

# Влияние тафлупроста и тафлупрост/тимолола на толщину сетчатки в макулярной области

Н.И. Курышева — д-р мед. наук, профессор, руководитель консультативно-диагностического отдела

Е.В. Полунина — д-р мед. наук, доцент

Д.Д. Аржуханов — ординатор кафедры офтальмологии

А.М. Тхамодокова — ординатор кафедры офтальмологии

Центр офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, Институт повышения квалификации ФМБА, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 15

Аналоги простагландинов (АП) являются препаратами выбора в лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Тем не менее, обладая провоспалительными свойствами, они могут вызывать макулярный отек. Тафлупрост — первый АП, не содержащий консервантов. Эффективность и безопасность тафлупроста, а также его фиксированной комбинации (ФК) тафлупрост/тимолола продемонстрирована в ходе рандомизированных многоцентровых исследований. Однако в литературе отсутствуют данные о том, каким образом тафлупрост и его ФК могут влиять на толщину макулы. **Цель** — оценить влияние тафлупроста и тафлупрост/тимолола на толщину сетчатки в макулярной области у больных ПОУГ. **Материал и методы.** Толщина сетчатки (ТС) измерена в динамике с интервалом в неделю у 36 больных (36 глаз) с впервые выявленной начальной стадией ПОУГ, из них в 12 случаях был назначен тафлупрост, в 12 — его ФК (тафлупрост/тимолол), 12 глаз составили контрольную группу (не назначались никакие препараты). Измерения проводились в макулярной области методом спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ) с функцией *AngioVue* ОКТ-ангиографии (*SD-OCT, RVue xR Avanti*). Методом сравнения парных повторных наблюдений путем анализа медианы приростов оценивали изменение внутриглазного давления (ВГД) и ТС от внутренней пограничной мембраны до внутреннего плексиформного слоя (внутренняя сетчатка) и до пигментного эпителия суммарно в фовеа и парафовеа и по секторам. **Результаты.** На тафлупросте отмечено снижение ВГД на 19,4 %, а на тафлупрост/тимололе — на 43 % от исходного. У пациентов, получавших тафлупрост, замечено увеличение ТС в парафовеа (медиана прироста — 2 мкм,  $p = 0,035$ ), а на тафлупрост/тимололе — во внутренних слоях парафовеа (медиана прироста — 3 мкм,  $p = 0,031$ ) и в нижней ее половине (медиана прироста — 2,5 мкм,  $p = 0,023$ ). Эти изменения наблюдались у 10 пациентов из 12 в каждой группе больных, применявших тафлупрост или его ФК. У пациентов, которым лечение не назначалось, ТС оставалась неизменной. Острота зрения не менялась ни в одной группе больных. **Заключение.** У больных ПОУГ уже через неделю после начала лечения тафлупростом или его ФК происходит утолщение как внутренних слоев, так и всей макулярной сетчатки, не проявляющееся клинически. Это следует учитывать у пациентов, имеющих склонность к развитию макулярного отека.

**Ключевые слова:** толщина сетчатки, первичная открытоугольная глаукома, оптическая когерентная томография, аналоги простагландинов.

**Для цитирования:** Курышева Н.И., Полунина Е.В., Аржуханов Д.Д., Тхамодокова А.М. Влияние тафлупроста и тафлупрост/тимолола на толщину сетчатки в макулярной области. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (1): 18-24. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-18-24

Аналоги простагландинов (АП) являются препаратами первого выбора в лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Это обусловлено

их выраженным гипотензивным эффектом, малым количеством побочных действий и удобным режимом закапывания, что повышает качество жизни больных.

Вместе с тем АП при их закапывании в глаз усиливают секрецию простагландина PGE-2 с последующей активацией фосфолипазы II и высвобождением арахидоновой кислоты. Последняя увеличивает выработку эйкозаноидов, которые являются мощным провоспалительным агентом для тканей глаза, увеличивая проницаемость гематофтальмического барьера (ГОБ) [1]. Несостоятельность данного барьера рассматривается как главная причина макулярного отека на фоне лечения АП. В целом данные литературы свидетельствуют о том, что риск воспалительных осложнений при использовании АП минимален и ограничивается определенной категорией больных (при наличии в анамнезе макулярного отека, увеита, ретинальных окклюзий, эпиретинальных мембран, сахарного диабета, афакии/артифакии) [2, 3]. Особенно повышен этот риск в афакичных/артифакичных глазах и в случаях разрыва задней капсулы хрусталика [4]. Возможность развития воспалительной реакции в факичных глазах отмечена в единичных исследованиях [5, 6].

Тафлупрост — первый АП, не содержащий консервантов. Являясь фторированным АП F2 $\alpha$ , или эфиром тафлупростовой кислоты, препарат обладает выраженными свойствами селективного агониста FP-рецепторов человека, превосходящими таковые у других АП, в частности у латанопроста [7]. Фиксированная комбинация (ФК) тафлупроста с тимололом — тафлупрост/тимолол — содержит 15 мг/мл тафлупроста и 5 мг/мл тимолола малеата [8]. Перспективность применения ФК АП с тимололом с целью более выраженного снижения ВГД неоднократно обсуждалась в литературе [8, 9].

Эффективность и безопасность тафлупроста, а также его ФК, были продемонстрированы в ходе рандомизированных многоцентровых исследований [10–17]. Однако влияние указанных препаратов на толщину макулярной сетчатки ранее не исследовалось.

**ЦЕЛЬ** работы — оценить влияние тафлупроста и тафлупрост/тимолола на толщину сетчатки в макулярной области у больных ПОУГ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 36 больных (36 глаз) с впервые выявленной начальной стадией ПОУГ, из них в 12 случаях был назначен тафлупрост, в 12 — его фиксированная комбинация (тафлупрост/тимолол), 12 глаз составили контрольную группу (не назначались никакие препараты).

Глаукому диагностировали на основании характерных изменений в диске зрительного нерва (ДЗН), выявляемых при офтальмоскопии: патологическое отклонение от нормы пропорций невральное ободка, глаукомная экскавация диска зрительного нерва (ЭДЗН), перипапиллярная атрофия, клиновидные дефекты в слое нервных волокон сетчатки, примыкающие к краю ДЗН, геморрагии по краю ДЗН. Диагноз «глаукома» по данным офтальмоскопии был

подтвержден двумя независимыми глаукомными специалистами. Результаты стандартной автоматизированной периметрии, выполняемой на периметре Humphrey (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), были снижены: имелись дефекты в виде аркуатных скотом, назальной ступеньки и темпорального клина. Периметрический индекс MD находился за пределами — 1,5 MD.

В качестве критериев включения учитывали наличие эмметропической рефракции и открытого угла передней камеры (УПК), что подтверждалось в результате оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего отрезка глаза (Visante OCT, Zeiss), при этом допустимым был УПК не меньше 30°.

Критериями исключения являлись: системное применение бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов, а также наличие у больных сопутствующей офтальмопатологии (кроме начальной катаракты); наличие хронических аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, острых нарушений кровообращения в анамнезе и любых сопутствующих заболеваний, требующих применения стероидных препаратов. В анализ были включены только пациенты, ранее не подвергавшиеся хирургическим операциям на глазах.

Офтальмологическое обследование включало визометрию, тонометрию на анализаторе биомеханических свойств глаза (Ocular Response Analyzer, ORA, Reichert Ophthalmic Instruments Inc., Depew, NY), биомикроскопию, гониоскопию, измерение УПК (Visante OCT), пахиметрию (SP-100, Tomey, GmbH), статическую автоматизированную периметрию (САП, Humphrey, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), оптическую когерентную томографию (ОКТ RTVue-100, Optovue, Inc., Fremont, CA) в области макулы и ДЗН. Оценивали толщину слоя нервных волокон сетчатки (СНВС, RNFL) по секторам, а также измеряли толщину комплекса ганглиозных клеток сетчатки (КГКС, GCC) и его характеристики: объем фокальных (FLV) и глобальных (GLV) потерь, как описано нами ранее [18].

Толщина сетчатки измерена в макулярной области: от внутренней пограничной мембраны (ВПМ) до пигментного эпителия (ПЭ) суммарно в фовеа и парафовеа и по секторам: в верхнем, нижнем, темпоральном, назальном.

Глазное перфузионное давление (ПД) рассчитывали с учетом систолического и диастолического артериального давления (АД) по формуле:

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

*Дизайн исследования.* Исследование одобрено Комитетом по этике (Institutional Review Board) Федерального медико-биологического агентства России, проводилось в соответствии с Good Clinical Practice и положениями Хельсинкского соглашения.

Все пациенты проходили полный комплекс офтальмологических обследований, а также

измерение АД, предшествующее ОКТ-ангиографии. Далее пациентам назначался тафлупрост или его ФК по 1 капле на ночь ежедневно. Повторное обследование проводилось 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 [19]. Применялся точный односторонний критерий знаков. Показатели со значением  $p < 0,05$  считались изменившимися статистически значимо.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные клинические характеристики обследованных пациентов представлены в таблице 1.

Пациенты, которым было назначено лечение тафлупростом или его ФК, не предъявляли жалоб на непереносимость препаратов ни в одном случае. Мы также не отметили ни одного случая гиперемии или других признаков воспалительной реакции.

В обеих группах больных глаукомой, получавших лечение, было зарегистрировано достоверное по сравнению с исходным снижение офтальмотонуса: на 19,4 % на тафлупросте и на 43 % — на его ФК, что сопровождалось повышением роговичного гистерезиса (табл. 2).

Глазное перфузионное давление повысилось на 8,7 и 30,1 % на тафлупросте и его ФК соответственно. У пациентов, не получавших лечения, ВГД и перфузионное давление глаза не менялись.

В таблице 3 приведены данные о толщине сетчатки в трех группах больных, согласно которым у пациентов, получавших тафлупрост, замечено увеличение толщины всей сетчатки в макулярной зоне спустя неделю, а у больных, лечившихся тафлупрост/тимололом, — во внутренних слоях сетчатки. Эти изменения наблюдались у 10 пациентов из 12 в каждой группе больных, применявших тафлупрост или его ФК. У пациентов, которым лечение не назначалось, толщина сетчатки оставалась неизменной.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящей работы показали увеличение толщины макулярной сетчатки от внутренней пограничной мембраны до пигментного эпителия на фоне закапывания тафлупроста. Использование его ФК привело к достоверному увеличению внутренних слоев сетчатки (от внутренней пограничной

**Таблица 1.** Исходные клинические характеристики пациентов  
**Table 1.** Patient's characteristics at baseline, M ( $\delta$ )

Показатели Parameters	Группа тафлупрост Tafluprost group	Группа тафлупрост/тимолол Tafluprost/timolol group	Группа без лечения Untreated group
Возраст, годы Age, years	64,7 (7,2)	60,5 (7,6)	62,6 (5,7)
Систол. АД, мм рт. ст. BP systolic, mm Hg	125,0 (5,0)	126,7 (5,4)	129,2 (12,6)
Диаст. АД, мм рт. ст. BP diastolic, mm Hg	80,0 (3,2)	81,8 (4,1)	83,15 (8,2)
ВГДрк, 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 Central corneal thickness, $\mu$ 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, $\mu$ m	92,9 (8,1)	93,5 (9,3)	94,3 (15,3)
Avg. GCC, $\mu$ 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.** ПЗО — передне-задняя ось глаза, MD — среднее отклонение, PSD — паттерн стандартное отклонение, Avg. RNFL — средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки, Avg. GCC — средняя толщина слоя ганглиозных клеток, FLV — объем фокальных потерь GCC, GLV — объем глобальных потерь GCC.

**Note.** BP — blood pressure, MOPP — mean ocular perfusion pressure, MD — mean Deviation, PSD — Pattern Standard Deviation, Avg. RNFL — Average Retinal Nerve Fiber Layer, Avg. GCC — Average Ganglion Cells Complex, FLV — Focal Loss Volume GCC, GLV — Global Loss Volume.

**Таблица 2.** Значения офтальмотонуса, корнеального гистерезиса и перфузионного давления в трех группах больных глаукомой и их изменение на фоне тафлупроста и тафлупрост/тимолола

**Table 2.** Values of intraocular pressure, corneal hysteresis and perfusion pressure in three groups of glaucoma patients and their change in the setting of tafluprost and tafluprost/timolol, M ( $\delta$ )

Параметры Parameters	Тафлупрост Tafluprost group				Тафлупрост/тимолол Tafluprost/timolol group				Без лечения Untreated group			
	до base- line	после at the end	медианы приростов incremental median	p*	до base- line	после at the end	медианы приростов incremental median	p**	до base- line	после at the end	медианы приростов incremental median	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
Корнеальный ги- стерезис, мм рт. ст. Corneal 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
P перф., мм рт. ст. MOPP, 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 тафлупрост/тимололом; p\* — достоверность медианы прироста на тафлупросте, p\*\* — тафлупрост/тимололе, p\*\*\* — в группе 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 fixed combination (FC), p\*\*\* — in the control group (without treatment). MOPP — mean ocular perfusion pressure.

**Таблица 3.** Толщина сетчатки в макуле у больных глаукомой и ее изменение на фоне лечения тафлупростом и тафлупрост/тимололом

Толщина сетчатки, мкм Retinal thickness (RT), $\mu$ m		Тафлупрост Tafluprost group			Тафлупрост/тимолол Tafluprost/timolol group			Без лечения Untreated group		
		RT	медиана приростов incremental median	p*	RT	медиана приростов incremental median	p*	RT	медиана приростов incremental median	p*
ILM- IPL	Parafovea	106,5 (15,9)	-1	0,254	119,6 (13,2)	1	0,031	116,4 (23,1)	0	0,500
	Superiorhemi	105,6 (19,0)	-1	0,227	120,4 (13,0)	3	0,25	116,1 (22,5)	0	0,500
	Inferiorhemi	106,9 (13,9)	-2	0,227	119,1 (13,9)	2,5	0,023	117,0 (23,7)	1	0,773
ILM- RPE	Fovea	257,5 (25,4)	1	0,500	256,9 (25,5)	-1,5	0,227	265,1 (24,0)	0	0,500
	Parafovea	303,0 (18,8)	2	0,035	319,1 (18,0)	1	0,500	318,3 (28,2)	2	0,938
	Temporal	292,4 (18,5)	1	0,746	307,4 (16,9)	1	0,773	306,9 (26,8)	2	0,938
	Superior	304,6 (20,4)	2	0,035	325,5 (19,5)	1,5	0,773	322,5 (30,5)	3	0,938
	Nasal	312,2 (21,6)	2	0,910	324,9 (19,8)	0,5	0,500	326,9 (29,1)	-1	0,500
	Inferior	302,9 (18,1)	2	0,035	317,9 (17,8)	1	0,773	317,0 (27,1)	2	0,938

**Примечание.** ILM-IPL — толщина сетчатки от внутренней пограничной мембраны до внутреннего плексиформного слоя, ILM-RPE — от внутренней пограничной мембраны до пигментного эпителия сетчатки. Медиана приростов означает изменение показателя на фоне лечения тафлупростом или тафлупрост/тимололом; p\* — достоверность медианы прироста на тафлупросте.

**Note.** ILM-IPL — the retinal thickness from the internal limiting membrane (ILM) to the inner plexiform layer (IPL); ILM-RPE — the retinal thickness from the internal limiting membrane (ILM) to the retinal pigment epithelium (RPE); p\* — reliability of the incremental median with tafluprost. An incremental median means the change of the value in the setting of treatment with tafluprost or tafluprost/timolol FC.

мембраны до внутреннего плексиформного слоя), что было отмечено в парафовеальной области в целом и в нижней гемисфере макулы.

Возможность развития макулярного отека на фоне лечения АП неоднократно рассматривалась в литературе. Наиболее часто она реализуется при

афакии/артифакии. Одним из первых это описал R. Аууала в 1998 г. [4]. Позднее другие авторы сообщили о развитии макулярного отека после факэмульсификации катаракты (ФЭК) у больных глаукомой, получавших латанопрост до операции, в то время как у больных глаукомой, которым пре-



парат был отменен, макулярный отек не развился ни в одном случае [20]. Впрочем, эти данные были опровергнуты впоследствии. Так, S. Moghimi и соавт. [21] не отметили увеличения толщины сетчатки в макуле ни у одного из больных глаукомой, которые продолжали применять латанопрост в течение двух месяцев после ФЭК. Вместе с тем многие авторы отмечают увеличение внутренних слоев сетчатки в макуле через неделю после неосложненной ФЭК, связывая это с послеоперационным воспалением, причем снижение отека наступает спустя 3 мес после операции [22]. Авторы не отметили различия между больными глаукомой и без таковой за исключением нижнего и нижневисочного секторов макулярной области: у больных глаукомой в этих отделах увеличения толщины сетчатки не происходило, в отличие от пациентов без глаукомы. Различие между группами больных в толщине сетчатки в нижнем и нижневисочном отделах они объяснили изначальным истончением указанных квадрантов при глаукоме. Было высказано предположение, что более поврежденная (истонченная) сетчатка оказывается более восприимчивой к нарушению гематоофтальмического барьера в ответ на операцию.

К аналогичному выводу пришли M. Sacchi и соавт. [23], отметив обратную зависимость между толщиной ГСС до операции и его утолщением после ФЭК у детей. Y. Nakatani и соавт. [24] обнаружили достоверное различие между больными глаукомой и не страдающими ею в толщине ГКС после ФЭК: при глаукоме было замечено достоверное утолщение ГКС (на 5 мкм в сравнении с 1,4 мкм у пациентов, не страдающих глаукомой).

Следует, однако, подчеркнуть, что в результате метаанализа, проведенного недавно D. Herndstadt, D. Nussain [25] (проанализировано 412 публикаций на данную тему и отобрано 13 из них с наиболее качественным статистическим анализом), авторы заключили, что АП не повышают риск макулярного отека после ФЭК, в связи с чем эти препараты могут назначаться больным глаукомой при ФЭК при отсутствии у них других противопоказаний.

Таким образом, очевидно, что дискуссия по этой проблеме сводится главным образом к случаям афакии/артифакии. Что касается факичных глаз, то в литературе имеются единичные наблюдения о том, что АП способны вызывать слабовыраженное воспаление с увеличением толщины внутренних слоев сетчатки, более выраженное, чем при лечении другими антиглаукомными препаратами. Так, согласно данным F. Selen и соавт. [6], усиление воспалительной реакции со стороны передней камеры, достоверное по сравнению с исходным, было определено лишь спустя год на фоне лечения латанопростом и через 3 мес — на фоне биматопроста. Достоверное увеличение толщины макулярной сетчатки авторы отмечали только через полгода у больных, получавших латанопрост и спустя год — при лечении биматопростом.

При этом у пациентов, лечившихся бета-блокаторами, данных явлений не наблюдалось. Вместе с тем в литературе описаны единичные случаи развития увеита уже на первой неделе лечения биматопростом, причем отмена препарата приводила к спонтанному излечению в ближайшие две недели [26].

Эти данные литературы ассоциируются с нашими наблюдениями. Мы полагаем, что увеличение толщины макулярной сетчатки могло быть результатом слабой воспалительной реакции, особенно со стороны нижних отделов макулярной сетчатки, которая считается «максимально уязвимой при глаукоме». Однако это предположение нуждается в проверке на большем количестве больных.

Вместе с тем многие авторы опровергают возможность воспалительной реакции и макулярного отека на фоне лечения АП [27–30]. Некоторые связывают усиление воспалительной реакции на фоне лечения с наличием бензалкония хлорида (БХ) [31]. С другой стороны, было замечено, что воспаление и увеличение толщины сетчатки в макуле были более выраженными на фоне лечения биматопростом, нежели латанопростом, хотя концентрация БХ более высока в последнем: Timoptic 0,5 % содержит 0,1 мг/мл БХ; Xalatan 0,005 % — 0,2 мг/мл БХ; Lumigan 0,03 % — 0,05 мг/мл БХ [6]. В настоящей работе мы исследовали АП, не содержащие консервантов, и заметили достоверное увеличение толщины сетчатки уже спустя неделю после начала лечения. Подобно другим авторам [6], мы не обнаружили клинических признаков побочных эффектов лечения, включая сохраненную остроту зрения. Возможно, использование более чувствительных тестов, например паттерн-электроретинографии, позволило бы зафиксировать клинически значимые изменения.

Полученные нами данные имеют практическое значение. Если применение АП сопровождается нарушением гематоретинального барьера и увеличением толщины макулярной сетчатки, особенно ее внутренних слоев, то это следует учитывать при оценке динамики глаукомной оптиконейропатии (ГОН) методом ОКТ у больных, находящихся на лечении АП [6]. Действительно, оценка толщины внутренних слоев сетчатки в макуле, в частности ее ганглиозного слоя, рассматривается как ведущий метод оценки структурных изменений при ГОН [32, 33]. Можно предположить, что у больных, применяющих АП, этот вид обследования может оказаться недостаточно надежным. Однако данное предположение нуждается в проверке на большем количестве больных глаукомой, наблюдаемых в динамике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящее исследование показало, что у больных глаукомой уже через неделю после начала лечения тафлупростом или его фиксированной комбинацией происходит утолщение как внутренних слоев, так и всей макулярной сетчатки,

не проявляющееся клинически. Это следует учитывать у пациентов, имеющих склонность к развитию макулярногo отека.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

### Литература/References

1. *Yousufzai S. Y., Ye Z., Abdel-Latif A.A.* Prostaglandin F2 alpha and its analogs induce release of endogenous prostaglandins in iris and ciliary muscles isolated from cat and other mammalian species. *Exp. Eye Res.* 1996; 63: 305–10.
2. *Alm A., Grierson I., Shields M.B.* Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv. Ophthalmol.* 2008; 53 Suppl 1: S93–S105. doi.org/10.1016/j.survophthal.2008.08.004
3. *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; 106: 1024–9. doi.org/10.1016/s0161-6420(99)00528-x
4. *Ayyala 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; 126: 602–4. doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00127-5
5. *Ziai N., Dolan J.W., Kacere R.D., Brubaker R.F.* The effects on aqueous dynamics of PhXA41, a new prostaglandin F2 alpha analogue, after topical application in normal and ocular hypertensive human eyes. *Arch. Ophthalmol.* 1993; 111: 1351–8. doi.org/10.1001/archophth.1993.01090100059027
6. *Selen F., Tekeli O., Yanik Ö.* Assessment of the anterior chamber flare and macular thickness in patients treated with topical antiglaucomatous drugs *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* April 2017, 33 (3): 170–5. https://doi.org/10.1089/jop.2016.0128
7. *Takagi Y., Nakajima T., Shimazaki A., et al.* Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, a san ocular hypotensive drug. *Exp. Eye Res.* 2004; 74 (4): 767–76. doi.org/10.1016/j.exer.2003.12.007
8. *Aptel F., Chucherat 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.org/10.5301/ejo.5000009
9. *Quaranta L., Biagioli E., Riva I., et al.* Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Ocul. Pharmacol. Ther.* 2013; 29: 382–9. doi.org/10.1089/jop.2012.0186
10. *Traverso C.E., Ropo A., Papadia M., et al.* 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.org/10.1089/jop.2009.0066
11. *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): 12–9. doi.org/10.1111/j.1755-3768.2010.01862.x
12. *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.org/10.1185/03007995.2010.492030
13. *Pfeiffer N., Traverso C.E., Lorenz K., et al.* 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.org/10.1007/s12325-014-0163-3
14. *Holló G., Hommer A., Antón López A., et al.* 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.org/10.1089/jop.2013.0229
15. *Hoy S.M.* Tafluprost/Timolol: a review in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Drugs* 2015; 75:1807-13. doi.org/10.1007/s40265-015-0476-9
16. *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.org/10.1136/bjophthalmol-2012-303026
17. *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
18. *Kuryshcheva N.I.* Macula in Glaucoma: Vascularity evaluated by OCT Angiography. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2016; 7 (5): 651–62.
19. *Лагутин М.Б.* Наглядная математическая статистика. Москва: Бином; 2013. *Lagutin M.B.* Visual mathematical statistics. Moscow: Binom; 2013 (in Russian).
20. *Yeh P., Ramanathan S.* Latanoprost and clinically significant cystoid macular edema after uneventful phacoemulsification with intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg.* 2002 Oct; 28 (10): 1814–8. doi.org/10.1016/s0886-3350(02)01334-2
21. *Moghim S., Zandian M., Latifi G., Amini H., et al.* Topical latanoprost does not cause macular thickening after uncomplicated cataract surgery. *J. Ophthalmic. Vis. Res.* 2012 Oct; 7 (4): 289–94. doi.org/10.3928/15428877-20100215-91
22. *Roch C., Park C., Kim M.* Changes of the macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness after cataract surgery in glaucoma patients. *J. Ophthalmology.* 2016; 2016: 9785939. doi: 10.1155/2016/9785939
23. *Sacchi M., Serafino M., Trivedi R.H., et al.* Spectral-domain optical coherence tomography measurements of central foveal thickness before and after cataract surgery in children. *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* 2015; 41 (2): 382–6. doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.05.047
24. *Nakatani Y., Higashide T., Ohkubo S., Takeda H., Sugiyama K.* Effect of cataract and its removal on ganglion cell complex thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measurements by fourier-domain optical coherence tomography. *Journal of Glaucoma.* 2013; 22 (6): 447–55. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182894a16
25. *Hernstadt D., Husain D.* Effect of prostaglandin analogue use on the development of cystoid macular edema after phacoemulsification using STROBE statement methodology. *J Cataract Refract Surg.* 2017 Apr; 43 (4): 564–9. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.03.005
26. *Parentin F.* Granulomatous anterior uveitis associated with bimatoprost: a case report. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2003; 11:67–71. doi.org/10.1076/ocii.11.1.67.15580
27. *Lima M.C., Paranhos Jr.A., Salim S., et al.* Visually significant cystoid macular edema in pseudo-phakic and aphakic patients with glaucoma receiving latanoprost. *J. Glaucoma.* 2000; 9: 317–21. doi.org/10.1097/00061198-200008000-00006
28. *Linden C., Nuija E., Alm A.* Effects on IOP restoration and blood-aqueous barrier after long-term treatment with latanoprost in open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br. J. Ophthalmol.* 1997; 81: 370–2. doi.org/10.1136/bjo.81.5.370
29. *Martin E., Martinez-de-la-Casa J.M., Garcia-Feijoo J., et al.* A 6-month assessment of bimatoprost 0,03 % vs timolol maleate 0,5 %: hypotensive efficacy, macular thickness and flare in ocular-hypertensive and glaucoma patients. *Eye (Lond).* 2007. 21: 164–8. doi.org/10.1038/sj.eye.6702149
30. *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; 10:233–6. doi.org/10.1097/00061198-200106000-00016
31. *Stevens A.M., Kestelyn P.A., De Bacquer D., Kestelyn P.G.* Benzalkonium chloride induces anterior chamber inflammation in previously untreated patients with ocular hypertension as measured by flare meter: a randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90: e221–e224. doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02338.x

32. Nakatani Y., Higashide T., Ohkubo S., et al. Evaluation of macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness for detection of early glaucoma using spectral domain optical coherence tomography. *Glaucoma*. 2011; 20: 252–9. doi.org/10.1097/ijg.0b013e3181e079ed
33. Huang J.Y., Pekmezci M., Mesiwala N., Kao A., Lin S. Diagnostic power of optic disc morphology, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness, and macular inner retinal layer thickness in glaucoma diagnosis with Fourier-domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2011; 20: 87–95. doi.org/10.1097/ijg.0b013e3181d787b6

Поступила: 13.09.2017

## Impact of tafluprost and tafluprost/timolol on the thickness of the retina in the macular area

N.I. Kuryshcheva — Dr. Med. Sci., Professor, head of consultative and diagnostic department

E.V. Polunina — Dr. Med. Sci., assistant professor

D.D. Arzhukhanov — resident of the department of ophthalmology

A.M. Tkhamadokova — resident of the department of ophthalmology

A.I. Burnazyan Ophthalmological Center, Ophthalmological Department of the Institute of Improvement of Professional Skills, 15, Gamalei St., Moscow, 123098, Russia  
e-natalia@list.ru

**Prostaglandin analogues (PAs)** are the drugs of choice in the treatment of primary open-angle glaucoma (POAG). However, they have pro-inflammatory properties and may cause macular edema. Tafluprost is the first PA to be free of preservatives. The efficacy and safety of tafluprost, as well as that of tafluprost/timolol fixed combination (FC), was demonstrated in randomized multicenter trials. However, there are no literary data concerning the effect of tafluprost and its FC on the thickness of the macula. **Purpose.** To assess the effect of tafluprost and tafluprost/timolol on the retinal thickness in the macular area in patients with POAG. **Material and methods.** The retinal thickness (RT) was measured with an interval of a week in 36 patients (36 eyes) with a newly diagnosed initial stage of POAG, 12 of whom were prescribed tafluprost, 12 patients received tafluprost/timolol FC, and 12 eyes represented the control group (no drugs were prescribed). The measurements were performed in the macular area using a spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) by means of the RtVue xR Avanti with the AngioVue OCT angiography function. The change in the intraocular pressure (IOP) and RT from the inner limiting membrane (ILM) to the inner plexiform layer (inner retina) and to the pigment epithelium (PE) in fovea and parafovea in total and by sectors were estimated by comparing paired repeated observations using the median growth analysis. **Results.** In the tafluprost group, a 19.4 % IOP decrease was revealed and in the tafluprost/timolol group the decrease achieved 43 % with respect to the reference level. In patients receiving tafluprost, an increase in the RT in parafovea was noted: median growth  $2 \mu\text{m}$  ( $p = 0.035$ ); and in patients receiving tafluprost/timolol — in the inner layers of parafovea: median growth  $3 \mu\text{m}$  ( $p = 0.031$ ), and its inferior half: median growth  $2.5 \mu\text{m}$  ( $p = 0.023$ ). These changes were obtained in 10 patients out of 12 in each treated group. In untreated patients, the RT remained unchanged. The visual acuity did not change in any group of patients. **Conclusions.** In patients with glaucoma, a thickening of both the inner layers and the entire macular retina occurred within a week after treating with tafluprost or its FC, leaving no clinical manifestation. This fact should be taken into account in patients likely to develop macular edema.

**Keywords:** macula thickness, primary open-angle glaucoma, SD-OCT, prostaglandin analogs

**For citation:** Kuryshcheva N.I., Polunina E.V., Arzhukhanov D.D., Tkhamadokova A.M. Impact of tafluprost and tafluprost/timolol on the thickness of the retina in the macular area. *Russian ophthalmological journal*. 2019; 12 (1): 18–24 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-18-24

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

**Financial disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**Для контактов:** Наталия Ивановна Курышева  
E-mail: e-natalia@list.ru