

ВЛИЯНИЕ ТРАВОПРОСТА НА СОСТОЯНИЕ СЕТЧАТКИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

© Н. Н. Григорьева, Ф. Е. Шадричев, Е. Б. Шкляров, О. Я. Крянева

Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр

✧ Увеличение продолжительности жизни ведет к появлению все большего числа больных страдающих одновременно и первичной открытоугольной глаукомой и сахарным диабетом, поскольку возраст является основным фактором риска для этих заболеваний. Поэтому практикующий офтальмолог все чаще сталкивается с необходимостью выбора типа гипотензивной терапии по поводу глаукомы у больных сахарным диабетом 2 типа. При этом у многих врачей существует настороженность при назначении аналогов простагландинов у больных сахарным диабетом, поскольку имеются данные о возникновении макулярного отека на фоне применения препаратов данной группы. Статья посвящена оценке риска развития макулярного отека у больных сахарным диабетом после назначения травопроста при первичной открытоугольной глаукоме.

✧ **Ключевые слова:** травопрост; сахарный диабет; первичная открытоугольная глаукома; макулярный отек; гематоретинальный барьер.

На сегодняшний день аналоги простагландинов в лечении первичной открытоугольной глаукомы являются препаратами первого ряда. Одним из широко используемых препаратов этой группы является 0,004 % травопрост. Эффективность травопроста убедительно доказана в ряде крупных международных и национальных (российских) исследованиях [3, 9, 10, 17]. По данным этих и других научных публикаций внутриглазное давление при применении травопроста снижается в среднем на 6,5–9,0 мм рт. ст. [3, 7, 9, 10]. При сравнении гипотензивного эффекта 0,004 % травопроста с другими препаратами этой группы (латанопрост, биматопрост) разницы в их эффективности во многих исследованиях отмечено не было [5, 7, 18]. Однако имеются также исследования, в которых были получены данные о том, что травопрост по сравнению с латанопростом оказывает несколько более выраженное и более длительное гипотензивное действие [1, 8, 11, 14–17, 20]. Что касается побочных эффектов, то они по данным литературы у травопроста те же что и у других представителей этой группы препаратов. Достаточно часто наблюдается гиперемия конъюнктивы, усиление пигментации радужки, роста и пигментации ресниц, а также изредка возникновение отека радужки и сетчатки в макулярной зоне [4, 12, 19, 21]. Имеется предположение, что на фоне применения аналогов простагландинов может нарушаться внутренний гематоретинальный барьер, что в свою очередь ведет к появлению отека сетчат-

ки. В исследовании Cellini M. и соавт., проводившемся у пациентов, получавших латанопрост, травопрост и биматопрост, с помощью гелий-неоновой лазерной системы были оценены наличие и выраженность воспалительных изменений в передней камере, косвенно свидетельствующих о нарушении гематоретинального барьера. Исследователями были получены данные, что при использовании травопроста и биматопроста отмечались наименьшие по выраженности признаки воспалительного процесса [6].

Поскольку имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что применение аналогов простагландинов может сопровождаться таким побочным эффектом как возникновение отека сетчатки в макулярной зоне, у многих практикующих врачей имеется некоторая настороженность при назначении препаратов данной группы больным сахарным диабетом. Этому также способствует понимание того, что у больных сахарным диабетом достаточно быстро могут возникать выраженные нарушения внутреннего гематоретинального барьера.

Сообщений о возникновении макулярного отека при применении травопроста в литературе опубликовано очень мало, большинство описанных случаев связано с использованием латанопроста, поскольку он явился первым, широко используемым препаратом из этой группы. Нужно отметить, что во всех случаях развития макулярного отека

на фоне применения аналогов простагландинов имелись и другие факторы риска развития макулярногo отека, такие как перенесенные оперативные вмешательства на глазном яблоке по поводу катаракты и/или глаукомы, увеит, эпиретинальный фиброз и другие [2]. По данным нашего предыдущего исследования, посвященного влиянию латанопроста на состояние сетчатки у больных сахарным диабетом и глаукомой, не было выявлено ни одного случая развития макулярногo отека, что подтверждает мнение других клиницистов о том, что связь между использованием препаратов простагландинового ряда на факических глазах без увеитного анамнеза и развитием макулярногo отека маловероятна [2, 7]. Однако имеющиеся в литературе данные о возникновении макулярногo отека при лечении травопростом побудили нас провести собственное исследование [4, 12, 19, 21].

ЦЕЛЬ

Оценить влияние терапии первичной открытоугольной глаукомы 0,004 % раствором травопроста («Траватан») у больных сахарным диабетом 2 типа на риск развития макулярногo отека.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 35 больных (70 глаз) сахарным диабетом 2 типа в среднем возрасте $68,1 \pm 7,9$ лет, из них у 4 человек компенсация диабета была достигнута соблюдением диеты, 22 пациента принимали таблетированные сахароснижающие препараты и 9 — получали инсулинотерапию. Средняя длительность сахарного диабета составила $12,0 \pm 9,1$ лет. Уровень гликированного гемоглобина HbA1c был стабильным ($8,0 \pm 0,5$ % при включении в исследование и $7,9 \pm 0,6$ % через 6 месяцев после начала терапии). Также не было отмечено значительных колебаний уровня артериального давления — $145 \pm 21,2/98 \pm 8,3$ мм рт. ст. до начала терапии и $144 \pm 16,5/95 \pm 8,3$ мм рт. ст. через 6 месяцев после применения «Траватана». При включении в исследование на 45 глазах (64,3 %) была диагностирована непролиферативная диабетическая ретинопатия (до 35 уровня по шкале ETDRS¹), в остальных случаях признаков ретинопатии выявлено не было. У всех пациентов была диагностирована первичная открытоугольная глаукома, средняя длительность которой составила $3,18 \pm 2,8$ лет (от 0 до 10 лет), на двух глазах глаукома была впервые выявлена. Большинство включенных в исследование пациентов имели II стадию

глаукомы — 72,9 % (51 глаз), I стадия выявлялась у 21,4 % больных (15 глаз), III стадия — у 5,7 % (4 глаза). Средний уровень внутриглазного давления (ВГД) до включения в исследование составил $25,8 \pm 4,7$ мм рт. ст.: уровень «а» наблюдался в 68,6 % случаев (48 глаз), уровень «b» в 30 % (21 глаз), уровень «с» в 1,4 % (1 глаз).

Всем включенным в исследование пациентам был назначен препарат «Траватан» в виде монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными препаратами. Препаратами, использовавшимися в терапии глаукомы до назначения «Траватана» были: бета-блокаторы — 55 глаз (78,6 %), ингибиторы карбоангидразы — 6 глаз (8,6 %), комбинированные препараты — «Косопт» — 7 глаз (10,0 %). В 2,8 % случаев (2 глаза) «Траватан» назначался при впервые выявленной глаукоме.

Критериями исключения явились: уровень диабетической ретинопатии более чем 35 по классификации ETDRS, наличие макулярногo отека или анамнестические указание на его существование, перенесенные ранее любые виды лазерной коагуляции сетчатки, афакия или артификация, клинические признаки (или анамнестические данные) перенесенного увеита, любые хирургические вмешательства на глазном яблоке, любые другие изменения сетчатки, способные маскировать диабетическую ретинопатию.

Всем больным до и через 6 месяцев после начала терапии «Траватаном» проводилось стандартное офтальмологическое обследование, а также оптическая когерентная томография (Cirrus HD-OCT, «ZEISS», Германия), по которой оценивалась толщина сетчатки в центральной зоне диаметром 1 мм, объем макулярной сетчатки в зоне диаметром 6 мм, параметры диска зрительного нерва и толщины слоя нервных волокон.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов при лечении 0,004 % травопростом, применявшемся в виде монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными препаратами, был достигнут адекватный гипотензивный эффект (табл. 1). Средний уровень ВГД по Маклакову до назначения «Траватана» составил $25,8 \pm 4,7$ мм рт.ст, через 6 месяцев после начала терапии $18,1 \pm 2,2$ мм рт.ст.

Динамики остроты зрения до и после начала лечения «Траватаном» отмечено не было. При оценке томографических параметров макулярной сетчатки статистически значимых изменений также не наблюдалось. Толщина макулярной сетчатки до

¹ ETDRS — Early Treatment Diabetic Retinopathy Study — Исследование [по изучению] раннего лечения диабетической ретинопатии

Таблица 1

Динамика внутриглазного давления (по Маклакову) до и через 6 месяцев после начала использования 0,004 % травопроста

до лечения		после начала лечения	
Препараты (n = 70)	ВГД (M ± SD)	Препараты (n = 70)	ВГД (M ± SD)
Впервые выявленная глаукома (n = 2)	31,1 ± 4,5	Траватан (n = 58)	18,1 ± 2,6
Бета-блокаторы (n = 55)	25,4 ± 1,8	Траватан+Тимолол (n = 4)	20,3 ± 0,5
Азопт (n = 6)	25,3 ± 2,7	Траватан+Косопт (n = 8)	18,1 ± 0,9
Косопт (n = 7)	25,2 ± 2,6		
Среднее:	25,8 ± 4,7	Среднее:	18,1 ± 2,2

Таблица 2

Томографические показатели макулярной зоны сетчатки до и через 6 месяцев после начала лечения 0,004 % травопростом в зависимости от стадии первичной открытоугольной глаукомы

Стадия глаукомы	До лечения		После начала терапии		p
	Толщина (микрон)	Объем (мм³)	Толщина (микрон)	Объем (мм³)	
I	265,0 ± 17,9	10,1 ± 0,3	260,2 ± 19,3	10,0 ± 0,5	> 0,05
II	245,3 ± 20,7	9,8 ± 0,4	243,8 ± 24,5	9,8 ± 0,5	> 0,05
III	214,0 ± 3,1	8,3 ± 0,2	213,5 ± 2,1	8,3 ± 0,2	> 0,05
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	

лечения «Траватаном» составила $247,82 \pm 22,02$ микрон, после начала лечения — $244,68 \pm 24,64$ микрон. При этом можно отметить, что толщина (и объем) сетчатки в макуле достоверно отличалась в зависимости от стадии первичной открытоугольной глаукомы (табл.2). С нарастанием тяжести (стадии) глаукоматозного процесса, как и следовало ожидать, отмечалось уменьшение толщины сетчатки за счет истончения слоя нервных волокон.

За время наблюдения и лечения не было выявлено признаков прогрессирования ни в течении глаукомного процесса, ни в течении диабетической ретинопатии. У 36,7 % (11 больных) была зарегистрирована временно-возникшая конъюнктивальная гиперемия легкой и умеренной степени выраженности, которая не стала причиной отказа от дальнейшего лечения травопростом.

ВЫВОДЫ

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных сахарным диабетом, адекватно компенсированных по общему состоянию, терапия первичной открытоугольной глаукомы 0,004 % травопростом «Траватаном» не увеличивает риск развития макулярного отека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В. Н., Левко М. А., Муса А. М. Сравнение эффективности применения Ксалатана, Траватана и Тафлупроста при лечении первичной глаукомы // Клиническая офтальмология «Нейропротекция в офтальмологии». — 2008. — Т. 9, № 3. — С. 15–19.
2. Григорьева Н. Н., Шадричев Ф. Е., Шкляров Е. Б. К вопросу о влиянии латанопроста на риск развития макулярного отека у

больных сахарным диабетом 2 типа // Офтальмологические ведомости. — 2009. — Т. 2, № 4. — С. 70–73.

3. Оганезова Ж. К. Анализ эффективности и безопасности длительного применения Травопроста 0,004 % (Траватан) у пациентов с ПОУГ (предварительные результаты) // Клиническая офтальмология «Современные аспекты терапевтического и хирургического лечения». — 2007. — Т. 8, № 1. — С. 22–25.
4. Alm A., Grierson I., Shields M. B. Side effects associated with prostaglandin analog therapy // Surv Ophthalmol. — 2008. — Vol. 53, Suppl.1. — P. 93–105.
5. Cantor L.B., Hoop J., Morgan L. et al. Intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost 0.03 % and travoprost 0.004 % in patients with glaucoma or ocular hypertension // Br. J. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 90. — P. 1370–1373.
6. Cellini M., Caramazza R., Bonsanto D. et al. Prostaglandin analogs and blood-aqueous barrier integrity: a flare cell meter study // Ophthalmologica. — 2004. — Vol. 218. — № 5. — P. 312–317.
7. Denis Ph., Covert D., Realini A. Travoprost in the management of open-angle glaucoma and ocular hypertension // Clin Ophthalmol. — 2007. — Vol. 1, N 1. — P.11–24.
8. Dubiner H. B., Sircy M. D., Landry T. et al. Comparison of the Diurnal Ocular Hypotensive Efficacy of Travoprost and Latanoprost Over a 44-Hour Period in patients with Elevated Intraocular Pressure // Clinical Therapeutics. — 2004. — Vol. 26, N. 1. — P. 84–91.
9. Fellman R. L., Sullivan E. K., Ratliff M. et al. Comparison of travoprost 0.0015 % and 0.004 % with timolol 0.5 % in patients with elevated intraocular pressure: a 6-month, masked, multicenter trial // Ophthalmology. — 2002. — Vol.109. — P. 998–1008.
10. Goldberg I., Cunha-Vaz J., Jakobsen J. E. et al. Comparison of topical travoprost eye drops given once daily and timolol 0.5 % given twice daily in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension // J. Glaucoma. — 2001. — Vol. 10. — P. 414–422.

11. Heijl A., Leske M. C., Bengtsson B. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: Results from the Early Manifest Glaucoma Trial // Arch. Ophthalmology. — 2002. — Vol. 120. — P. 1268–1279.
12. Hollo G. The side effects of the prostaglandin analogues // Expert Opin Drug Saf. — 2007. — Vol. 6, N 1. — P. 45–52.
13. Hughes E., Spry P., Diamond J. 24-hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management: a retrospective review // J. Glaucoma. — 2003. — Vol. 12, N 3. — P. 232–236.
14. Jian G. E., Xing-huai S., Ning-li W. et al. Intraocular pressure lowering efficacy and safety of travoprost 0.004 % as a replacement therapy in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension // Chinese Medical Journal. — 2010. — Vol. 123. — N 11. — P. 1417–1421.
15. Konstas A. G., Kozobolis V. P., Katsimpris I. E. et al. Efficacy and safety of latanoprost versus travoprost in exfoliative glaucoma patients // Ophthalmology. — 2007. — Vol. 114. — P. 653–657.
16. Maul E., Carrasco F. G., Costa V. P. et al. A six-week, multicenter, randomized, double-masked, parallel-group study comparing travoprost 0.004 % to latanoprost 0.005 % followed by six-week, open-label treatment with travoprost 0.004 % // Clin Ther. — 2007. — Vol. 29, N 9. — P. 1915–1923.
17. Netland P. A., Landry T., Sullivan E. K. et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension // Am. J. Ophthalmol. — 2001. — Vol. 132. — P. 472–484.
18. Parrish R. K., Palmberg P., Sheu W. P. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study // Am. J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 135. — P. 688–703.
19. Wand M., Gaudio A. R. Cystoid macular edema associated with ocular hypotensive lipids // Am. J. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 133, N 3. — P. 403–405.
20. Yan B., Battista R. A., Haidich A. B. et al. Comparison of morning versus evening dosing and 24-h post-dose efficacy of travoprost compared with latanoprost in patients with open-angle glaucoma // Curr Med Res Opin. — 2008. — Vol. 24, N 11. — P. 3023–3027.
21. Zarzuelo Del H., Martínez de la C. J. M., García Feijoo J. et al. Cystoid macular edema induced by travoprost // Arch. Soc. Esp. Oftalmol. — 2004. — Vol. 79, N 6. — P. 295–297.

TRAVOPROST INFLUENCE ONTO THE RETINAL STATE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

Grigorieva N. N., Shadrichiev F. E., Shkliarov E. B., Krianeva O. Y.

✧ **Summary.** Longevity increase leads to the appearance of increasing number of patients suffering from both primary open-angle glaucoma and diabetes mellitus at the same time, because the age is the main risk factor for these diseases. That is why an ophthalmologist more and more often faces the choice necessity of IOP-lowering therapy for glaucoma in patients with type 2 diabetes. At that, many ophthalmologists feel alarmed when prescribing prostaglandin analogs to diabetic patients, because there are data on macular edema development during the treatment with medications of this group. The article is dedicated to the macular edema development risk estimation in diabetic patients during travoprost therapy for primary open-angle glaucoma.

✧ **Key words:** travoprost; diabetes mellitus; primary open-angle glaucoma; macular edema; blood-retina barrier.

Сведения об авторах:

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

Шадричев Федор Евгеньевич — к. м. н., заведующий, офтальмологическое отделение, Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10 Д. E-mail: shadrichiev_dr@mail.ru.

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

Крянева Ольга Яковлевна — врач. Офтальмологическое отделение. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10 Д. E-mail: dr_kryaneva@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.

Shadrichiev 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: shadrichiev_dr@mail.ru.

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

Kryaneva Olga Yakovlevna — MD, ophthalmologist, ophthalmology department. St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: dr_kryaneva@mail.ru.