

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2020-2-66-69>  
УДК 617.736

## Интравитреальное применение глюкокортикостероидных препаратов в лечении диабетического макулярного отека (обзор литературы)

М.М. Бикбов, Т.Р. Гильманшин, Р.М. Зайнуллин, К.И. Кудоярова, К.Н. Ахтямов

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», г. Уфа

### РЕФЕРАТ

В обзорной статье представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по проблеме лечения макулярного отека у пациентов с сахарным диабетом. Диабетический отек макулы является ведущей причиной слепоты у данной группы больных.

Одним из перспективных методов лечения данной патологии является применение интравитреального имплантата с декса-

тазоном. Интравитреальное применение глюкокортикостероидных препаратов является альтернативным вариантом в качестве терапии первой линии или в качестве комбинированной терапии с анти-VEGF и/или лазерной фотокоагуляцией, обеспечивая новый терапевтический подход и возможность уменьшить количество инъекций.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, кортикостероиды, озурдекс. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2020;2:66-69.

### ABSTRACT

#### Intravitreal use of glucocorticosteroid drugs in the treatment of diabetic macular edema (literature review)

M.M. Bikbov, R.M. Zainullin, T.R. Gilmanshin, K.I. Kudoyarova, K.N. Ahtyamov

Ufa Eye Research Institute, Ufa

The review article presents an analysis of domestic and foreign literature on the treatment of macular edema in patients with diabetes mellitus. Diabetic edema of the macula is the leading cause of blindness in this group of patients.

One of the promising methods of treating this pathology is the use of an intravitreal implant with dexamethasone. Intravitreal administration

of glucocorticosteroid drugs is clearly an alternative option as first-line therapy or as a combination therapy with anti-VEGF and / or laser photocoagulation, providing a new therapeutic approach and the ability to reduce the number of injections.

**Key words:** diabetic retinopathy, diabetic macular edema, corticosteroids, ozurdex. ■

Point of View. East – West. 2020;2:66-69.

Диабетический отек макулы (ДМО) является ведущей причиной слепоты у больных сахарным диабетом [1-3]. Результаты исследования Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy показали, что в течение 10 лет наблюдения ДМО развился у 20% пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и 25% пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [4, 5]. Другие исследования указывают, что у пациентов с диабетом 2-го типа (СД 2) распространенность ДМО увеличивается с 3% случаев при стаже за-

болевания менее 5 лет, до 28% при длительности заболевания 20 лет и более [6].

Основным патогенетическим механизмом развития ДМО является нарушение проницаемости ретинальных сосудов и ретинальная ишемия в результате капиллярной и артериолярной неперфузии [7]. Кроме того, в патогенезе ДМО данные ряда отечественных и зарубежных авторов показывают значимость некоторых цитокинов и факторов роста, имеющих разнонаправленное действие. К ним относятся как

провоспалительные и проангиогенные интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли TNF $\alpha$ ), так и противовоспалительные (IL-4, IL-10), фактор роста эндотелия сосудов – VEGF и антипролиферативный фактор пигментного эпителия – PEGF. Дисбаланс указанных факторов как в местном, так и в системном кровотоке приводит к разрыву межклеточных контактов, гибели перицитов капилляров, увеличению сосудистой проницаемости, нарушению функционирования гематоретинального барьера, что вле-

чет за собой развитие отека и вазопрлиферацию [8].

Поскольку кортикостероиды обладают мощным противовоспалительным эффектом, они способны снижать сосудистую проницаемость, стабилизировать плотные контакты между клетками эндотелия, уменьшать отложения фибрина, ингибировать синтез простагландинов, VEGF, провоспалительных цитокинов, подавлять миграцию клеток воспаления [9]. Лечение ДМО кортикостероидами является более комплексным, чем анти-VEGF терапия, так как последняя направлена лишь на одну составную часть процесса воспаления [10]. Также следует отметить, что, по данным ряда зарубежных ученых, пациенты с высоким риском развития артериотромботических осложнений (например, с ДМО), которые подвергаются высокому воздействию интравитреальной терапии анти-VEGF препаратами (например, афлиберцепта или ранибизумаба), демонстрируют повышенный риск смертности от инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения.

В офтальмологии кортикостероиды начали использовать с 1950-х годов 20 века для подавления внутриглазного воспаления и пролиферации фибробластов. Их применяли местно в виде глазных капель или в виде субконъюнктивальных, парабюльбарных и ретробульбарных инъекций, а также системно (перорально, внутривенно или внутримышечно). Интравитреально кортикостероид дексаметазон впервые был введен R.O. Graham в 1974 г. для лечения экспериментально вызванного эндофтальмита [11]. В дальнейшем разными исследователями были проведены работы по оценке эффективности и возможности интравитреального введения (ИВВ) кортизона как на животных, так и на людях.

В эксперименте в стекловидное тело кортикостероиды вводили при пролиферативной витреоретинопатии, ретиальной и субретиальной неоваскуляризации, эндофтальмитах, увеитах, макулярных отеках различного генеза [12-14]. Опираясь на эти клинические исследования и патогенетическую обоснованность R. Machemer (1988) подтвердил эф-

фективность ИВВ кортикостероидов для локального подавления внутриглазного воспалительного и пролиферативного процесса [15].

С конца 20 века в терапии ДМО активно использовались инъекции триамцинолона ацетонида (кеналог) – кристаллического стероида. Однако непродолжительность его действия и высокий риск таких осложнений как вторичная офтальмогипертензия и развитие катаракты, послужили основанием для разработки особых способов доставки вещества к заднему отрезку глаза. Исследования показали, что именно интравитреальные имплантаты при ИВВ обеспечивают пролонгированное высвобождение небольших доз препаратов в течение нескольких месяцев [16]. В настоящее время создано три вида подобных имплантатов, которые продолжают изучаться в клинических исследованиях. Это биodeградируемый имплантат Ozurdex («Allergan Pharmaceutical Ireland», Ирландия), созданный на основе полигликолевой кислоты и использующийся для введения дексаметазона, а также небиodeградируемые имплантаты Retisert (BaushandLomb, США) и Iluvien (Alimera Sciences, США), которые используются для введения флуоцинолона.

Из всех имплантов только Ozurdex является официально разрешенным в нашей стране с 2016 года [17]. После его ИВВ обеспечивается постепенное выделение дексаметазона на протяжении 6 месяцев. Терапевтический эффект достигается на 30-й день после имплантации, максимальный – на 60-й день, а эффект сохраняется еще на протяжении 30 суток [18].

Препарат Ozurdex в дозировке 0,7 мг был одобрен FDA в сентябре 2014 г. для лечения ДМО у взрослых пациентов. Одобрение ЕМА было получено для лечения пациентов со снижением остроты зрения вследствие ДМО при условии, что у них псевдофакичные глаза или их уровень ответа недостаточен для проведения некортикостероидной терапии или пациентам не показано ее проведение [19].

Эффективность данного препарата подтверждается результатами рандомизированного исследования,

проведенного на пациентах с ДМО, у которых к 3-му месяцу отмечалась прибавка остроты зрения на 2 строки и более, а также значимое уменьшение толщины сетчатки [20].

Многоцентровое контролируемое рандомизированное клиническое исследование PLACID было первым, в котором изучалось применение дексаметазона для лечения ДМО. В исследование было включено 253 пациента с ДМО, распространившимся в центральную зону сетчатки, с максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ) 34-70 букв и ТСЦЗ >275 мкм. Пациентов рандомизировали в группы лечения препаратом Ozurdex в дозе 0,7 мг (имплантат в заднем отрезке глаза) и лазерной монотерапии в сочетании с имитацией вмешательства (установки имплантата). Дизайн исследования допускал до 3 дополнительных лазерных процедур и 1 дополнительную инъекцию препарата Ozurdex. Через год не наблюдалось статистически значимого различия между группами. Однако через месяц число пациентов, у которых острота зрения улучшилась хотя бы на 10 букв, была статистически значимо выше в группе лечения препаратом Ozurdex в сочетании с лазерной терапией, чем после лазерной монотерапии (31,7% и 11% соответственно,  $p < 0,001$ ). Аналогичная ситуация наблюдалась и через 9 месяцев (31,7% и 17,3% соответственно,  $p = 0,007$ ).

Повышенное ВГД отмечалось более часто в группе лечения препаратом Ozurdex и сочетания его с лазерной терапией, чем в группе лазерной монотерапии (15,9% против 1,6%). При этом ни разу не потребовалось проведение хирургического вмешательства для контроля ВГД. Нежелательные явления, связанные с катарактой, были также более частыми среди пациентов с факичными глазами в группе Ozurdex + лазер (22,2%) по сравнению с пациентами из группы лазерной монотерапии (9,5%) [21].

Наиболее важными исследованиями по оценке эффективности препарата Ozurdex при лечении ДМО были исследования MEAD – два рандомизированных многоцентровых слепых исследования III фазы с контролем в виде имитации вмешатель-

ства и с идентичными протоколами. Всего 1048 пациентов с ДМО в центральной области сетчатки, МКОЗ – от 20/50 до 20/200 и ТСЦЗ >300 мкм были рандомизированы в группы лечения препаратом Озурдекс в дозе 0,7 мг, в дозе 0,35 мг и в группе имитации вмешательства с периодом последующего наблюдения 3 года. Повторное лечение допускалось в соответствии с заранее установленными критериями не чаще, чем один раз в 6 месяцев.

По завершении 3 лет исследования, доля пациентов с улучшением МКОЗ более 15 букв относительно исходной составила, соответственно, 22,2% и 18,4% в группах лечения препаратом Озурдекс 0,7 и 0,35 мг, тогда как в группе имитации вмешательства их доля составила 12%. Повышение ВГД > 10 мм рт. ст. наблюдалось, соответственно, у 27,7% и 24,8% пациентов в группах с применением препарата Озурдекс 0,7 и 0,35 мг и у 13% пациентов – в группе имитации вмешательства. ВГД >35 мм рт. ст. отмечалось у 6,6% и 5,2% пациентов в группах препарата Озурдекс 0,7 и 0,35 мг и у 0,9% пациентов – в группе имитации вмешательства. Прием антигипертензивных препаратов понадобился, соответственно, 41,4% и 37,6% пациентов в группах препарата Озурдекс 0,7 и 0,35 мг и 9,1% в группе имитации вмешательства. По одному пациенту из групп препарата Озурдекс перенесли хирургическое вмешательство по поводу глаукомы. Частота нежелательных явлений, связанных с катарактой, составила 67,9% и 64,1% случаев соответственно в группах препарата Озурдекс 0,7 и 0,35 мг и 20,4% – в группе имитации вмешательства [22].

Исследование SHAMPLAIN представляло собой проспективное многоцентровое открытое исследование продолжительностью 26 недель, в ходе которого 55 пациентов с устойчивым к лечению ДМО и перенесенной витреэктомией pars plana (VPP) на исследуемом глазу получили однократную интравитреальную инъекцию препарата Озурдекс в дозе 0,7 мг. Среднее улучшение МКОЗ от исходного уровня составило 6 букв через 8 недель после инъекции и 3 буквы – через 26 недель. В точке 8 недель улучшение более 10 букв отмечалось у 30,4% пациен-

тов. О повышенном ВГД сообщалось в 16% исследуемых глаз, при этом ни в одном случае не понадобилось хирургическое вмешательство для контроля ВГД. Прогрессирование катаракты наблюдалось в 17% факических глаз, операция по удалению катаракты выполнена одному пациенту [23].

Учеными из Китая проведен мета-анализ и изучена эффективность анти-VEGF препаратов и имплантата Ozurdex в качестве монотерапии ДМО [24, 25]. Через 12 месяцев была определена тенденция к более высокой остроте зрения у пациентов, получавших ингибиторы ангиогенеза, что соответствует данным DRCR (protocol 1) [26]. Однако такой эффект был достигнут более высокой частотой интравитреальных инъекций, что предопределяет риск развития осложнений и значительные экономические затраты. Анализируя литературные данные, можно отметить, что эффективность имплантата с дексаметазоном сохраняется до 6 месяцев. Этот факт подтверждает возможность использования Ozurdex в монотерапии ДМО [25].

Имеются сообщения о применении Ozurdex у пациентов с ДМО во время беременности. У 5 пациентов (10 глаз) ДМО наблюдался в период между 9 и 23 неделями беременности. После интравитреальной терапии дексаметазоном ДМО быстро уменьшился с улучшением остроты зрения без клинически значимого повышения внутриглазного давления [27].

Таким образом, эффективность и безопасность дексаметазонового имплантата для пациентов с ДМО была продемонстрирована во многих клинических исследованиях. Поэтому его можно рассматривать в качестве терапии первой линии или в качестве комбинированной терапии с анти-VEGF препаратами и/или лазерной фотокоагуляцией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Зайнуллин Р.М., Зайнетдинов А.Ф., Гильманин Т.Р., Каланов М.Р. Макулярный отек как проявление диабетической ретинопатии. Сахарный диабет. 2017; 20(4): 263-269.
2. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмахметова А.Л., Зайнуллин Р.М. Структурно-функциональный анализ центральной

зоны сетчатки у пациентов с диабетическим макулярным отеком. Сахарный диабет. 2015; 18(4): 99-104.

3. Бикбов М.М., Зайнуллин Р.М., Файзрахманов Р.Р. Изменение оптической плотности макулярного пигмента как показатель формирования диабетического макулярного отека. Современные технологии в медицине. 2015; 7(3): 73-76.

4. White NH, Sun W, Cleary PA. Effect of prior intensive in type 1 diabetes on 10-year progression retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. Diabetes. 2010; 59: 1244-1253.

5. Klein R, Klein BE, Moss SE et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology. 1984; 91: 1464-1474.

6. Castro-Navarro V, Cervera-Taulet E, Navarro-Palop C et al. Intravitreal dexamethasone implant Ozurdex® in naive and refractory patients with different subtypes of diabetic macular edema. BMC Ophthalmol. 2019; 11;19(1): 15.

7. Moon Young Choi. Characteristics of diabetic macular edema patients refractory to anti-VEGF treatments and a dexamethasone implant. PloS One. 2019; 14 (9).

8. Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: Novel therapeutic targets. Middle East Afr. J. Ophthalmol. 2012; 19 (1): 52-4103.

9. Haller JA, Bandello F, Belfort R et al. OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patient with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. Ophthalmology. 2010; 34-46.

10. Stewart MW. Corticosteroid use for diabetic macular edema: old fad or new trend? Curr. Diab. Rep. 2012; 12:364-375.

11. Graham RO, Peyman GA. Intravitreal injection of dexamethasone. Treatment of experimentally induced endophthalmitis. Arch. Ophthalmol. 1974; 92: 149-154.

12. Antoszyk AN, Gottlieb JL, Machermer R, Hatchell D L. The effects of intravitreal triamcinolone acetonide on experimental preretinal neovascularization. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1993; 231: 34-40.

13. Challa JK, Gillies MC, Penfold PL et al. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up. Aust. N. Z. J. Ophthalmol. 1998; 26; 277-281.

14. Tano Y, Chandler D, Machermer R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. Am. J. Ophthalmol. 1980; 90: 810-816.

15. Machermer R. Proliferative vitreoretinopathy (PVR): a personal account of its pathogenesis and treatment. Proctor lecture. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1988; 29; 1771-1783.

16. Каменских Т.Г., Батищева Ю.С., Колбенева И.О., Циляшук А.Ф., Андрейченко О.А., Гилева Е.В., Васильева Т.В., Захарова Н.Б. Опыт антиангиогенной и кортикостероидной терапии диабетического макулярного отека. Саратовский научно-медицинский журнал. 2017; 13 (2): 383-388.

17. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Зайнуллин Р.М., Зайнетдинов А.Ф., Гильман-

шин Т.Р., Каланов М.Р. Макулярный отек как проявление диабетической ретинопатии. Сахарный диабет. 2017; 20(4): 263-269.

18. Казайкин В.Н. Диабетическая ретинопатия: клиника, диагностика и лечение. ООО «НПЦ Мединформ», 2016.

19. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, Welty D: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. Invest. Ophthalmol. Vis.Sci. 2011; 52: 80-86.

20. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. Arch. Ophthalmol. 2010; 128 (3): 289-296.

21. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, Liu CC, Li XY, Hollander DA, Schiffman RM, Whitcup

SM. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. Ophthalmology. 2013; 120: 1843-1851.

22. Boyer DS, Yoon YH, Belfort RJr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2014; 121: 1904-1914.

23. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li XY, Liu CC, Lou J, Whitcup SM. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. Retina. 2011;31: 915-923.

24. He Y, Ren X, Hu B et al. Meta-analysis of the effects dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal

anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. BMC Ophthalmology. 2018; 18: 121.

25. Файзрахманов Р.Р. Озурдекс в терапии диабетического макулярного отека. Когда назначать? Вестник офтальмологии. 2019;4: 121-126.

26. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL et. al Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-years Results from a comparative Effectiveness Randoized Clinical Trial. Ophthalmology. 2016; 123 (6): 1351- 1359.

27. Concillado M, Lund-Andersen H, Mathiesen ER, Larsen M. Dexamethasone Intravitreal Implant for Diabetic Macular Edema During Pregnancy. Am. J. Ophthalmol. 2016; 165:7-15.