

ТУЛЬЦЕВА С. Н., ТИТАРЕНКО А. И., НЕЧИПОРЕНКО П. А.

Окклюзия центральной вены сетчатки на фоне приема силденафила цитрата

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8
e-mail: Tultceva@yandex.ru*

Реферат

Приводится описание редкого возможного осложнения приема силденафила цитрата – окклюзии центральной вены сетчатки. Обсуждается влияние силденафила цитрата на регионарную и системную гемодинамику, а также роль predisposing факторов (гипертоническая болезнь, гипергомоцистеинемия) и провоцирующих, проявляющихся в виде физической нагрузки, посещения сауны и двойной дозы регулятора потенции. Результатом воздействия провоцирующих факторов явилось резкое снижение регионарного перфузионного давления с развитием окклюзии центральной вены сетчатки.

Ключевые слова: окклюзия центральной вены сетчатки, силденафил цитрат, гипергомоцистеинемия, недостаточность цилио-ретикулярной артерии

Введение

Силденафил цитрат – препарат, широко используемый для коррекции и лечения эректильной дисфункции. Являясь селективным ингибитором цГМФ-специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5), он потенцирует вазорелаксирующий эффект оксида азота. Наряду с этим, силденафил цитрат обладает слабым аффинитетом к ФДЭ6 (в 10 раз меньшим по сравнению с ФДЭ5), обнаруживаемым в наружных сегментах фоторецепторных клеток сетчатки [4]. Именно с угнетением ФДЭ6 связываются зарегистрированные со стороны органа зрения побочные эффекты, возможные при приеме силденафила цитрата. К числу последних относятся возникающие в 0,1–11 % случаев нарушения цветовосприятия на синий и зеленые цвета, изменения электроретинограммы и фотофобия [9]. Они носят обратимый и дозозависимый характер и ассоциированы с пиком концентрации препарата в плазме крови. Кроме того, к 2006 г. за годы с момента регистрации препарата зарегистрировано 43 случая развития неартериитной формы передней ишемической нейрооптикопатии (НАПИИ), 1 – окклюзии центральной артерии и 2 – вены сетчатки [4, 8, 15–17, 19]. Имеются наблюдения развития ретинальных геморрагий. Обсуждаемые изменения возникают в течение 36 ч от момента приема препарата. В русскоязычной литературе такого рода наблюдения отсутствуют, а уникальность возникновения НАПИИ с последующим развитием окклюзии центральной вены сетчатки (ОЦВС) в сочетании с нарушением системы гемостаза на фоне приема силденафила цитрата послужила поводом для описания приводимого клинического наблюдения.

Клинический случай

Пациент К., 48 лет, обратился на 2-е сутки от начала заболевания с жалобами на темное пятно перед глазом. Расстройство зрения связывает с физической нагрузкой и посещением сауны. После нее, как было установлено при подробном опросе, имел место прием двойной дозы регулятора потенции (силденафил цитрат 100 мг) и половой акт. В анамнезе у пациента – тромбоз вен нижних конечностей, гипертоническая болезнь III ст. и ожирение II ст.

При объективном осмотре: острота зрения 1,0; ВГД 17 мм рт. ст. При периметрии – абсолютная парацентральная скотома. При офтальмоскопии выявлены расширенные и извитые вены сетчатки, интравитреальные геморрагии вокруг диска зрительного нерва (ДЗН), отек последнего и перипапиллярной сетчатки, округлые разнокалиберные геморрагии в небольшом количестве (рисунок, а). При флюоресцентной ангиографии (ФАГ) отмечается экранирование геморрагиями заполнения сосудов в зоне диска зрительного нерва, равномерное незамедленное заполнение красителем вен и отсутствие патологической экстравазации красителя (рисунок, б). Данное состояние было расценено как НАПИИ.

Общее обследование выявило повышение уровня гомоцистеина до 62 мкмоль/л и холестерина до 8,2 ммоль/л; артериальное давление колебалось от 160/90 до 115/80 мм рт. ст.; данные коагулограммы, внутрисосудистой активации тромбоцитов, глюкозы крови находились в пределах референсных значений. Пациенту был проведен курс консервативного лечения, включающий, кроме стандартной терапии, ви-

тамины группы В, фолиевую кислоту, антиагреганты и эндотелиопротекторы с положительным эффектом.

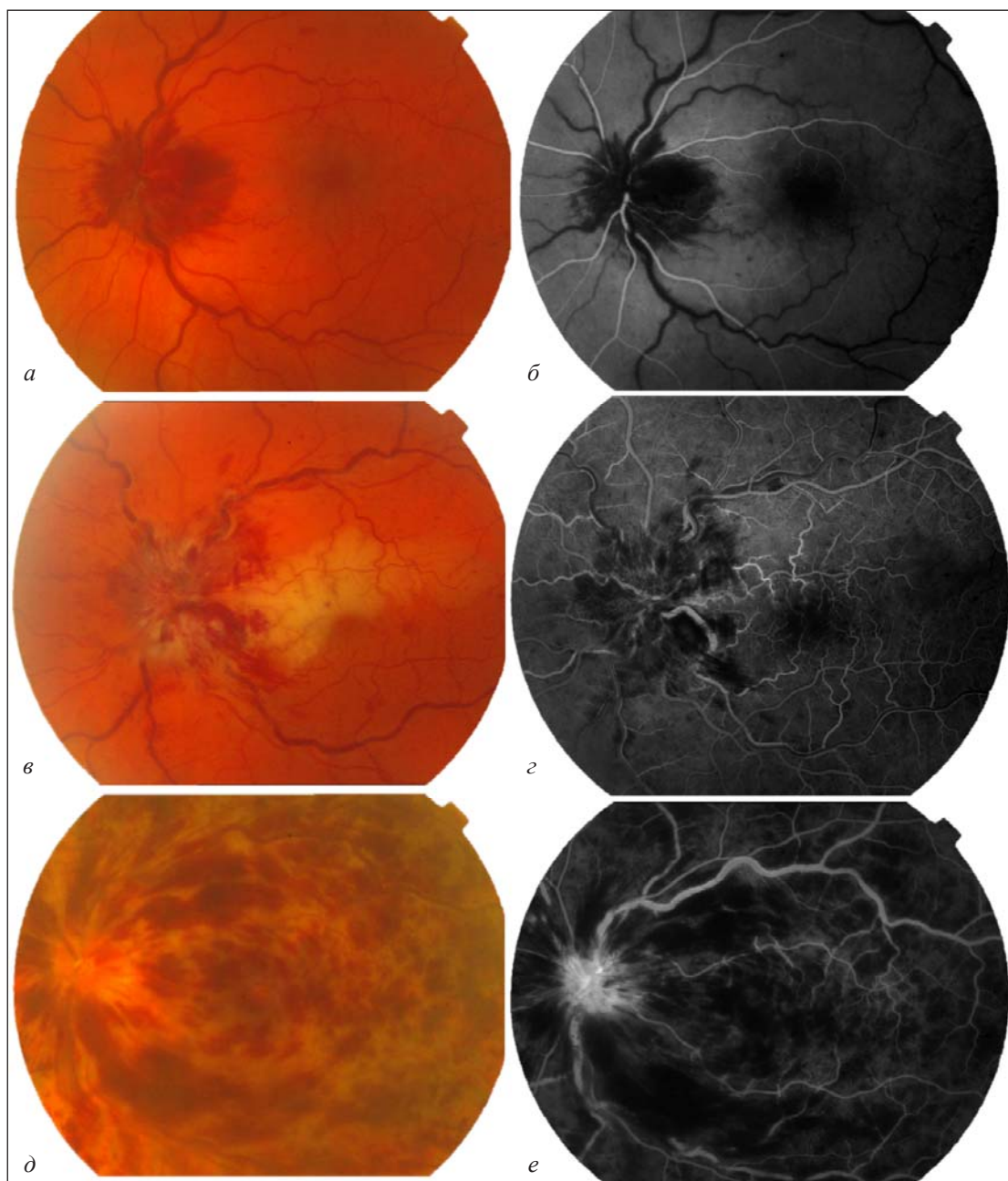
На 21-е сутки заболевания на фоне явлений НАПИИН отмечается офтальмоскопическая картина, свидетельствующая о наличии выраженного венозного застоя. Последнее характеризовалось возникновением патологической извитости вен, увеличением количества и калибра геморрагий, появлением ишемического отека сетчатки в виде сектора, тянущегося от ДЗН к макулярной области без ее захвата (рисунок, в). При ФАГ наблюдалось затруднение венозного оттока и частичное прокрашивание венозной стенки верхне-височной ветви ЦВС при сохранной капиллярной перфузии (рисунок, г). На основании полученных данных была диагностирована неише-

мическая окклюзия ЦВС с недостаточностью цилиоретинальной артерии, что потребовало повторного проведения курса консервативной терапии.

На 40-е сутки заболевания отмечено снижение зрения до 0,03 и появление абсолютной центральной скотомы. Офтальмоскопическая картина была характерной для неишемической окклюзии ЦВС, подтвержденной данными ФАГ (рисунок, д, е). Пациенту был проведен повторный курс терапии, включавший в себя гемодилюцию и местное использование кортикостероидов пролонгированного действия и бета-блокаторы в виде глазных капель.

Заключение

ОВС – острое сосудистое заболевание, наиболее характерное для лиц пожилого возраста. К пред-



Цветная фотография и данные ФАГ. Неартериитная форма ПИН (2-е сутки заболевания) (а, б); цветная фотография и данные ФАГ. Неишемическая окклюзия ЦВС с недостаточностью цилиоретинальной артерии (21-е сутки заболевания). Виден отек сетчатки в бассейне цилиоретинальной артерии, при этом ФАГ показывает проходимость сосуда (в, г); цветная фотография и данные ФАГ. Неишемическая окклюзия ЦВС (40-е сутки заболевания) (д, е)

располагающим факторам относят артериальную гипертензию, сахарный диабет, атеросклероз, глаукому и др. [12, 19]. В 23 % случаев дебют ОВС регистрируют у лиц молодого и среднего возраста. Основной причиной заболевания при этом чаще всего является сочетание приобретенных и наследственных факторов, в том числе генетически-детерминированные тромбофилии и гемодинамические нарушения [1–3]. В описанном клиническом наблюдении выявлена сосудистая тромбофилия, ассоциированная с длительным повышением артериального давления, гиперхолестеринемией и выраженной гипергомоцистеинемией. Актуальны и значимость развития и степень гиперadrenergического статуса пациента. Для всех этих состояний свойственна дисфункция эндотелия с нарушением соотношения вырабатываемых эндотелием тромбогенных и атромбогенных факторов и повреждением механизмов ауторегуляции глазного кровотока.

Силденафил цитрат обладает незначительным системным гипотензивным эффектом (на 8–10 мм рт. ст.). Его прием сопровождается периферической артериовенозной дилатацией. Влияние ингибитора ФДЭ5 на глазную гемодинамику достаточно подробно освещено в литературе [7, 9, 14]. Однако все работы включали небольшую группу обследованных больных, а крупномасштабные плацебо-контролируемые исследования, оценивающие влияние приема силденафила цитрата на регионарную и системную гемодинамику, не проводились. Так, J. E. Grunwald et al., изучая хороидальный кровоток, микроциркуляцию в области ДЗН, внутриглазное давление и глазное перфузионное давление через 1 ч и 5 ч после приема 100 мг силденафила цитрата, не получили значимых различий по сравнению с группой контроля [9]. S. Dundar et al. по данным цветной доплеровской ультрасонографии описывают увеличение пиковой систолической, конечной диастолической и средней скорости кровотока в *a. ophthalmic* и коротких задних цилиарных артериях через 1 ч после приема 50 мг силденафила цитрата. В связи с этим остается дискуссионным, являются ли НАПИН, окклюзия артерии и вен сетчатки осложнением приема силденафила цитрата или проявлением общей сосудистой патологии, при том что частота развития НАПИН на фоне приема ингибиторов ФДЭ5 сопоставима с распространенностью последнего в общей популяции [4, 15]. В описанном клиническом наблюдении ГВ, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия можно рассматривать как предрасполагающие факторы развития сосудистой катастрофы за счет вызываемых ими необратимых изменений сосудистой стенки и нарушения ауторегуляторных механизмов. Немаловажным является факт посещения сауны, что может приводить к значительному падению регионарного перфузионного давления. Следует принимать во внимание, что даже незначительное снижение артериального давления, в том числе провоцируемое приемом силденафила цитрата, при декомпенсации механизмов ауторегуляции, повышенной жесткости и потери эластичности сосудистой стенки может привести к резкому паде-

нию перфузионного давления с развитием НАПИН. Нестабильная системная гемодинамика на фоне уже имеющихся нарушений регионарной микроциркуляции и механической компрессии в области ДЗН могла стать причиной развития окклюзии ЦВС.

Другой иллюстрацией значительной гипоперфузии в приводимом клиническом наблюдении является ишемический отек сетчатки в области цилио-ретикулярной артерии, отражающий недостаточность последней. Для нее характерно побледнение сетчатки в бассейне цилио-ретикулярной артерии и пульсирующий характер заполнения цилио-ретикулярной артерии с аналогичным ретроградным током крови по данным ФАГ [5]. Сохранность заполнения цилио-ретикулярной артерии указывает на ее недостаточность, а не инфаркт этой области сетчатки. Недостаточность цилио-ретикулярной артерии возникает вследствие обусловленного окклюзией ЦВС внезапного повышения внутрисосудистого давления в капиллярной сети выше соответствующих показателей в цилио-ретикулярной артерии, но не достигающих уровня внутрисосудистого давления в центральной артерии сетчатки (ЦАС) [10]. Являясь ветвью задней короткой цилиарной артерии, цилио-ретикулярная артерия не обладает механизмами ауторегуляции, и при этом внутрисосудистое давление в ней на 7 мм рт. ст. ниже, чем в ЦАС. Все эти факторы способствуют возникновению гемодинамического блока при резком повышении внутрисосудистого давления в капиллярной сети, свидетельствующего о транзиторной недостаточности перфузии и гипоксии тканей. Гемодинамический блок, обусловленный значительным падением перфузионного давления, носит обратимый характер длительностью от нескольких часов до дней и определяется скоростью возникновения коллатерального кровотока. Развитие коллатералей позволяет уменьшить внутрисосудистое давление с восстановлением перфузии в цилио-ретикулярной артерии [10, 18].

Совокупность неблагоприятных предрасполагающих факторов в сочетании с приемом силденафила цитрата в качестве провоцирующего фактора с резким падением глазного перфузионного давления, возможно, и стали причиной НАПИН, осложнившегося развитием неишемического типа окклюзии ЦВС.

Изучение механизмов развития окклюзии вен сетчатки и других сосудистых катастроф на фоне приема ингибиторов ФДЭ5 требует проведения крупномасштабных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований. Помимо компенсации системной сосудистой патологии, выявления и коррекции факторов риска развития осложнений, свойственных тромбофилиям любого генеза, а также детальный офтальмологический осмотр с выявлением факторов риска развития НАПИН, окклюзии артерий и вен сетчатки должен предшествовать назначению ингибиторов ФДЭ5.

Литература

1. Тульцева С. Н. Значение гипергомоцистеинемии в патогенезе ишемического тромбоза вен сетчатки // Офтальмолог. ведомости. 2008. № 1 (3). С. 31–40.

2. Тульцева С. Н., Астахов Ю. С., Титаренко А. И., Руховец А. Г. Суточный профиль артериального давления у пациентов с окклюзией вен сетчатки молодого и среднего возраста // *Артериальная гипертензия*. 2017.
3. Тульцева С. Н., Титаренко А. И., Руховец А. Г. Характеристика системной и регионарной гемодинамики при ишемической окклюзии вен сетчатки у лиц молодого и среднего возраста // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2016. № 2 (58). С. 24–31
4. Azzouni F., Abu K. Are phosphodiesterase type 5 inhibitors associated with vision-threatening adverse events? A critical analysis and review of the literature // *J. Sex Med.* 2011. № 8. P. 2894–2903.
5. Browning D. J. Patchy ischemic retinal whitening in acute central retinal vein occlusion // *Ophthalmology*. 2002. № 109. P. 2154–2159.
6. Chruscicki D. A., Sutton S., Sutton L. Branch retinal artery occlusion associated with sildenafil citrate // *Retinal Physician*. 2011.
7. Dundar S., Ozkan S. Effect of sildenafil on ocular haemodynamics // *Eye*. 2001. № 15. P. 507–510.
8. El-Domyati M., El-Fakahani H. et al. Non-arteritic ischaemic optic neuropathy after 36 hours of intake of sildenafil citrate // *Andrologia*. 2009. № 41. P. 319–321.
9. Grunwald J. E., Siu K. K. et al. Effect of sildenafil citrate (Viagra) on the ocular circulation // *Am. J. Ophthalmol.* 2001. № 131. P. 751–757.
10. Hayreh S. S., Fraterriro L., Jonas J. Central retinal vein occlusion associated with cilioretinal artery occlusion // *Retina*. 2008. № 28. P. 581–594.
11. Jagel H., Jagel C., Serey L. Visual short term effects of Viagra; Double blind study in healthy young subjects // *Am. J. Ophthalmol.* 2004. № 44. P. 842–849.
12. Klein R., Moss S. E., Klein B. E. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study // *Arch. Ophthalmol.* 2008. № 126. P. 513–518.
13. Kumar A., Kar S., Fay W. P. Thrombosis, physical activity, and acute coronary syndromes // *J. Appl. Physiol.* 2011. № 19. P. 599–605.
14. Kurtulan E., Gulcu A. et al. Effects of sildenafil on ocular perfusion demonstrated by color Doppler ultrasonography // *Int. J. Inpor. Res.* 2004. № 16. P. 244–248.
15. Laties A., Sharlip I. Ocular safety in patients using sildenafil therapy for erectile dysfunction // *J. Sex Med.* 2006. № 3. P. 12–27.
16. Nawaiseh B., Shobaki A. et al. Central retinal vein occlusion after sildenafil citrate (Viagra) use // *JRMS*. 2006. № 13 (1). P. 46–47.
17. Pepin S., Ian P. Stepwise decline in visual field after serial sildenafil use // *J. Neuroophthalmol.* 2008. № 28. P. 76–77.
18. Querques G., Prascina F., Sarra G. M. et al. Combined central retinal vein and cilioretinal artery occlusion // *Int. Ophthalmol.* 2008. № 28. P. 47–49.
19. Vicuna-Kojchtn J., Armer R., Chowders I. Sildenafil-associated consecutive nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy, cilioretinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion in hemodialysis patient // *Eye*. 2006. № 21. P. 127–129.

UDK 616.145.154–005.6

Tultseva S. N., Titarenko A. I., Nechiporenko P. A.

Retinal vein occlusion after intake of sildenafil citrate

*Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University
197022, Russian Federation, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy street 6/8
e-mail: Tultceva@yandex.ru*

Abstract

This article describes the case of a possible rare complication of sildenafil citrate use – central retinal vein occlusion. Sildenafil citrate influences on regional and systemic hemodynamics. The role of predisposing factors (arterial hypertension, hyperhomocysteinemia) and provoking factors (physical exercise, visiting sauna and a double dose of the potency regulator) is discussed. Combination of provoking factors including use of sildenafil citrate has resulted in acute decrease in regional perfusion pressure with the development of central retinal vein occlusion.

Key words: retinal vein occlusion; sildenafil citrate; hyperhomocysteinemia; cilioretinal arteriolar insufficiency

References

1. Tultseva S.N. The significance of hyperhomocysteinemia in the pathogenesis of the ischemic thrombosis of retinal veins. *Oftalmologicheskiedomosti*. 2008; 1(3):31-40]
2. Tultseva S.N., Astakhov U.S., Titarenko A.I., Rukhovets A.G. 24-hour blood pressure profile in young and middle-aged patients with retinal vein occlusion.
3. Tultseva S.N., Titarenko A.I., Rukhovets A.G. Characteristics of systemic and regional hemodynamics in ischemic retinal vein occlusion in young and middle-aged adults. *Regionarnoekrovoobrashcheniemikrocirkulyaciya*. 2016; 15.2(58):24-31. [In Russian].
4. Azzouni F., Abu K. Are phosphodiesterase type 5 inhibitors associated with vision-threatening adverse events? A critical analysis and review of the literature. *J Sex Med*. 2011; 8:2894-2903.
5. Browning DJ. Patchy ischemic retinal whitening in acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2002; 109: 2154–9.
6. Chruscicki D.A., Sutton S., Sutton L. Branch retinal artery occlusion associated with sildenafil citrate. *Retinal Physician*. 2011.
7. Dundar S., Ozkan S. Effect of sildenafil on ocular haemodynamics, *Eye*. 2001; 15:507-510.
8. El-Domyati M., El-Fakahani H. et al. Non-arteritic ischaemic optic neuropathy after 36 hours of intake of sildenafil citrate. *Andrologia*. 2009; 41:319-321.
9. Grunwald J.E., Siu K.K. et al. Effect of sildenafil citrate (Viagra) on the ocular circulation. *Am J Ophthalmol*. 2001; 131:751-757.
10. Hayreh SS, Fraterriro L, Jonas J. Central retinal vein occlusion associated with cilioretinal artery occlusion. *Retina*. 2008; 28:581–94.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ (КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

11. Jagel H., Jagel C., Serely L. Visual short term effects of Viagra; Double blind study in healthy young subjects. *Am J Ophthalmol.* 2004;44:842-849.
12. Klein R., Moss S.E., Klein B.E. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126:513-518.
13. Kumar A., Kar S., Fay W.P. Thrombosis, physical activity, and acute coronary syndromes. *J Appl Physiol.* 2011; 19:599-605.
14. Kurtulan E., Gulcu A. et al. Effects of sildenafil on ocular perfusion demonstrated by color Doppler ultrasonography. *Int J Inpor Res.* 2004; 16:244-248.
15. Laties A., Sharlip I. Ocular safety in patients using sildenafil therapy for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2006; 3:12-27.
16. Nawaiseh B., Shobaki A. et al. Central retinal vein occlusion after sildenafil citrate (Viagra) use. *JRMS.* 2006; 13(1):46-47.
17. Pepin S., Ian P. Stepwise decline in visual field after serial sildenafil use. *J Neuroophthalmol.* 2008; 28:76-77.
18. Querques G, Prascina F, Sarra GM, Iaculli C, Noci ND. Combined central retinal vein and cilioretinal artery occlusion. *Int Ophthalmol.* 2008;28: 47-9.
19. Vicuna-Kojchtn J., Armer R., Chowes I. Sildenafil-associated consecutive nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy, cilioretinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion in hemodialysis patient. *Eye.* 2006; 21:127-129.