

Системная лекарственная терапия и токсическое воздействие на сетчатку

William F. Mieler, MD
University of Illinois at Chicago
Chicago, IL

Разрыв ПЭС

- Производные фенотиазина
- Тиоридазин
- Хлорпромазин
- Производные хлорохина
- Хлорохин
- Гидроксихлорохин
- Хинина сульфат

Разрыв ПЭС

- Клофазамин
- Дефероксамин
- Кортикостероиды
- Химиотерапевтические средства
- Цисплатин и BCNU (= «бис-хлоронитрозомочевина», кармустин)
- Денилейкин дифтитокс

Поражение или окклюзия сосудов

- Хинина сульфат (сочетание изменений в пигментном эпителии сетчатки и окклюзии сосудов)

Поражение или окклюзия сосудов

- Алкалоиды спорыньи
- Пероральные контрацептивы
- Прокаионамид
- Гентамицин (при интравитреальном введении)

Поражение или окклюзия сосудов

- Интерферон А
- Химиотерапевтические средства
- Гемцитабин
- Цисплатин и BCNU (кармустин)

Макулярный отек или отек сетчатки

- Никотиновая кислота (Ниацин)
- Диуретики
- Пероральные контрацептивы
- Паклитаксел (Таксол) и Доцетаксел

Индуцированная лекарственными средствами миопия

- Идиосинкразия к различным производным серы, включая диуретики и антибиотики, может приводить к образованию преходящих складок сетчатки и хориоидеи

Отложение кристаллов

- Кантаксантин
- Тамоксифен
- Метоксифлуран
- Нитрофурантоин
- Тальк

Увеит

- Рифабутин
- Цидофовир

Различные эффекты

- Дигоксин
- Силденафил
- Метанол

Химиотерапевтические средства

- Иматиниб мезилат (Гливек)
- Интерферон А
- Гемцитабин
- Денилейкин дифтитокс (Онтак)
- Паклитаксел (Таксол) и Доцетаксел
- Анандрон
- Тилорон
- Цисплатин и BCNU (Кармустин)

Тиоридазин (Мелларил) Фон

- Предложен в 1952 году для лечения психозов
- Ретинопатия с поражением пигментного эпителия описана в 1960 году

Тиоридазин Симптомы

- Затуманивание зрения
- Коричневатый оттенок зрительных образов
- Центральная или кольцевидная скотома

Тиоридазин Клинические проявления

- Начальные проявления на глазном дне описаны как отложение глыбок пигмента в задних отделах сетчатки

Тиоридазин Изменения на глазном дне

- За отложением глыбок пигмента может следовать более диффузная ретинопатия «соль с перцем»

Тиоридазин Изменения на глазном дне

- Прогрессирование процесса может приводить к появлению бляшкоподобных зон скопления пигмента

Тиоридазин Изменения на глазном дне

- Утрата пигментного эпителия и хориокапилляров может затем принимать монетовидную форму

Тиоридазин

Изменения на глазном дне

- □ Далекозашедшие стадии могут быть похожими на пигментную дистрофию сетчатки с диффузной утратой пигментации и даже хориокапилляров

Тиоридазин

Дозы и токсичность

- □ Обычная терапевтическая доза составляет от 200 до 800 мг/день
- □ Токсическое воздействие на сетчатку наблюдали при дозах, превышавших 1000 мг/день
- □ Предполагаемая безопасная доза составляет до 800 мг/день

Тиоридазин

Дозы и токсичность

- □ Максимальная дневная доза, очевидно, является более важной, чем совокупная доза
- □ Токсическое воздействие на сетчатку может быть очень выраженным и может прогрессировать даже после того, как лечение препаратом было прекращено

Тиоридазин

Дозы и токсичность

- □ Известны
- □ Может включать боковую цепь пиперидила, которая вызывает ингибирование ретинальных ферментов, что приводит к токсическому эффекту
- □ Экспериментальный препарат с подобной структурой (NP-207) не дошел до рынка
- □ Связывание пигмента с меланином также является потенциально возможной причиной

Тиоридазин

Гистологическая картина

- □ Дезинтеграция наружных сегментов палочек с отложением липофусцина на уровне пигментного эпителия сетчатки

Тиоридазин

Дополнительное обследование

- □ Электроретинограмма (ЭРГ) и электроокулограмма (ЭОГ) на ранних стадиях обычно нормальны
- □ Подавление ЭРГ и ЭОГ может наступать на поздних стадиях
- □ Однако эти исследования могут лишь ограниченно применяться в качестве методов скрининга

Тиоридазин

Наблюдение

- Исходная оценка
- В течение периода наблюдения осмотр глазного дна проводится каждые шесть месяцев
- Если развивается токсическое поражение, специфического лечения не существует, только прекращается применение препарата

Гидроксихлорохин

Фон

- Производное хлорохина
- Может вызывать ретинопатию, неотличимую от хлорохиновой, хотя, очевидно, значительно реже
- Очевидно, является более безопасным
- Не проходит через гематоретинальный барьер

Гидроксихлорохин

Фон

- Широко применяется ревматологами при лечении ревматоидного артрита и системной красной волчанки (СКВ)
- Препарат имеет очень мало побочных эффектов, кроме беспокойности в отношении макулопатии

Гидроксихлорохин

Изменения на глазном дне

- В отдельных случаях встречается макулопатия по типу «бычьего глаза», хотя более часто встречаются неравномерность пигментации («траченное молью» глазное дно) и/или атрофия ПЭС
- Макулопатия обычно встречается при исключительно высоких дозах

Гидроксихлорохин

Дозы и токсичность

- Дозу до 400 мг/день или < 6,5 мг/кг/день обычно считают безопасной
- Дневная доза, очевидно, является более важной, чем совокупная доза
- Прием внутрь более 3900 г препарата не вызывал явных признаков ретинопатии

Гидроксихлорохин

Дозы и токсичность

- Неизвестно, делает ли пациента наличие пигментных изменений в макуле до лечения более подверженным возможности развития макулопатии или нет

Гидроксихлорохин

Новые рекомендации по наблюдению (мониторингу)

- □ Рабочая Группа, созданная Американской Академией Офтальмологии (AAO), разработала новые рекомендации по мониторингу (2002)
- □ Создалось впечатление, что существовавшие ранее рекомендации по мониторингу были избыточными, особенно в связи с тем, что макулопатия при применении гидроксихлорохина встречается редко

Гидроксихлорохин

Пациенты с высоким риском

Пациентов делят на группы низкого или высокого риска

Характеристики высокого риска:

- □ Прием препарата > 6,5 мг/кг/день
- □ Длительность применения > 5 лет
- □ Склонность к избыточной массе тела (ожирению)
- □ Заболевания почек или печени
- □ Возраст > 60 лет

Гидроксихлорохин

Исходный скрининг

- □ Полное офтальмологическое обследование с осмотром глазного дна с широким зрачком
- □ Решетка Амслера, возможно исследование поля зрения на периметре Humphrey, тест 10-2
- □ Возможно исследование цветоощущения
- □ Возможно фотографирование глазного дна
- □ Возможны флюоресцентная ангиография и мультифокальная электроретинография (мфЭРГ)

Гидроксихлорохин

Рекомендации по мониторингу

- □ Риск токсического эффекта в течение первых пяти лет лечения является очень низким, поэтому скрининг проводится только в качестве компонента регулярного офтальмологического обследования
- □ Любой пациент, получающий препарат дольше пяти лет, должен проходить ежегодное офтальмологическое обследование с дополнительными методами, перечисленными выше для исходного офтальмологического обследования

Гидроксихлорохин

Рекомендации по мониторингу

- □ Если у пациента имеются симптомы возможного токсического поражения, целесообразно более полное обследование, а также более частые осмотры офтальмолога
- □ Если токсический эффект развивается, применение лекарственного средства следует прекратить
- □ Опубликовано в *Ophthalmology* 2002

Гидроксихлорохин

Дополнительное обследование

- □ Мультифокальная электроретинограмма (мфЭРГ) может оказаться наиболее чувствительным методом для выявления ранних признаков токсического поражения сетчатки
- □ Рабочая Группа ААО соберется вновь в ближайшем будущем, чтобы вновь произвести оценку необходимости и целесообразности применения мфЭРГ

Тамоксифен (Нолвадекс)

Фон

- □ Нестероидное анти-эстрогенное лекарственное средство, используемое в лечении метастатической карциномы молочной железы, особенно в случаях наличия рецепторов к эстрогену
- □ Недавно применено в клиническом исследовании по предупреждению карциномы молочной железы

Тамоксифен

Симптомы

- □ Может быть полное отсутствие симптомов или слабое затуманивание зрения

Тамоксифен

Изменения на глазном дне

- □ На обоих глазах блестящие помутнения на уровне пигментного эпителия (отложение кристаллов)
- □ Описан также макулярный отек
- □ Изменения ограничиваются макулярной зоной и, очевидно, не подвергаются обратному развитию

Тамоксифен

Дозы и токсичность

- □ Сначала использовался в дозе 60-100 мг/день, хотя в настоящее время более часто назначается дозе 10-20 мг/день
- □ При применявшихся раньше более высоких дозах отложение кристаллов было достаточно частым
- □ Отдельные случаи все еще встречаются и при более низких уровнях дозирования

Тамоксифен

Новое показание

- □ Тамоксифен в отдельных случаях используется в высоких дозах в лечении далекозашедшей глиобластомы
- □ Кристаллическая ретинопатия, о которой при этом сообщается, похожа на ту, которая была описана, когда препарат впервые начали применять в середине 70-х годов XX века

Тамоксифен

Лечение глиобластомы

- □ Назначается в дозах до 200 мг 2 раза в день, может использоваться в течение нескольких лет
- □ Кроме кристаллической ретинопатии, может также развиваться выраженный кистозный макулярный отек

Тамоксифен

Лечение глиобластомы

- Тамоксифен отменили
- Пациенту интравитреально по поводу кистозного макулярного отека ввели бевацизумаб (OD x 3, OS x 5)
- Острота зрения в результате на OD 20/20, а на OS 20/40

Тамоксифен

Гистологическая картина

- При гистологическом исследовании выявляются сферические поражения в слое нервных волокон и во внутреннем плексиформном слое
- Состав отложений полностью не известен

Тамоксифен

Лечение

- Если отмечены отложения кристаллов, решите, если возможно, вопрос об отмене препарата, если его применение не абсолютно показано
- Характер поражения на поздних сроках до конца не известен

Силденафил (Виагра)

Фон

- Препарат для лечения импотенции с потенциально возможными осложнениями у пациентов с сопутствующей сосудистой патологией
- Селективный ингибитор фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ5), хотя его эффективность в отношении блокады и ФДЭ6 составляет 10%

Силденафил (Виагра)

Фон

- Может модифицировать последовательность трансдукции в наружных сегментах фоторецепторов, вызывая фармакологически индуцированный рост концентрации ц-ГМФ
- Дефекты в гене ФДЭ6 (обеспечивающие permanently высокий уровень ц-ГМФ) вызывают особый тип аутосомно-рецессивной пигментной дегенерации сетчатки у крыс и собак

Силденафил (Виагра)

Симптомы

- Пациенты жалуются на синеватый оттенок видимых предметов или туман перед глазами, имеющий максимальную интенсивность через 1-2 часа после приема лекарства
- Отмечается у 3% пациентов, получающих от 25 до 50 мг, у 11% принимающих 100 мг и более, чем у 50% тех, кто принимает препарат внутрь в дозе, превышающей рекомендованную врачом

Силденафил (Виагра)

Симптомы

- □ До настоящего времени, не было сообщений о стойких эффектах со стороны глаз, хотя опасения на счет долгосрочных эффектов существуют, особенно у пациентов с сосудистыми заболеваниями в анамнезе или у пациентов, страдающих пигментной дистрофией

Силденафил

Возможные взаимосвязи

- □ Опубликован целый ряд сообщений о случаях неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии (ПИН), хотя они не обязательно выходят за рамки встречающихся в соответствующей по возрасту контрольной группе
- □ Недавно опубликованы сообщения о случае идиопатической центральной серозной хориоретинопатии и о серозной отслойке макулы

Силденафил

Дополнительное обследование

- □ Депрессия ЭРГ была отмечена в течение часа после приема препарата, хотя эти изменения, очевидно, стойкими не являются
- □ Даже у молодых здоровых пациентов-волонтеров, которым давали по 100 мг препарата, отмечены преходящие изменения ЭРГ
- □ Долгосрочные эффекты неизвестны

Силденафил

Лечение

- □ Предупредите пациентов, что потенциальный риск долгосрочного применения препарата в настоящее время полностью не известен.

Заключение

- □ На рынке существуют тысячи лекарственных средств
- □ Относительно немногие вызывают осложнения со стороны сетчатки
- □ Важно распознавать характерные признаки токсичности и быть готовыми к возможным новым взаимосвязям в будущем
- □ Национальный Регистр Лекарственно-Обусловленных Побочных Эффектов со стороны Глаз служит источником информации о побочных эффектах со стороны глаз