания эритроцитов. Исследование выявило, что наряду с улучшением результатов компьютерной периметрии, под действием бетаксолола уменьшается сосудистое сопротивление кровотоку в а.ophthalmica. Эти изменения оказались статистически достоверными. Кроме того, снизилось сосудистое сопротивление в центральной артерии сетчатки и задних цилиарных артериях (статистически недостоверно). Авторы делают вывод, что положительное действие на поля зрения может быть обусловлено сосудистыми эффектами бетаксолола.

Данных литературы о сосудистых эффектах бетаксолола накоплено достаточно большое количество. В настоящем обзоре будут рассмотрены лишь наиболее важные работы. Действие бетаксолола на глазной кровоток и различные сосуды глаза изучалось различными методами: путем измерения пульсового глазного кровотока [4], с помощью ультразвукового допплера [7,10,20], в экспериментах *in vitro* [12,24]. Суммируя результаты этих исследований, можно сделать следующие выводы. Во–первых, бетаксолол увеличивает скорость линейного кровотока в сосудах сетчатки и диска зрительного нерва (ДЗН) [4,7,10,20]. Во–вторых, бетаксолол расширяет мелкие артерии и артериолы сетчатки и ДЗН животных и человека [ 7,12,24]. В совокупности это приводит к улучшению кровотока в сетчатке и зрительном нерве, что является весьма актуальным, так как у больных глаукомой микроциркуляция, как правило, нарушена.

Сосудорасширяющее действие бетаксолола невозможно объяснить, если рассматривать это вещество только как b–блокатор. Более того, традиционные b–блокаторы вызывают вазоспазм вследствие своего неселективного действия на b2 рецепторы сосудов. Эта ситуация хорошо известна во внутренней медицине, и для неселективных b–блокаторов, назначаемых per os, вазоспазм является известным побочным эффектом и противопоказанием для применения. Такие же данные получены и в офтальмологии. Так, при инстилляции в глаз неселективный b1,2 адреноблокатор тимолол вызывает спазм артериол в экспериментах *in vivo* [21]. Это противоречие легко разрешается данными ряда работ, показывающими, что бетаксолол обладает еще и свойствами блокатора кальциевых каналов. Как известно, кальций необходим для мышечного сокращения, в том числе и гладкой мускулатуры сосудистой стенки. Он депонируется в саркоплазматическом ретикулуме и поступает в клетку из межклеточного пространства, в котором его концентрация значительно выше. Открывая или блокируя каналы, по которым кальций входит в клетку, можно влиять на процесс мышечного сокращения. Поэтому препараты этой группы, такие как, например, нифедипин, давно используются в кардиологии для снижения артериального давления. Способность бетаксолола проявлять свойства блокаторов кальциевых каналов в офтальмологии показана на сосудах микроциркуляторного русла глаз у крыс [2], свиней [11], крупного рогатого скота [12] и человека [24]. Препарат препятствует входу кальция внутрь клетки и тем самым нарушает процесс мышечного сокращения. Это, в свою очередь, приводит к расширению сосудов и улучшению микроциркуляции в тканях глаза. Важно отметить, что бетаксолол оказывает это действие в таких же концентрациях, в каких он находится в тканях глазного дна при закапывании в терапевтических дозах [24].

Способность бетаксолола блокировать вход кальция внутрь клетки обусловливает еще одно свойство этого препарата – его нейропротекторное действие. Под нейропротекцией понимают способность вещества защищать нейроны от воздействия повреждающих факторов. Условно ее можно разделить на прямую и непрямую (опосредованную) [14]. К непрямой нейропротекции можно отнести любые воздействия, которые улучшают условия существования нервных клеток: снижение ВГД, улучшение кровотока и пр. Большой интерес представляет прямая нейропротекция, то есть воздействие вещества прямо на нейрон. Так, в иммуно–гистологических экспериментах показано, что бетаксолол предотвращает гибель ганглиозных клеток, вызванную ишемией у крыс, кроликов и приматов [16]. Этот эффект обусловлен действием бетаксолола на L–тип кальциевых каналов и связан с метаболизмом возбуждающих аминокислот, прежде всего глютамата. [17].

Таким образом, суммируя данные литературы, можно сделать следующие выводы. Наряду с гипотензивным действием бетаксолол (Бетоптик и Бетоптик С) обладает свойствами блокатора кальциевых каналов. Это приводит к улучшению микроциркуляции сетчатки и диска зрительного нерва. В дополнение к этому, способность блокировать вход кальция внутрь клетки обусловливает нейропротекторное действие бетаксолола, которое проявляется в повышении устойчивости ганглиозных клеток к ишемии. Все перечисленное объясняет высокую эффективность бетаксолола в сохранении полей зрения у больных глаукомой (рис. 1) и позволяет рекомендовать бетаксолол (Бетоптик и Бетоптик С) для широкого применения у больных с первичной открытоугольной глаукомой, как средство выбора среди других b–блокаторов.



**Рис. 1. Действие бетаксолола.**

*Список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru*

**Литература:**

1. Еричев В.П. и соавт. Бетоптик С – эффективность и безопасность. Материалы Всероссийской научно–практической конференции «Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы». М.1999

2. Bessho H. et al. Vascular effects of betaxolol, a cardioselective betaadrenoreceptor agonist in isolated rat arteries. Jpn. J. Pharmacol. 1991; 55 : 351–358

3. Betoptic S product monograph, Alcon 1992.

4. Boles Carenini A. et al. Differences in the long–term effect of timolol and betaxolol on the pulsatile ocular blood flow. Surv. Ophthalmol. 1994; 38(suppl):S118–S124

5. Colignon–Brach J. Long–term effect of ophthalmic beta–adrenoreceptor agonists on intraocular pressure and retinal sensitivity in primary open–angle glaucoma. Current Eye Research, vol.11,n1, 1–3, 1992

6. Colignon–Brach J. Long–term effect of topical beta–blockers on intraocular pressure and visual field sensitivity in ocular hypertension and chronic open–angle glaucoma. Surv. Ophthalmol. 1994; 38 (suppl): S149–155

7. Colignon N et al. Effect of topical beta–blockers on human retinal vessels diameter and ocular blood flow. Proceedings of XI th Congress of European Sosiety of Ophthalmology, Budapest 1997

8. Drance S. Introductory comments on potential differences between beta–blockers in the treatment of open–angle glaucoma. Survey of Ophthalmology, vol 43, suppl 1, June 1999.).

9. Flammer J. et al. A long–term visual field follow up in betaxolol– and timolol–treated patients. In: Perimetry update 1992/1993: Proceedings of the Xth International Perimetric Society Meeting. NY. Kugler Publications, 1993

10. Harris A. et al. Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal–tension glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 1995; 120: 168–175

11. Hester R. et al. The direct vascular releasing action of betaxolol, carteolol ant timolol in porcine long posterior ciliary artery. Surv. Ophthalmol. 1994; 38 : S 125–133

12. Hoste A. et al. The relaxant action of betaxolol and propranolol on isolated bovine retinal microarteries. In: Update to glaucoma, ocular blood flow and drug treatment. Cugler Publication NY 1995

13. Kaiser H. et al. Thirty month visual field follow up of glaucoma patients treated with beta blockers. J.Glaucoma, 1992; 1 : 153–155

14. Levin L. Direct and indirect approaches to neuroprotective therapy of glaucomatous optic neuropathy. Surv. Ophthalmol. 1999, Vol. 43 suppl.1

15. Messmer C, et al. Influence of betaxolol and timolol on the visual field of patients with glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 112: 678–681, dec. 1991

16. Osborne N. Neuroprotection and ischemia. In: Proceeding of International glaucoma meeting «Clinical studies in glaucoma on ocular blood flow, neuroprotection and visual field». Istanbul March 25 2000.

17. Osborne N. et al. Topically applied betaxolol attenuates NMDA–induced toxicity to ganglion cells and the effects of ischaemia to the retina. Exp. Eye Res. 1999, 69, 333–342.

18. Physicians’ desk reference, 26 edition, Medical Economics. 1998

19. Tasindi E, Talu H., Differential effect of betaxolol and timolol on the progression of glaucomatous visual field loss. A four–year prospective study. Vascular Risk Factors and Neuroprotection in Glaucoma – Update 1996 Cugler publication. NY. 1997

20. Turacli M. et al. The effects of betaxolol on ocular blood flow and visual fields in patients with normotension glaucoma. Eur. J. Ophthalmol. Vol.8 no2, 1998 pp.62–66