

Влияние тафлупроста и тафлупрост/тимолола на микроциркуляцию диска зрительного нерва, перипапиллярной сетчатки и макулы по данным ОКТ-ангиографии



Н.И. Курышева



Д.Д. Аржуханов



А.М. Тхамadoкова

Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА, кафедра офтальмологии Института повышения квалификации ФМБА ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(2):207–213

Актуальность. Способность антиглаукомных препаратов улучшать глазную гемоперфузию относится к важным аспектам их действия. Тафлупрост — первый аналог простагландинов (АП), не содержащий консервантов. Эффективность и безопасность тафлупроста, а также его фиксированной комбинации (ФК) тафлупрост/тимолол была продемонстрирована в ходе рандомизированных многоцентровых исследований. Однако в литературе отсутствуют данные о том, каким образом тафлупрост и его ФК влияют на перипапиллярный и макулярный кровоток. **Цель.** Проанализировать влияние тафлупроста и тафлупрост/тимолола на микроциркуляцию в ДЗН, перипапиллярной сетчатке и макуле. **Пациенты и методы.** ОКТ-А была выполнена в динамике с интервалом в неделю у 36 больных (36 глаз) с впервые выявленной начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), из них в 12 случаях для лечения использовали тафлупрост, в 12 — его фиксированную комбинацию (тафлупрост/тимолол), 12 пациентов (12 глаз) составили контрольную группу (не использовались препараты). Методом сравнения парных повторных наблюдений путем анализа медианы приростов оценивали изменение ВГД, среднего перфузионного давления (ПД) глаза и показателей плотности сосудистого русла (vessel density, VD) внутри диска зрительного нерва (inside disc), а также в перипапиллярной сетчатке и макуле. **Результаты.** При использовании тафлупроста отмечено снижение ВГД на 19,4 % и увеличение ПД на 8,7 % по сравнению с исходными показателями. При лечении фиксированной комбинацией тафлупрост/тимолол эти цифры составили 43 и 30,1 %, соответственно. Показатели ОКТ-А достоверно не менялись, за исключением VD inside Disc: при применении тафлупроста медиана прироста составила $-2,28$ ($p = 0,02$), ФК тафлупрост/тимолол — $-1,82$ ($p = 0,03$). Эти изменения наблюдались у 11 больных из 12 в каждой группе при применении тафлупроста или ФК тафлупрост/тимолол. У пациентов, не получавших лечения, все показатели остались без изменения. **Заключение.** Результаты данного исследования показали наличие снижения плотности микроциркуляторного русла в ДЗН у больных начальной глаукомой на фоне закапывания тафлупроста и тафлупрост/тимолола, что можно объяснить восстановлением ауторегуляции глазного кровотока в условиях выраженного гипотензивного эффекта препаратов.

Ключевые слова: ОКТ-ангиография, первичная открытоугольная глаукома, глазной кровоток, тафлупрост, тафлупрост/тимолол

Для цитирования: Курышева Н.И., Аржуханов Д.Д., Тхамadoкова А.М. Влияние тафлупроста и тафлупрост/тимолола на микроциркуляцию диска зрительного нерва, перипапиллярной сетчатки и макулы по данным ОКТ-ангиографии. *Офтальмология*. 2018;15(2):207–213. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-207-213>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Effect of Tafluprost and Tafloprost/Timolol on the Optic Nerve Head, Peripapillary and Macular Microcirculation According to OCT-Angiography

N.I. Kuryшева, D.D. Arzhukhanov, A.M. Tkhamadokova

Federal Institute of the Professional Development, Federal Medical and Biological Agency
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2018;15(2):207-213

Relevance. The ability of antiglaucoma drugs to improve ocular hemoperfusion is an important aspect of their action. Tafluprost is the first prostaglandin analogue (PA) containing no preservatives. The efficacy and safety of tafluprost, as well as tafluprost/timolol fixed combination (FC), was demonstrated in randomized multicenter trials. However, there is no literature on the effect of tafluprost and its FC on peripapillary and macular blood flow. **Purpose.** to assess the effect of tafluprost and tafloprost/timolol on the microcirculation in the optic nerve head, peripapillary area and macula in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) according to OCT angiography (OCT-A). **Patients and methods.** OCT-A was performed in dynamics with an interval of a week in 36 patients (36 eyes) with a newly diagnosed initial stage of POAG, 12 received tafluprost, 12 — tafluprost/timolol FCs, 12 eyes represented control group (no drugs were prescribed). The change in IOP, mean perfusion pressure (PP) of the eye, and vessel density (VD) inside the optic nerve head (ONH) (inside disc), as well as in the peripapillary retina and macula were evaluated by comparing paired repeated observations using the median growth analysis. **Results.** In the tafluprost group there was a decrease in IOP by 19.4 % and an increase in PP by 8.7 % from the reference level. In the tafluprost/timolol group, these figures were 43 % and 30.1 %, respectively. OCT-A values did not change reliably, except for VD inside Disc: in the tafluprost group, the median growth was -2.28 ($p = 0.02$), for the tafluprost/timolol group — -1.82 ($p = 0.03$). These changes were obtained in 11 patients of 12 in each group under treatment. In patients who did not receive treatment, all indicators remained unchanged. **Conclusions.** The results of this study showed a decrease in the density of the microcirculatory bed in the ONH in patients with initial glaucoma against the background of the tafluprost and tafluprost/timolol treatment, which can be explained by the restoration of autoregulation of the ocular blood flow in conditions of pronounced hypotensive drugs effect.

Keywords: OCT-angiography, primary open-angle glaucoma, ocular blood flow, tafluprost, tafluprost/timolol

For citation: Kuryшева N.I., Arzhukhanov D.D., Tkhamadokova A.M. Effect of Tafluprost and Tafloprost/Timolol on the Optic Nerve Head, Peripapillary and Macular Microcirculation According to OCT-Angiography. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2):207–213. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2-207-213>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Тафлупрост — первый аналог простагландинов (АП), не содержащий консервантов. Являясь фторированным АП F2 α , или эфиром тафлупростовой кислоты, препарат обладает выраженными свойствами селективного агониста FP-рецепторов человека, превосходящими таковые у других АП, в частности у латанопроста [1]. Фиксированная комбинация (ФК) тафлупроста с тимололом — тафлупрост/тимолол — содержит 15 мг/мл тафлупроста и 5 мг/мл тимолола малеата [2]. Следует отметить, что это одна из первых ФК АП с тимололом, не содержащая консервантов [2]. Перспективность применения фиксированных комбинаций АП с тимололом с целью более выраженного снижения ВГД неоднократно обсуждалась в литературе [3].

Эффективность и безопасность тафлупроста, а также его ФК была продемонстрирована в ходе рандомизированных многоцентровых исследований [4–9]. В ряде экспериментальных и клинических исследований было показано, что тафлупрост способствует улучшению гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва [10–16]. Роль сосудистых нарушений в патогенезе глаукомы неоднократно обсуждалась в литературе [17, 18]. Есть основания полагать, что циркуляторные параметры могут

играть роль в ранней диагностике глаукомы [19, 20] и служить предикторами ее прогрессирования [21].

Новый метод исследования микрососудистого русла глаза — оптическая когерентная томография с функцией ангиографии (ОКТ-А) — позволяет получать информацию о микроциркуляторном русле сетчатки и ДЗН без применения контрастных веществ [22]. Наши недавние исследования показали, что метод может оказаться полезным в ранней диагностике глаукомы и ее мониторинге [23, 24]. Однако как именно изменяются показатели ОКТ-А под влиянием того или иного гипотензивного препарата, не известно.

Цель: проанализировать влияние тафлупроста и тафлопрост/тимолола на перипапиллярный и макулярный кровотоки по данным ОКТ-ангиографии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 36 больных (36 глазах) с впервые выявленной начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), из них в 12 случаях был использован для лечения тафлупрост, в 12 — его фиксированная комбинация (тафлупрост/тимолол), 12 пациентов (12 глаз) составили группу сравнения (препараты не применяли).

Н.И. Кuryшева, Д.Д. Аржуханов, А.М. Тхамадоква

Контактная информация: Кuryшева Наталия Ивановна e-natalia@list.ru

Глаукому диагностировали на основании характерных изменений ДЗН, выявляемых при офтальмоскопии (патологическое отклонение от нормы пропорций нервного ободка, глаукомная ЭДЗН, перипапиллярная атрофия, клиновидные дефекты в слое нервных волокон сетчатки, примыкающие к краю ДЗН, геморрагии по краю ДЗН). Диагноз глаукомы по данным офтальмоскопии был подтвержден двумя независимыми глаукоматологами. Результаты стандартной автоматизированной периметрии, выполненной с помощью периметра Humphrey (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), показали наличие дефектов в виде аркуатных скотом, назальной ступеньки и темпорального клина. Периметрический индекс находился за пределами $-1,5 MD$.

В качестве критериев включения в группы исследования учитывали наличие эмметропической рефракции и открытого УПК, что подтверждалось результатами оптической когерентной томографии переднего отрезка глаза (Visante OCT, Zeiss), при этом допустимым считали наличие угла передней камеры не менее 30° . В группы были включены только пациенты, ранее не подвергавшиеся хирургическим операциям на глазах.

Критериями исключения из исследования явились: системное применение пациентами бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов, а также наличие у больных сопутствующей офтальмопатологии (кроме начальной катаракты); хронических аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, острых нарушений кровообращения в анамнезе и любых сопутствующих заболеваний, требующих применения стероидных препаратов.

Офтальмологическое обследование включало: визиометрию, тонометрию с помощью анализатора биомеханических свойств глаза (Ocular Response Analyzer, ORA, Reichert Ophthalmic Instruments Inc., Depew, NY), биомикроскопию, гониоскопию, измерение УПК (Visante OCT), пахиметрию (SP-100, Tomey, GmbH), САП (Humphrey, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), оптическую когерентную томографию (ОКТ RTVue-100, Optovue, Inc., Fremont, CA) в области макулы и ДЗН. Оценивали толщину СНВС по секторам, а также измеряли толщину КГКС (GCC) и его характеристики (GLV, FLV).

Исследовали плотность микроциркуляторного русла (Vessel Density, VD — относительная площадь, занимаемая сосудами в исследуемой зоне, в % по отношению к площади этой зоны) методом спектральной оптической когерентной томографии (SD-OCT) с помощью прибора RtVue xR Avanti (Optovue, Inc., Fremont, CA) с функцией AngioVue ОКТ ангиографии, использующей алгоритм декорреляционной амплитудной ангиографии с разделением спектра (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography — SSADA).

В макулярной области в зоне 6×6 мм VD измеряли в фовеальной и парафовеальной области, а также определяли усредненное по фовеа и парафовеа значение — Whole Image Vessel Density Retina (wiVD macula scan). Были изучены два сосудистых плексуса: поверхностный

(Superficial), расположенный в слое с верхней границей — на уровне 3 мкм ниже поверхности внутренней пограничной мембраны (ВПМ) и нижней — на уровне 15 мкм ниже внутреннего плексиформного слоя (ВПС), а также глубокий (Deep), локализованный в слое сетчатки на глубине от 15 до 70 мкм ниже ВПС.

VD оценивали также в области ДЗН (Inside Disc) и перипапиллярно, отступив 750 мкм от края ДЗН в слое толщиной 100 мкм от ВПМ по секторам. Измерялся суммарный показатель Whole En Face Image (wiVD Disc scan), включающий в себя VD в ДЗН и перипапиллярной области, как описано нами ранее [24].

Были определены также параметры комплекса ганглиозных клеток (GCC), в том числе объем фокальных (FLV) и глобальных (GLV) потерь, а также толщина слоя нервных волокон сетчатки (RNFL), как описано нами ранее [21].

Глазное перфузионное давление (ПД) рассчитывали по формуле

$$\text{Среднее ПД} = (2/3 \text{ диаст. АД} + 1/3 \text{ систол. АД}) \times 2/3 - \text{ВГД.}$$

Дизайн исследования

Исследование было одобрено Комитетом по этике (Institutional Review Board) в учреждении Федерального медико-биологического агентства России и проводилось в соответствии с положениями Хельсинкского соглашения.

Всем пациентам проводили полный комплекс офтальмологических обследований, а также измерение АД, предшествующее ОКТ-ангиографии. Далее пациентам назначали тафлупрост или его ФК по 1 капле на ночь ежедневно. Повторное обследование выполняли в то же время спустя неделю тем же специалистом.

Статистическая обработка данных

В работе использованы методы анализа для сравнения парных повторных наблюдений по малой статистической выборке. Типичная величина различия оценивалась с помощью выборочной медианы приростов. Под приростом понимали различие между значением сравниваемого признака на момент последнего обследования пациента и его начальным значением. При слишком большом или слишком малом количестве положительных приростов делали вывод о наличии систематического изменения показателя [25]. Применялся точный односторонний критерий знаков. Показатели со значением p -value $< 0,05$ считались изменившимися статистически значимо.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты, которым было проведено лечение с помощью тафлупроста или его ФК, не предъявляли жалоб на непереносимость препаратов ни в одном случае.

В обеих группах пациентов с глаукомой, получавших лечение, было зарегистрировано достоверное по сравнению с исходным снижение офтальмотонуса: на 19,4% — при лечении с помощью тафлупроста и на 43 % — ФК тафлупрост/тимолол, что сопровождалось повышением роговичного гистерезиса (табл. 2). Глазное перфузион-

ное давление повысилось на 8,7 и 30,1 % на фоне применения тафлупроста и ФК тафлупрост/тимолол, соответственно. У пациентов, не получавших лечения, ВГД и перфузионное давление глаза не менялось.

При оценке параметров ОКТ-А перипапиллярной области и макулы не было выявлено их достоверного изменения, в то время как показатели плотности микро-

циркуляторного русла ДЗН (Inside Disc) были достоверно снижены в обеих группах больных, применявших тафлупрост или его ФК тафлупрост/тимолол. У пациентов, не получавших лечения, все показатели ОКТ-А остались без изменения (табл. 3). Изменения имели место у 11 больных из 12 в каждой группе пациентов, применявших тафлупрост или его ФК тафлупрост/тимолол.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Table 1. Patient's characteristics

Показатели Parameters	Группа тафлупрост tafluprost Group	Группа тафлупрост/тимолол Tafluprost/timolol group	Группа без лечения Untreated group
Возраст, лет Age, years	64,7 (7,2)	60,5 (7,6)	62,6 (5,7)
Систолическое АД, мм рт. ст. BP systolic, mm Hg	125,0 (5,0)	126,7 (5,4)	129,2 (12,6)
Диастолическое АД, мм рт. ст. BP diastolic, mm Hg	80,0 (3,2)	81,8 (4,1)	83,15 (8,2)
ВГД, мм рт. ст. IOPcc, mm Hg	20,8 (3,7)	23,7 (5,1)	19,8 (5,3)
Перфузионное давление, мм рт. ст. MOPP, mm Hg	42,5 (4,5)	41,0 (6,8)	45,2 (5,6)
ССТ, мкм Corneal thickness, μ m	535 (12,1)	538,5 (21,2)	541,1 (23,3)
ПЗО, мм Axial length, mm	23,5 (1,2)	23,2 (2,3)	24,0 (1,9)
Visual field MD, dB	-1,23 (0,94)	-1,91 (0,45)	-1,13 (0,2)
Visual field PSD, dB	1,48 (0,29)	2,12 (1,82)	2,73 (1,59)
Avg. RNFL, μ m	92,9 (8,1)	93,5 (9,3)	94,3 (15,3)
Avg. GCC, μ m	86,3 (6,1)	87,2 (9,4)	89,5 (10,3)
FLV, %	1,91 (1,25)	2,13 (1,05)	2,45 (1,68)
GLV, %	4,61 (1,23)	5,33 (2,13)	4,91 (2,04)

Примечание/Note: MD — среднее отклонение / mean deviation; PSD — паттерн стандартное отклонение / pattern standard deviation; Avg. RNFL — средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки / average retinal nerve fiber layer; Avg. GCC — средняя толщина слоя ганглиозных клеток / average ganglion cells complex; FLV — объем фокальных потерь GCC / focal loss volume; GLV — объем глобальных потерь GCC / global loss volume.

Таблица 2. Значения офтальмотонуса, корнеального гистерезиса и перфузионного давления в трех группах исследования и их изменения на фоне лечения с помощью тафлупроста и тафлупрост/тимолола

Table 2. Values of intraocular pressure, corneal hysteresis and perfusion pressure in three groups of patients and their change in the setting of tafluprost and tafluprost/timolol

Параметры Parameter	Тафлупрост Tafluprost group				Тафлупрост/тимолол Tafluprost/timolol group				Без лечения Untreated group			
	до Baseline	после At the end	медианы приростов Incremental median	p^*	до Baseline	после At the end	медианы приростов Incremental media	p^{**}	до Baseline	после At the end	медианы приростов Incremental media	p^{***}
ВГД, мм рт. ст. IOPcc, mm Hg	20,8 (3,7)	16,8 (3,2)	-4,4	0,002	23,7 (5,1)	13,2 (3,9)	-8,6	0,016	19,8 (5,3)	20,1 (3,4)	0,9	0,86
Гистерезис, мм рт. ст. Hysteresis, mm Hg	9,3 (2,6)	11,2 (2,8)	1,9	0,035	9,3 (3,0)	10,6 (3,2)	1,55	0,016	9,1 (2,0)	9,0 (1,0)	0,3	0,53
Перфузионное давление, мм рт. ст. MOP, mm Hg	42,5 (4,5)	46,2 (5,2)	3,7	0,001	41,0 (6,8)	52,1 (4,5)	9,9	0,000	45,2 (5,6)	44,1 (3,8)	0,28	0,67

Примечание: медиана приростов означает изменение показателя на фоне лечения тафлупростом или его ФК. p^* — достоверность медианы прироста на фоне тафлупроста; p^{**} — на фоне тафлупрост/тимолол; p^{***} — группа сравнения (без лечения).

Note: an incremental median means the change of the value in the setting of treatment with tafluprost or tafluprost/timolol. p^* — reliability of the incremental median with tafluprost; p^{**} — with tafluprost/timolol FC; p^{***} — in the control group (without treatment).

Таблица 3. Показатели ОКТ-А в трех группах исследования и их изменение на фоне тафлупроста и тафлупрост/тимолола**Table 3.** OCT-A values in three groups of patients and their change in the background of tafuprost and tafuprost / timolol

Параметры ОКТ-А Parameter OCT-A	Тафлупрост Tafuprost			Тафлупрост/тимолол Tafuprost/timolol			Без лечения No treatment		
Disc scan									
		Медиана приростов Incremental median	p-value*		Медиана приростов Incremental median	p-value*		Медиана приростов Incremental median	p-value*
wiVD Disc (disc scan)	46,6 (8,6)	-1,55	0,254	48,8 (8,3)	-0,16	0,5	49,3 (8,2)	-0,44	0,344
Inside Disc VD	25,1 (9,3)	-2,58	0,020	37,2 (14,3)	-1,82	0,033	41,1 (14,4)	-1,145	0,656
Average peripapillary VD	55,3 (10,5)	1,25	0,746	56,4 (7,6)	-0,52	0,227	55,5 (9,9)	0,89	0,891
Nasal VD	54,2 (10,6)	0,5	0,746	54,9 (7,2)	-0,73	0,5	51,9 (8,7)	-0,25	0,656
Inferonasal VD	56,9 (11,4)	-0,56	0,500	59,5 (7,4)	3,05	0,773	56,7 (11,1)	0,2	0,656
Inferotemporal VD	56,0 (13,0)	1,71	0,746	58,5 (9,8)	-2,64	0,227	61,6 (10,9)	2,385	0,891
Superotemporal VD	58,2 (9,1)	-1,35	0,500	61,8 (5,7)	0,49	0,773	60,9 (10,5)	1,545	0,891
Superonasal VD	50,6 (12,1)	3,35	0,090	50,1 (10,0)	-1,47	0,227	49,9 (9,0)	-2,525	0,344
Temporal VD	56,1 (14,2)	-0,07	0,500	56,6 (11,4)	-1,26	0,227	56,1 (13,6)	3,495	0,891
Macula scan									
wiVD Macula Superficial	43,3 (8,3)	-2,53	0,254	46,2 (5,2)	3,42	0,773	47,0 (5,6)	-2,38	0,227
Foveal VD superficial	29,6 (6,6)	-0,5	0,500	30,6 (3,7)	0,79	0,227	34,6 (6,6)	-2,42	0,500
Parafoveal VD superficial	49,6 (6,8)	-2,95	0,500	49,7 (5,0)	2,33	0,773	50,3 (5,9)	-0,47	0,500
Temporal	48,9 (7,5)	-3,6	0,254	49,7 (5,5)	0,52	0,773	51,3 (6,3)	3,77	0,938
Superior	49,4 (5,3)	-1,52	0,254	49,2 (5,2)	-1,17	0,500	49,8 (7,1)	-2,21	0,500
Nasal	48,1 (8,8)	-1,25	0,500	49,4 (7,0)	1,83	0,773	50,9 (6,5)	-2,16	0,500
Inferior	50,0 (7,0)	-0,77	0,500	50,5 (3,9)	3,95	0,773	49,2 (5,4)	-3,53	0,500
wiVD Macula Deep	47,1 (10,8)	-1,11	0,254	54,7 (7,3)	5,58	0,773	54,1 (7,5)	-4,35	0,500
Foveal VD Deep	31,0 (10,0)	2,47	0,746	32,3 (6,4)	1,63	0,773	32,8 (6,3)	2,32	0,063
Parafoveal VD Deep	55,0 (9,8)	0,18	0,746	58,8 (7,5)	-0,31	0,500	57,8 (6,2)	-1,27	0,227
Temporal VD	53,2 (12,6)	-5,91	0,500	57,5 (7,0)	-1,13	0,500	56,4 (7,2)	-2,37	0,500
Superior VD	56,5 (10,0)	-2,41	0,500	58,4 (8,7)	-6,9	0,500	57,2 (8,2)	-1,88	0,227
Nasal VD	53,8 (11,1)	0,47	0,746	58,1 (9,4)	0,85	0,773	58,7 (5,6)	-0,35	0,500
Inferior VD	56,5 (7,5)	-1,64	0,500	61,3 (6,1)	2,48	0,773	59,0 (6,2)	-2,16	0,227

Примечание: медиана приростов означает изменение показателя на фоне лечения тафлупростом или его ФК. p^* — достоверность медианы прироста на тафлупросте; p^{**} — тафлупрост/тимололе; p^{***} — в группу сравнения (без лечения).

Note: an incremental median means the change of the value in the setting of treatment with tafuprost or tafuprost/timolol. p^* — reliability of the incremental median with tafuprost; p^{**} — with tafuprost/timolol FC; p^{***} — in the control group (without treatment).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования показали, что закапывание тафлупроста и его фиксированной комбинации в течение недели не влияло на плотность сосудистой сети перипапиллярной сетчатки и внутренних слоев макулы. При этом плотность микроциркуляторного русла самого ДЗН (inside Disc) снижалась как на фоне лечения тафлупростом, так и его ФК. Эти наблюдения оказались, на первый взгляд, неожиданными и противоречащими данным литературы. Действительно, многие авторы отмечали как в экспериментах на животных [10–12, 14, 15, 17], так и в клинике, что тафлупрост повышает ретинальный кровоток, причем в большей степени, чем другие АП.

По данным Akaishi T. [15], кровоток в ДЗН у кроликов возрастал на 11,9 % через 28 дней на фоне применения тафлупроста, в то время как на фоне латанопроста — на 7,2 % и травопроста — на 6,7 %. Dong Y. [10] выявил способность тафлупроста вызывать зависимое от концентрации препарата расширение спазмированных (в ответ на введение эндотелина-1) изолированных цилиарных артериол кроликов, причем действие тафлупроста было более продолжительным, чем у других АП.

Усиление кровотока в ДЗН в ответ на тафлупрост было показано Mayama S. в эксперименте на обезьянах [14]. Позже эти данные подтвердились уже в клинических исследованиях Tsuda S. [13]. Авторы предположили, что тафлупрост усиливает микроциркуляцию зритель-

ного нерва путем прямой релаксации сосудов микроциркуляторного русла и/или путем улучшения ретробульбарного кровотока.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что данный релаксирующий эффект тафлупроста связан с его способностью блокировать спазмирующее действие эндотелина-1 [15].

В некоторых клинических исследованиях проводили сравнение действия тафлупроста и других гипотензивных препаратов, в частности дорзоламида/тимолола. По данным Seo D., тафлупрост значительно улучшает глазное пульсационное давление, чем дорзоламид/тимолол у больных нормотензивной глаукомой, из этого авторы заключили, что именно тафлупрост является препаратом выбора для лечения данной формы глаукомы [16]. В экспериментах на кошках Kurashima H. и соавт. показали положительный эффект тафлупроста в отношении кровотока в глазной артерии путем снижения RI [12].

В нашем предыдущем исследовании мы обнаружили некоторые закономерности, характерные для результатов ОКТ-А при начальной глаукоме [25]. Так, была выявлена обратная корреляционная связь между скоростью кровотока в глазной артерии и плотностью капиллярной сети в поверхностном сосудистом сплетении макулы, а также между скоростью кровотока во время диастолы в задних коротких цилиарных артериях и плотностью капиллярной сети в ДЗН и перипапиллярной сетчатке. Иными словами, чем больше крови поступает к сетчатке и ДЗН, тем ниже показатели ОКТ-А. Выявленные особенности мы объяснили сохранением ауторегуляции ретинального кровотока в начальную стадию заболевания. Это подтверждалось также тем фактом, что в норме, когда ауторегуляция глазного кровотока *a priori* существует, прослеживается обратная связь между глазным перфузионным давлением и плотностью сосудистой сети в фовеа-парафовеа. В продвинутые стадии глаукомы подобные корреляции не выявлялись. Высказанное выше предположение подтверждается данными литературы о снижении показателей ОКТ-А сетчатки в условиях гипероксии [27]. Авторы также объяснили данный факт существованием ауторегуляции ретинального кровотока. Указанный феномен заключается в том, что повышенный приток крови по ретробульбарным сосудам, например в ответ на снижение внутриглазного давления или повышение артериального давления, сопровождается спазмом мелких артериол и капилляров, что, в свою очередь, препятствует возможности их визуализации методом ОКТ-ангиографии. Исходя из данных наблюдений, мы полагаем, что выраженное снижение ВГД на фоне тафлупроста и его ФК приводит к тому же феномену, что сопровождается существенным повышением перфузионного давления, особенно на фоне лечения тафлупрост/тимололом (было отмечено повышение перфузионного давления на одну треть по сравнению с исходным). Снижение показателей ОКТ-А на фоне ле-

чения данными препаратами не указывает на ухудшение трофики ДЗН. Скорее всего, это лишь эффект сохраненной в начальную стадию глаукомы ауторегуляции глазного кровотока. Для проверки указанного предположения необходимо большее количество наблюдений за пациентами с разными стадиями ПОУГ.

Как объяснить, что достоверное снижение параметра ОКТ-А происходило только в ДЗН, но не в перипапиллярной сетчатке или макуле?

Ответ на этот вопрос пока трудно дать. Возможно, это связано с большей лабильностью тканей ДЗН (в частности, решетчатой мембраны склеры) в ответ на изменение ВГД, по сравнению с тканями перипапиллярной зоны и макулы. Наши данные совпадают с таковыми в литературе. Так, согласно результатам ОКТ-А, полученным Rao, плотность сосудистой сети зависит от ВГД, но только в ДЗН. Автор высказал предположение, что параметры ОКТ-А в макуле и перипапиллярной сетчатке являются ВГД-независимыми [28].

Подобно другим АП, снижение ВГД на фоне тафлупроста начинается через 2–3 часа после закапывания, достигая пика через 8–12 часов [30]. Тимолол начинает снижать ВГД уже через 20 минут после инстилляций, достигая максимума действия через 2 часа. Таким образом, исследование параметров ВГД и ОКТ-А спустя неделю после начала лечения соответствует максимально возможному действию изучаемых препаратов.

Гипотензивная эффективность новой ФК была продемонстрирована в двух проспективных рандомизированных шестимесячных исследованиях [7, 8] и подчеркнута в обзоре Ноу S.M. [9]. Она колеблется от 27 до 35 % в зависимости от исходного показателя ВГД. В целом авторы предполагают, что эта эффективность сопоставима с таковой у других ФК АП с тимололом. Примечательно, что в нашем исследовании мы не отметили ни одного случая местной гиперемии, в то же время, по данным других авторов, она составляет 6,4–8 % [2]. Мы объясняем это тем, что наше исследование, выполненное на небольшом количестве пациентов, ограничивалось одной неделей, в то время как максимальное количество случаев местной гиперемии зарегистрировано авторами на 2-й неделе после начала лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования показали снижение плотности микроциркуляторного русла ДЗН у больных начальной глаукомой на фоне закапывания тафлупроста и тафлупрост/тимолола, что можно объяснить восстановлением ауторегуляции глазного кровотока в условиях выраженного гипотензивного эффекта препаратов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Курышева Н.И. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста;
Аржуханов Д.Д. — сбор материала, статистическая обработка данных;
Тхамадокова А.М. — сбор материала, редактирование текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Takagi Y., Nakajima T., Shimazaki A., Kageyama M., Matsugi T., Matsumura Y., Gabell B.T., Kaufman P.L., Hara H. Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, a san ocular hypotensive drug. *Exp. Eye Res.* 2004;4(4):767–76. DOI: 10.1016/j.exer.2003.12.007
- Konstas A., Holló G. Preservative-free tafluprost/timolol fixed combination: a new opportunity in the treatment of glaucoma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2016;Jun;17(9):1271–83. DOI: 10.1080/14656566.2016.1182983
- Aptel F., Cuherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22:5–18. DOI: 10.5301/ejo.5000009
- Traverso C.E., Ropo A., Papadia M. Uusitalo H. A Phase II study on the duration and stability of the intraocular pressure-lowering effect and tolerability of tafluprost compared with latanoprost. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2010;26(1):97–104. DOI: 10.1089/jop.2009.0066
- Uusitalo H., Pillunat L.E., Ropo A. Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked Phase III study. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(1):12–19. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2010.01862.x
- Hommer A., Mohammed R.O., Burchert M., Kimmich F. IOP-lowering efficacy and tolerability of preservative-free tafluprost 0.0015% among patients with ocular hypertension or glaucoma. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(8):1905–13. DOI: 10.1185/03007995.2010.492030
- Pfeiffer N., Traverso C.E., Lorenz K., Saarela V., Liinamaa J., Uusitalo H., Astakhov Y., Boiko E., Ropo A. A 6-month study comparing efficacy, safety, and tolerability of the preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% versus each of its individual preservative-free components. *Adv Ther.* 2014;31:1228–46. DOI: 10.1007/s12325-014-0163-3
- Holló G., Hommer A., Antón López A., Ropo A. Efficacy, safety, and tolerability of preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015%/timolol 0.5% versus concomitant use of the ingredients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30:468–75. DOI:10.1089/jop.2013.0229
- Hoy S.M. Tafluprost/Timolol: a review in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Drugs.* 2015;75:1807–13. DOI: 10.1007/s40265-015-0476-9
- Dong Y., Watabe H., Su G., Ishikawa H., Sato N., Yoshitomi T. Relaxing effect and mechanism of tafluprost on isolated rabbit ciliary arteries. *Exp. Eye Res.* 2008;87(3):251–6. DOI: 10.1016/j.exer.2008.06.005
- Izumi N., Nagaoka T., Sato E., Mori F., Takahashi A., Sogawa K., Yoshida A. Short-term effects of topical tafluprost on retinal blood flow in cats. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008;24:521–6. DOI:10.1089/jop.2007.0065
- Kurashima H., Watabe H., Sato N., Abe S., Ishida N., Yoshitomi T. Effects of prostaglandin F(2a) analogues on endothelin-1-induced impairment of rabbit ocular blood flow: comparison among tafluprost, travoprost, and latanoprost. *Exp Eye Res.* 2010;91:853–9. DOI: 10.1016/j.exer.2010.09.004
- Tsuda S., Yokoyama Y., Chiba N., Aizawa N., Shiga Y., Yasuda M., Yokokura S., Otomo T., Fuse N., Nakazawa T. Effect of topical tafluprost on optic nerve head blood flow in patients with myopic disc type. *J Glaucoma.* 2013 Jun-Jul;22(5):398–403. DOI: 10.1097/IJG.
- Mayama C., Ishii K., Saeki T., Ota T., Tomidokoro A., Araie M. Effects of topical phenylephrine and tafluprost on optic nerve head circulation in monkeys with unilateral experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:4117–24. DOI: 10.1167/iovs.10-5218.13a
- Akaishi T., Kutrasima H., Odani-Kaeabata N., Ishida N., Nakamura M. Effects of repeated administration of tafluprost, latanoprost, and travoprost on optic nerve blood flow in conscious normal rabbits. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2010;26(2):181–86. DOI: 10.1089/jop.2009.0100
- Seo D., Ha S. Comparison of Ocular Pulse Amplitude Lowering Effects of Preservative-Free Tafluprost and Preservative-Free Dorzolamide-Timolol Fixed Combination Eyedrops. *BioMed Research International.* 2015 (2015). DOI: 10.1155/2015/435874
- Giannico A., Lima L., Shaw J., Heloisa H., Russ A., Froes T., Montiani-Ferreira F. Effects of prostaglandin analogs on blood flow velocity and resistance in the ophthalmic artery of rabbits. *Oftalmol.* 2016;79:1. São Paulo Jan./Feb. DOI: 10.5935/0004-2749.20160010
- Flammer J., Orgul S. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research.* 1998;17(2):267–89. DOI: 10.1016/s1350-9462(97)00006-2
- Tole L.A., Harris A., Hussain R.M. The role of retrobulbar and retinal circulation on optic nerve head and retinal nerve fibre layer structure in patients with open-angle glaucoma over an 18-month period. *The British journal of ophthalmology.* 2015;99:609–12. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305780
- Mokbel T.H., Ghanem A.A. Diagnostic value of color Doppler imaging and pattern visual evoked potential in primary open-angle glaucoma. *Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2011;2:127. DOI: 10.4172/2155-9570.1000127
- Kuryshva N., Parshunina O., Shatalova E. Kiseleva T.N., Lagutin M.B., Fomin A. Value of structural and hemodynamic parameters for the early detection of primary open-angle glaucoma. *Current Eye Research.* 2016;24:1–7. DOI: 10.1080/02713683.2016.1184281
- Martinez A., Sanchez M. Predictive value of colour Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmologica Scandinavica.* 2005;83:716–22. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2005.00567.x
- Jia Y., Morrison J.C., Tokayer J., Tan O., Lombardi L., Baumann B., Lu C.D., Choi W.Jh., Fujimoto J.G., and Huang D. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Optics Exp.* 2012;3:3127–37. DOI: 10.1364/boe.3.003127
- Kuryshva N.I. Macula in Glaucoma: Vascularity Evaluated by OCT Angiography. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2016;7(5):651–62. DOI: 10.17140/oj-2-107
- Kuryshva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V., Likhvantseva V.G., Fomin A.V., and Lagutin M.B. OCT Angiography and Color Doppler Imaging in Glaucoma Diagnostics. *J. Pharm. Sci. & Res.* 2017;9(5):527–36 DOI: 10.17116/oftal-201713329-37
- Лагутин М.Б. Наглядная математическая статистика. Москва: Бином, 2013. 472 p. [Lagutin M.B. Visual mathematical statistics Moscow: Binom, 2013. 472 p. (In Russ.)]
- Pechauer A.D.; Jia Y., Liu L., Gao S.S., Jiang Ch., Huang D. Optical Coherence Tomography Angiography of Peripapillary Retinal Blood Flow Response to Hyperoxia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* May 2015;(56):3287–91. DOI:10.1167/iovs.15-16655
- Rao H.L., Pradhan Z.S., Weinreb R.N., Reddy H.B., Riyazuddin M., Dasari S., Palakurthy M., Puttaiah N.K., Rao D.A., Webers C.A. Regional Comparisons of Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Primary Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2016;171:75–83. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.08.030 PMID: 27590118
- Konstas A.G., Quaranta L., Katsanos A., et al. Twenty-four hour efficacy with preservative free tafluprost compared with latanoprost in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:1510–5. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-303026
- Hollo G. Influence of large intraocular pressure reduction on peripapillary OCT vessel density in ocular hypertensive and glaucoma eyes. *J Glaucoma.* 2017;26:e7–e10. DOI: 10.1097/jig.0000000000000527

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА, кафедра офтальмологии Института повышения квалификации ФМБА
Курьшева Наталия Ивановна
доктор медицинских наук, профессор, руководитель консультативно-диагностического отдела
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА, кафедра офтальмологии Института повышения квалификации ФМБА
Аржуханов Дмитрий Данильевич
ординатор кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА, кафедра офтальмологии Института повышения квалификации ФМБА
Тхаммадова Анжелика Мухамедовна
ординатор кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Federal Institute of the Professional Development, Federal Medical and Biological Agency
Kuryshva Natalia I.
MD, professor, head of consultative and diagnostic department
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russia

Federal Institute of the Professional Development, Federal Medical and Biological Agency
Arzhukhanov Dmitry D.
resident of the department of ophthalmology
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russia

Federal Institute of the Professional Development, Federal Medical and Biological Agency
Tkhamadokova Anzhelina M.
resident of the department of ophthalmology
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russia