

## ❖ ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ ЛАТАНОПРОСТА НА РИСК РАЗВИТИЯ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

© Н. Н. Григорьева, Ф. Е. Шадричев, Е. Б. Шкляр

Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр

❖ Одним из основных факторов риска развития метаболического синдрома и нарушения офтальмотонуса является возраст. Это приводит к тому, что врач-офтальмолог нередко сталкивается с необходимостью назначения гипотензивной терапии по поводу первичной открытоугольной глаукомы у больных сахарным диабетом 2 типа. Однако применение ряда фармакологических средств у больных диабетом ограничено из-за риска развития побочных эффектов. Статья посвящена изучению влияния терапии латанопростом на риск развития макулярного отека у больных сахарным диабетом 2 типа.

❖ **Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; первичная открытоугольная глаукома; макулярный отек; латанопрост.

В настоящее время для лечения первичной открытоугольной глаукомы широко используются препараты простагландинового ряда, которые являются высокоэффективными гипотензивными средствами и относятся к группе препаратов первого выбора. Латанопрост является аналогом простагландина  $F_{2a}$  и селективным агонистом FP прораноидных рецепторов. Установлено, что производные простагландина, особенно при длительном применении, обладают рядом побочных эффектов, среди которых отмечаются также и случаи развития макулярного отека (МО), которые ограничивают возможности их использования.

В литературе опубликовано большое количество работ о развитии МО на фоне применения латанопроста [3–5, 9, 15, 17–19, 23, 26, 27, 29], при этом необходимо отметить, что преобладающее большинство случаев возникновения МО связано с экстракцией катаракты и разрывом задней капсулы хрусталика. Так, в детальном обзоре R. A. Schumeg (2002) был проведен анализ различных опубликованных данных: единичных наблюдений, серийных случаев и I–IV фаз клинических исследований, выполненных в США, Великобритании, Скандинавии и Японии [1, 6, 7, 14, 28]. Причем, в клинических исследованиях, включавших более 1000 пациентов, МО наблюдался только на 3 глазах (2 пациента). Всего же для оценки было включено 113 глаз с МО, однако по причине отсутствия дополнительных анамнестических и клинических данных 13 глаз были исключены из дальнейшего анализа [20]. Автором был проанализирован каждый конкретный случай

МО, определены факторы риска развития МО. Наличие МО было подтверждено биомикроскопией глазного дна в 48 % случаев, флюоресцентной ангиографией в 56 %, причем в 79 % отмечалось снижение зрения. В 19 % случаев не было представлено ни клинических признаков (ухудшение зрения, осмотр глазного дна), ни каких-либо других объективных данных, свидетельствующих о МО. В 89 % случаев (89 глаз из 100) была выполнена экстракция катаракты, при этом 93 % из них имели и другие факторы риска развития МО (табл.1). У 19% были имплантированы переднекамерные интраокулярные линзы, у 12 % наблюдалась афакия.

На 9 из 11 глаз, на которых не выполнялось оперативное вмешательство по поводу катаракты, наблюдались различные факторы риска:

- оперированная отслойка сетчатки (3 глаза);
- эпиретинальная мембрана в макулярной области (2 глаза);
- диабетическая ретинопатия и быстрое снижение ВГД с 24 мм рт. ст. до 9 мм рт. ст (1 глаз);
- увеит с дислокацией хрусталика при синдроме Марфана, передней витреотомией и отсутствием задней капсулы (1 глаз);
- лазерная трабекулопластика (1 глаз);
- неуточненное оперативное вмешательство (1 глаз).

На одном глазу МО был выявлен еще до назначения латанопроста. У одного больного не было выявлено факторов риска, однако автор статьи не мог исключить сопутствующего влияния возрастной макулярной дегенерации. Необходимо также отметить,

Таблица 1

## Частота встречаемости факторов риска развития макулярного отека при терапии латанопростом (R. A. Schumer, 2002)

Факторы риска	Количество наблюдений	Количество глаз (в %), имеющих фактор риска (из 100)
Хирургия катаракты	89	89
Поврежденная задняя капсула (вследствие экстракции катаракты или после Nd: YAG-капсулотомии)	48	48
Имплантация пердднекамерной линзы	19	19
Анамнестические данные о перенесенном кистозном МО	17	15 <sup>1</sup>
Передняя витрэктомия	13	12 <sup>2</sup>
Ретинальная или витреоретинальная хирургия	13	11 <sup>3</sup>
Сопутствующий увеит	13	13
Интракапсулярная хирургия катаракты	12	12
Афакия	12	12
Премакулярный фиброз	9	9
Анамнестические данные увеита	9	9
Снижение внутриглазного давления (менее 10 мм рт. ст.)	6	6
Тромбоз ретинальных вен	4	4
Внутриглазная хирургия (не включающая хирургию катаракты)	4	4
Сопутствующее лечение эпинефрином	3	3
Воспалительные заболевания сетчатки	3	3
Сквозная кератопластика	2	2
Диабетическая ретинопатия	1	1

<sup>1</sup> 1 глаз — МО развивался трижды;  
<sup>2</sup> 1 глаз — передняя витрэктомия дважды;  
<sup>3</sup> 1 глаз — отслойка сетчатки трижды

что в этом случае диагноз «макулярный отек» ставился только на основании ухудшения зрения и данных осмотра.

При применении латанопроста на артификачных глазах были зафиксированы единичные случаи кистозного МО, что указывает на то, что даже в этих условиях отек возникает крайне редко [1, 11, 16, 22, 25]. Кроме того, рассматривая фармакокинетику латанопроста, можно предположить, что его концентрация в заднем сегменте глазного яблока слишком мала, чтобы оказывать клинически значимое воздействие на сетчатку [1, 12, 19, 21].

Сведения о том, что простагландины могут вызывать отек сетчатки существенно ограничивают возможности их применения. При этом, в литературе нет достоверных данных о развитии диабетического макулярного отека (ДМО) на факичных глазах вследствие использования препаратов данной группы.

## ЦЕЛЬ

Оценить толщину и объем макулярной сетчатки у больных сахарным диабетом 2 типа и первичной открытоугольной глаукомой при лечении «Ксалатаном».

## ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 30 больных СД 2 типа и первичной открытоугольной глаукомой (19 женщин и 11 мужчин). Средний возраст составил  $69,2 \pm 9,4$  лет, длительность СД —  $15,1 \pm 10,1$  лет. Все глаза были факичными, в большинстве случаев не было признаков диабетической ретинопатии (45 глаз — 75%), на 15 глазах (25%) выявлена непролиферативная диабетическая ретинопатия.

Средняя длительность глаукомы  $5,6 \pm 4,1$  лет, преимущественно на II стадии (I стадия — 16 глаз (26,7%), II стадия — 37 глаз (61,7%), III стадия — 7 глаз (11,6%).

Средний уровень внутриглазного давления (ВГД) по Маклакову до лечения «Ксалатаном» составил  $26,1 \pm 2,4$  мм рт. ст., после начала терапии —  $21,7 \pm 0,6$  мм рт. ст.

До назначения «Ксалатана» большинство больных получали бета-блокаторы (39 глаз — 65%) в виде монотерапии либо в комбинации с ингибиторами карбоангидразы (9 глаз — 15%). На 8 глазах (13,3%) была выполнена лазерная трабекулопластика по Wise. На 4 глазах (6,7%) «Ксалатан» был назначен при впервые выявленной глаукоме.

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и артериального давления (АД) до и после применения «Ксалатана» был стабильным (HbA1c до лечения —  $8,2 \pm 0,7$  %, после начала лечения —  $7,9 \pm 0,5$  %; АД до лечения —  $155,2 \pm 18,1/92 \pm 9,3$  мм рт. ст., после начала лечения —  $151,3 \pm 17,2/92 \pm 8,8$  мм рт. ст.).

Критериями исключения явились:

- диабетическая ретинопатия более чем 35 уровня по классификации ETDRS<sup>1</sup>;
- наличие макулярного отека;
- перенесенная ранее лазеркоагуляция сетчатки;
- афакия или артифакия;
- клинические признаки (или анамнестические данные) перенесенного увеита;
- любые хирургические вмешательства на глазном яблоке.

Всем больным до и через 6 мес. после начала терапии «Ксалатаном» проводилось стандартное офтальмологическое обследование, а также оптическая когерентная томография, по которой оценивалась толщина сетчатки в центральной зоне диаметром 1 мм и объем макулярной сетчатки в зоне диаметром 6 мм, параметры диска зрительного нерва и толщины слоя нервных волокон.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ни у кого из наблюдаемых больных прогрессирования глаукомы и диабетической ретинопатии отмечено не было. При оценке томографической картины разницы в толщине сетчатки до и после начала лечения «Ксалатаном» также не наблюдалось: толщина сетчатки до лечения составила  $203,8 \pm 14,5$  (178–224) микрон, после начала терапии —  $204,4 \pm 17,9$  (168–226) микрон; объем сетчатки —  $6,5 \pm 0,6$  (5,5–7,5) мм<sup>3</sup> и  $6,5 \pm 0,7$  (5,6 ± 7,6) мм<sup>3</sup>, соответственно ( $p > 0,05$ ). Возможно, что все описанные в литературе случаи развития МО при лечении простагландинами, связаны с перенесенными хирургическими внутриглазными вмешательствами или увеитом. Это подтверждает мнение исследователей, предполагающих отсутствие риска развития МО при нормально функционирующем гемато-ретиальном барьере [8].

## Выводы

Полученные данные позволяют предположить, что терапия первичной открытоугольной глаукомы «Ксалатаном» у больных сахарным диабетом не увеличивает риск развития макулярного отека на факичных глазах с отсутствием ретинопатии или ее фоновыми проявлениями.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alm A., Stjernschantz J. The Scandinavian Latanoprost Study Group: Effects on intraocular pressure and side-effects of 0.005 % latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol // *Ophthalmology*. — 1995. — Vol. 102. — P.1743–1752.
2. Alm A., Grierson I., Shields M. B. Side Effects Associated with Prostaglandin Analog Therapy // *Surv Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 53, Suppl. 1. — P. 93–105.
3. Avakian A., Renier S. A., Butler P. J. Adverse effects of latanoprost on patients with medically resistant glaucoma // *Arch Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 116. — P. 679–680.
4. Ayala R. S., Cruz D. A., Margo C. E. et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost in aphakic and pseudophakic eyes // *Am. J. Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 126. — P. 602–604.
5. Callanan D., Fellman R. L., Savage J. A. Latanoprost-associated cystoid macular edema // *Am J Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 126. — P. 134–135.
6. Camras C. B. The United States Latanoprost Study Group: Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma. A six-month, masked, multicenter trial in the United States // *Ophthalmology*. — 1996. — Vol. 103. — P.138–147.
7. Camras C. B., Wax M. B., Ritch R. et al. Latanoprost treatment for glaucoma: effects of treating for 1 year and of switching from timolol // *Am. J. Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 126. — P.390–399.
8. Furuichi M., Chiba T., Abe K. et al. Cystoid macular edema associated with topical latanoprost in glaucomatous eyes with a normally functioning blood-ocular barrier // *J. Glaucoma*. — 2001. — Vol. 10. — P. 233–236.
9. Gaddie I. B., Bennett D. W. Cystoid macular edema associated with the use of latanoprost // *J. Am. Optom. Assoc.* — 1998. — Vol. 69. — P. 122–128.
10. Heier J. S., Steinert R. F., Frederick A. R. Cystoid macular edema associated with latanoprost use // *Arch Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 116. — p.680–682.
11. Lima M. C., Paranhos A. Jr., Salim S. et al. Visually significant cystoid macular edema in pseudophakic and aphakic patients with glaucoma receiving latanoprost // *J. Glaucoma*. — 2000. — Vol. 9. — P. 317–321.
12. Maurice D. M. Drug delivery to the posterior segment from drops // *Surv Ophthalmol.* — 2002. — Vol. 47, Suppl 1. — P.41–52.
13. Miyake K., Ibaraki N. Prostaglandins and cystoid macular edema // *Surv. Ophthalmol.* — 2002. — Vol. 47, Suppl 1. — P. S203–S218.
14. Mishima H. K., Masuda K., Kitazawa Y. et al. A comparison of latanoprost and timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. A 12 week study // *Arch Ophthalmol.* — 1996. — Vol. 114. — P. 929–932.
15. Moroi S. E., Gottfredsdottir M. S., Schteingart M. T. et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost therapy in a case series of patients with glaucoma and ocular hypertension // *Ophthalmology*. — 1999. — Vol.106, N 5. — P. 1024–1029.

<sup>1</sup> ETDRS (Early Treatment Diabetic Research Study) — исследовательская группа по изучению [эффективности] раннего лечения ДР

16. Pollack A., Leiba H., Bukelman A. et al. Cystoid macular oedema following cataract extraction in patients with diabetes // Br. J. Ophthalmol. — 1992. — Vol. 76. — P. 221–224.
17. Reis A., Althaus C., Sundmacher R. Latanoprost (Xalatan) induziertes makulaodem // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. — 1998. — Vol. 213. — P. 63–64.
18. Rowe J. A., Hattenhauer M. G., Herman D. C. Adverse side effects associated with latanoprost // Am. J. Ophthalmol. — 1997. — Vol. 124. — P. 683–685.
19. Schumer R. A., Camras C. B., Mandahl A. K. Latanoprost and cystoid macular edema: is there a causal relation? // Curr Opin Ophthalmol. — 2000. — Vol. 11. — P. 94–100.
20. Schumer R. A., Camras C. B., Mandahl A. K. Putative Side Effects of Prostaglandin Analogs // Surv. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 47, Suppl 1. — P. 219–230.
21. Sjoquist B., Stjernschantz J. Ocular and systemic pharmacokinetics of latanoprost in humans // Surv. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 47, Suppl. 1. — P. 6–12.
22. Susanna R. Incidencia de edema cistoide de macula com o uso de Xalatan em afacicos e pseudo-facicos // Rev. Bras. Oftalmol. — 1998. — Vol. 57. — P. 267–269.
23. Thorne J. E., Maguire A. M., Lanciano R. CME and anterior uveitis with latanoprost use // Ophthalmology. — 1998. — Vol. 105. — P. 1981–1983.
24. Wand M., Shields M. B. Cystoid Macular Edema in the Era of Ocular Hypotensive Lipids // Am. J. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 133. — P. 393–397.
25. Wand M., Gaudio A. R., Shields M. B. Latanoprost and cystoid macular edema in high-risk aphakic or pseudophakic eyes // J. Cataract. Refract. Surg. — 2001. — Vol. 27. — P. 1397–1401.
26. Wardrop D. R., Wishart P. K. Latanoprost and cystoid macular oedema in a pseudophake // Br. J. Ophthalmol. — 1998. — Vol. 82. — P. 843–844.
27. Warwar R. E., Bullock J. D., Ballal D. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review // Ophthalmology. — 1998. — Vol. 105. — P. 263–268.
28. Watson P. G. The Latanoprost Study Group: Latanoprost. Two years experience of its use in the United Kingdom // Ophthalmology. — 1998. — Vol. 105. — P. 82–87.
29. Weisz J. M., Bressler N. M., Bressler S. B. et al. Ketorolac treatment of pseudophakic cystoid macular edema identified more than 24 months after cataract extraction // Ophthalmology. — 1999. — Vol. 106. — P. 1656–1659.

### LATANOPROST INFLUENCE ON MACULAR EDEMA RISK IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS REVISITED

Grigorieva N. N., Shadrichev F. E., Shkliarov E. B.

✧ **Summary.** The age is one of the main risk factors in the metabolic syndrome and ophthalmotonus imbalance development. This results in the rather common situation when it is necessary for the ophthalmologist to prescribe IOP-lowering treatment for primary open-angle glaucoma to type 2 diabetic patients. But the use of a number of drugs in diabetic patients is limited due to the risk of side effects' development. The article deals with investigating the latanoprost treatment influence on the risk of macular edema development in type 2 diabetic patients.

✧ **Key words:** diabetes type 2; primary open-angle glaucoma; macular edema; latanoprost.

#### Сведения об авторах:

**Григорьева Нюргуяна Николаевна** — к. м. н., врач. Офтальмологическое отделение. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: grinur@mail.ru.

**Шадричев Федор Евгеньевич** — к. м. н., заведующий офтальмологическим отделением. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: shadrichev\_dr@mail.ru.

**Шкляров Евгений Борисович** — к. м. н., врач. Офтальмологическое отделение. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: eyelong77@mail.ru.

**Grigorieva Niurguyana Nikolaevna** — MD, candidate of medical science, ophthalmologist, St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: grinur@mail.ru.

**Shadrichev Fedor Evgenievich** — MD, candidate of medical science, head of the ophthalmology department. St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: shadrichev\_dr@mail.ru.

**Shkliarov Evgeniy Borisovich** — MD, candidate of medical science, ophthalmologist, St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: eyelong77@mail.ru.