



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ CLINICAL TRIALS

Научная статья  
УДК 617.735

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-3-6-11>

### Эффективность интравитреального имплантата с дексаметазоном в качестве стартовой монотерапии при диабетическом макулярном отеке

М.М. Бикбов, Р.М. Зайнуллин, К.И. Кудоярова, М.Р. Каланов

Уфимский НИИ глазных болезней, Уфа

#### РЕФЕРАТ

**Цель.** Провести оценку эффективности интравитреального введения имплантата с дексаметазоном в качестве стартовой монотерапии при макулярном отеке у пациентов с сахарным диабетом. **Материал и методы.** В исследовании участвовало 58 пациентов (58 глаз) с впервые выявленным диабетическим макулярным отеком, которые ранее не получали специального офтальмологического лечения. Всем пациентам ежемесячно проводили спектральную оптическую когерентную томографию макулярной области, а также визометрию и тонометрию на протяжении срока наблюдения (6 мес.). **Результаты.** Максимальный терапевтический эффект наблюдался через 3 месяца после интравитреального введения имплантата с дексаметазоном у 94,8 % пациентов, способствовал улучшению архитектоники ретинальных слоев, уменьшению отека сетчатки и повышению остроты зрения. **Заключение.** В ходе данного исследования установлено, что интравитреальный имплантат с дексаметазоном может быть рекомендован при впервые выявленном диабетическом макулярном отеке, так как всего за одну инъекцию было достигнуто разрешение макулярного отека и высокие функциональные результаты, сохраняющиеся у 89,6 % пациентов на протяжении всего периода наблюдения. **Ключевые слова:** диабетический макулярный отек, диабетическая ретинопатия, имплантат с дексаметазоном, интравитреальная фармакотерапия

**Для цитирования:** Бикбов М.М., Зайнуллин Р.М., Кудоярова К.И., Каланов М.Р. Эффективность интравитреального имплантата с дексаметазоном в качестве стартовой монотерапии при диабетическом макулярном отеке. Точка зрения. Восток – Запад. 2022;3:6–11. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-3-6-11>

**Автор, ответственный за переписку:** Кудоярова Ксения Игоревна, [pasinkowa2012@yandex.ru](mailto:pasinkowa2012@yandex.ru)

Original article

### Efficacy of an intravitreal implant with dexamethasone as a starting monotherapy and switching from an anti-VEGF drug in diabetic macular edema

M.M. Bikbov, R.M. Zainullin, K.I. Kudoyarova, M.R. Kalanov

Ufa Eye Research Institute, Ufa

#### ABSTRACT

**Purpose.** To evaluate the effectiveness of intravitreal injection of an implant with dexamethasone as a starting monotherapy for macular edema in patients with diabetes mellitus. **Material and methods.** The study included 58 patients (58 eyes) with newly diagnosed diabetic macular edema who had not previously received special ophthalmic treatment. All patients underwent monthly spectral optical coherence tomography of the macular area, as well as visometry and tonometry during the observation period (6 months). **Results.** The maximum therapeutic effect was observed 3 months after the intravitreal injection of the implant with dexamethasone – in 94.8 %, it contributed to the improvement of the architectonics of the retinal layers, the reduction of retinal edema and the increase in visual acuity. **Conclusion.** In the course of this study, it was found that an intravitreal implant with dexamethasone can be recommended for newly diagnosed diabetic macular edema, since in just one injection, resolution of macular edema was achieved and high functional results persisted in 89.6 % of patients throughout the entire follow-up period.

**Keywords:** diabetic macular edema, diabetic retinopathy, dexamethasone implant

**For quoting:** Bikbov M.M., Zainullin R.M., Kudoyarova K.I., Kalanov M.R. Efficacy of an intravitreal implant with dexamethasone as a starting monotherapy and switching from an anti-VEGF drug in diabetic macular edema. Point of view. East – West. 2022;3:6–11. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-3-6-11>

**Corresponding author:** Kudoyarova Ksenia Igorevna, [pasinkowa2012@yandex.ru](mailto:pasinkowa2012@yandex.ru)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно данным международной федерации диабета (2019 г.), около полумиллиарда человек в мире больны сахарным диабетом (СД) [1, 2]. В Российской Федерации, по данным Федерального регистра СД, количество пациентов с диабетической ретинопатией (ДР) составляет 580 тыс. человек [3, 4].

Ведущей причиной слепоты у больных сахарным диабетом является диабетический макулярный отек (ДМО) [5]. Основным патогенетическим механизмом развития ДМО является нарушение проницаемости ретинальных сосудов и ретинальная ишемия в результате капиллярной и артериоллярной неперфузии (Moon Young Choi, 2019). Кроме того, данные ряда отечественных и зарубежных авторов показывают значимость в патогенезе ДМО некоторых цитокинов и факторов роста, имеющих разнонаправленное действие, в частности, провоспалительные и проангиогенные интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли — TNF) и противовоспалительные (IL-4, IL-10), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и антипролиферативный фактор пигментного эпителия (PEGF).

В настоящее время наиболее распространенным методом лечения пациентов с ДМО является интравитреальное введение (ИВВ) анти-VEGF препаратов [6]. Однако ряд зарубежных исследований выявил, что до 34,2 % пациентов могут быть резистентными к проводимому лечению, что выражается сохранением отека в центральной зоне сетчатки и незначительным улучшением остроты зрения [7]. В зарубежной литературе представлены данные исследований, указывающих на статистически значимые благоприятные результаты в отношении уменьшения толщины сетчатки в центральной зоне (ТСЦЗ) и увеличения остроты зрения после раннего переключения на ИВВ имплантата дексаметазона при рефрактерном ДМО по сравнению с монотерапией анти-VEGF препаратами [8, 9].

Антивазопролиферативная терапия направлена лишь на одну составную часть процесса воспаления, тогда как применение кортикостероидов при ДМО оказывает комплексное воздействие [10]. Обладая мощным противовоспалительным эффектом, глюкокортикостероиды способны снизить сосудистую проницаемость, стабилизировать плотные контакты между клетками эндотелия, уменьшить отложения фибрина, ингибировать синтез простагландинов, VEGF, провоспалительных цитокинов, подавлять привлечение и миграцию клеток воспаления [11, 12].

С учетом современных представлений о воспалительной природе патогенеза ДМО, применение для ИВВ дексаметазон-содержащего биодеградируемого имплантата с дексаметазоном с длительным высвобождением действующего вещества (в дозе 0,7 мг), является весьма перспективным [13–15].

Согласно данным зарубежных исследований, установлено статистически значимое уменьшение толщи-

ны сетчатки в центральной зоне и повышение остроты зрения при применении данного имплантата при резистентности к антивазопролиферативной терапии [16].

Однако исследования, посвященные изучению эффективности применения имплантата с дексаметазоном при лечении ДМО в качестве стартовой терапии, немногочисленны [17, 18], а вопрос терапии макулярного отека является по-прежнему актуальным и требует дальнейшего изучения.

## ЦЕЛЬ

Провести оценку эффективности интравитреального введения имплантата с дексаметазоном в качестве стартовой монотерапии при макулярном отеке у пациентов с сахарным диабетом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 58 пациентов (58 глаз) с диабетическим макулярным отеком на фоне компенсированного сахарного диабета II типа, продолжительность которого составила в среднем  $12,8 \pm 3,6$  лет. Средний возраст пациентов составил  $65,1 \pm 4,5$  лет. Все пациенты имели компенсированный уровень гликемии на фоне приема таблетированных форм сахароснижающих препаратов.

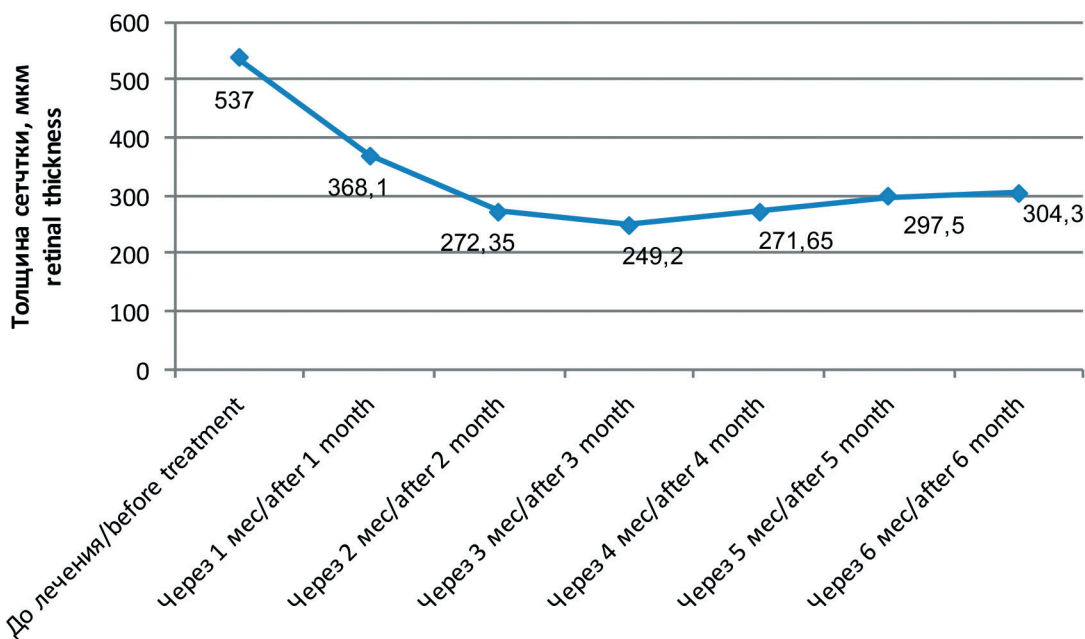
Всем пациентам было выполнено ИВВ дексаметазон-содержащего биодеградируемого имплантата «Озурдекс» (Allergan Pharmaceuticals Ireland, Ирландия) в дозе 0,7 мг по стандартной методике, однократно. После интравитреальной инъекции была рекомендована местная антибактериальная терапия в виде инстилляций, наблюдение с контролем внутриглазного давления (ВГД) у офтальмолога. При необходимости — местная гипотензивная терапия.

Ежемесячно проводилась спектральная оптическая когерентная томография (ОКТ) макулярной области оперированного глаза на приборе RS 3000 (NIDEK, Япония) в режиме «macula multi cross, 6 mm», а также визометрия и бесконтактная тонометрия на протяжении срока наблюдения в течение 6 месяцев.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием методов описательной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного критерия Дункана (Duncan's test) для множественного сравнения. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При офтальмоскопии глазного дна у пациентов до ИВВ препарата отмечалось наличие микроаневризм



**Рис. 1.** Динамика изменения толщины сетчатки в макулярной области при применении имплантата с дексаметазоном у пациентов с диабетическим макулярным отеком

**Fig. 1.** Dynamics of changes in the thickness of the retina in the macular region when using an implant with dexamethasone in patients with diabetic macular edema

твердых экссудатов. По данным ОКТ, в макулярной области были выявлены умеренные дистрофические изменения, кистозный или смешанный отек сетчатки. Кистозные полости разного размера располагались преимущественно в ядерных ретинальных слоях. Толщина макулярной области в фовеоле варьировала от 369 до 885 мкм и составила в среднем  $537 \pm 23,8$  мкм.

Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) исходно составляла от 0,1 до 0,6 (в среднем  $0,43 \pm 0,08$ ). ВГД находилось в пределах нормальных значений.

Через месяц после ИВВ исследуемого препарата воспалительные реакции отсутствовали. По данным ОКТ, сохранялся кистозный отек макулярной области с тенденцией к уменьшению толщины сетчатки в фовеа (рис. 1). Отмечалось повышение МКОЗ. У 4 пациентов (6,8%) отмечалось повышение ВГД в среднем до  $25 \pm 2,5$  мм рт. ст. После инстилляций гипотензивных капель (дорзоламид 2%) 2 раза в день в течение двух недель ВГД стабилизировалось во всех случаях.

Через 2 мес. после ИВВ имплантата толщина сетчатки в фовеа уменьшилась на 50,4% ( $p < 0,05$ ). При этом пациенты отмечали значительное улучшение остроты зрения (рис. 2).

Через 3 месяца после ИВВ признаков отека не наблюдалось у 55 пациентов (94,8%), толщина сетчатки в фовеа уменьшилась в среднем на 53,5% с частичным восстановлением фовеолярного углубления. Отмечалось выраженное повышение МКОЗ ( $p < 0,05$ ), значения ВГД оставались стабильными (рис. 3).

Через 4–5 месяцев после ИВВ имплантата с дексаметазоном наблюдалась стабильная клиническая картина течения заболевания, по сравнению с данными 3

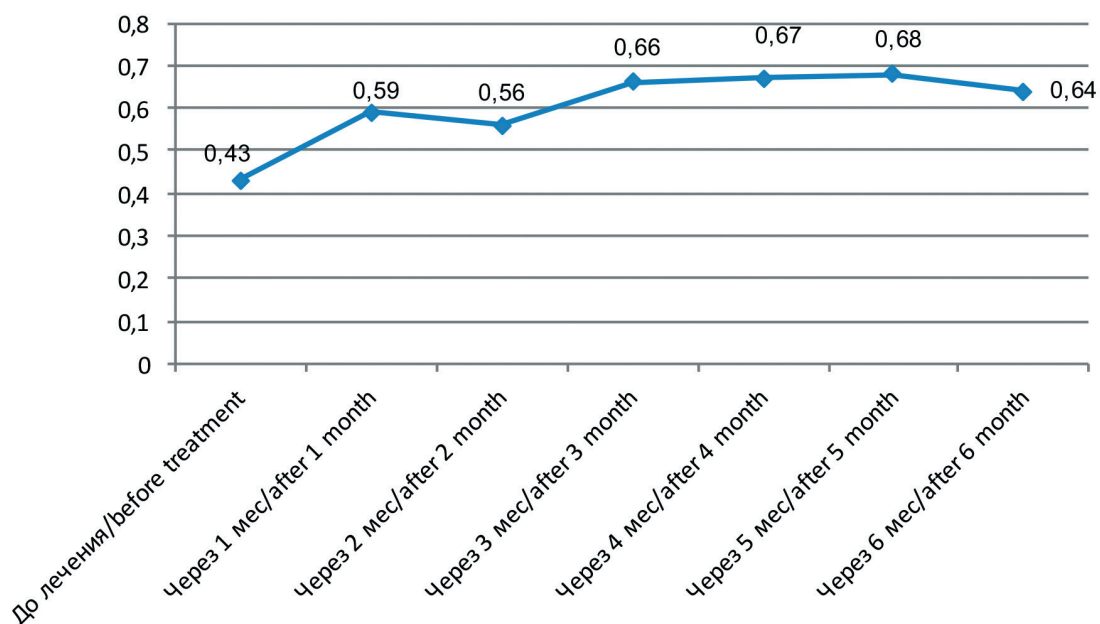
месяцев наблюдения, у 50 пациентов (86,2%), по данным ОКТ, толщина сетчатки в фовеа составляла в среднем  $271,65 \pm 23,4$  мкм (рис. 4). МКОЗ в среднем составляла  $0,67 \pm 0,1$ .

Через 6 месяцев после ИВВ имплантата с дексаметазоном высокая острота зрения (в среднем  $0,64 \pm 0,1$ ) сохранилась у 89,6% пациентов, при этом, по данным ОКТ, толщина сетчатки в макулярной области имела тенденцию к повышению по сравнению с показателями 5 месяцев наблюдения, однако различие не было статистически значимо. У 6 пациентов (10,3%) наблюдали незначительное снижение прозрачности оптических сред за счет развития катаракты.

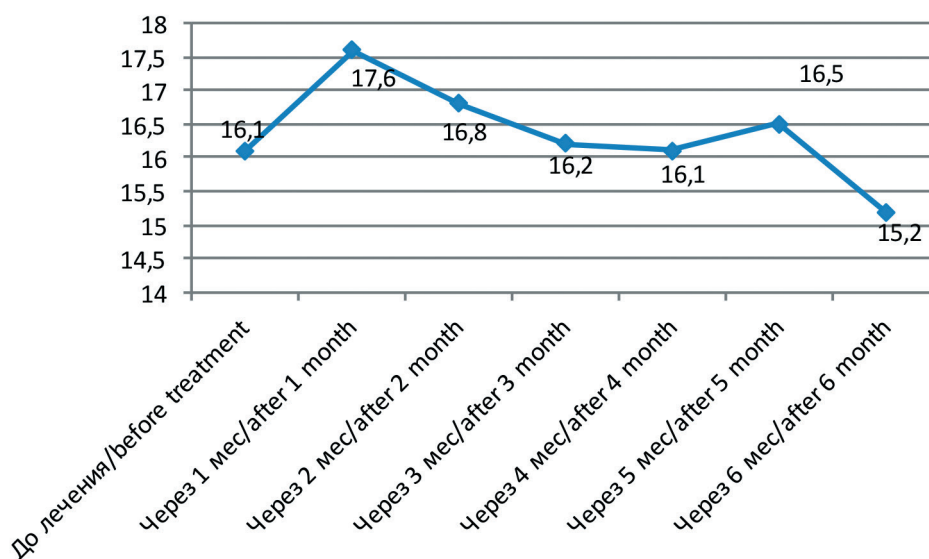
## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества специалистов-ретинологов по лечению ДМО, кортикостероиды на старте терапии могут быть назначены пациентам, перенесшим инсульт, инфаркт миокарда в анамнезе и имеющим очень высокий риск возникновения острой сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, имплантат с дексаметазоном также показан к применению при авитрии, артифакции, при отсутствии возможности или нежелании пациента осуществлять частые интравитреальные инъекции, при тяжелом коморбидном состоянии и не соблюдении комплаентности [18].

Имплантат дексаметазона для интравитреальных инъекций является альтернативой применения анти-VEGF препаратов в качестве первой линии терапии



**Рис. 2.** Динамика изменения остроты зрения при применении имплантата с дексаметазоном у пациентов с диабетическим макулярным отеком  
**Fig. 2.** Dynamics of changes in visual acuity when using an implant with dexamethasone in patients with diabetic macular edema



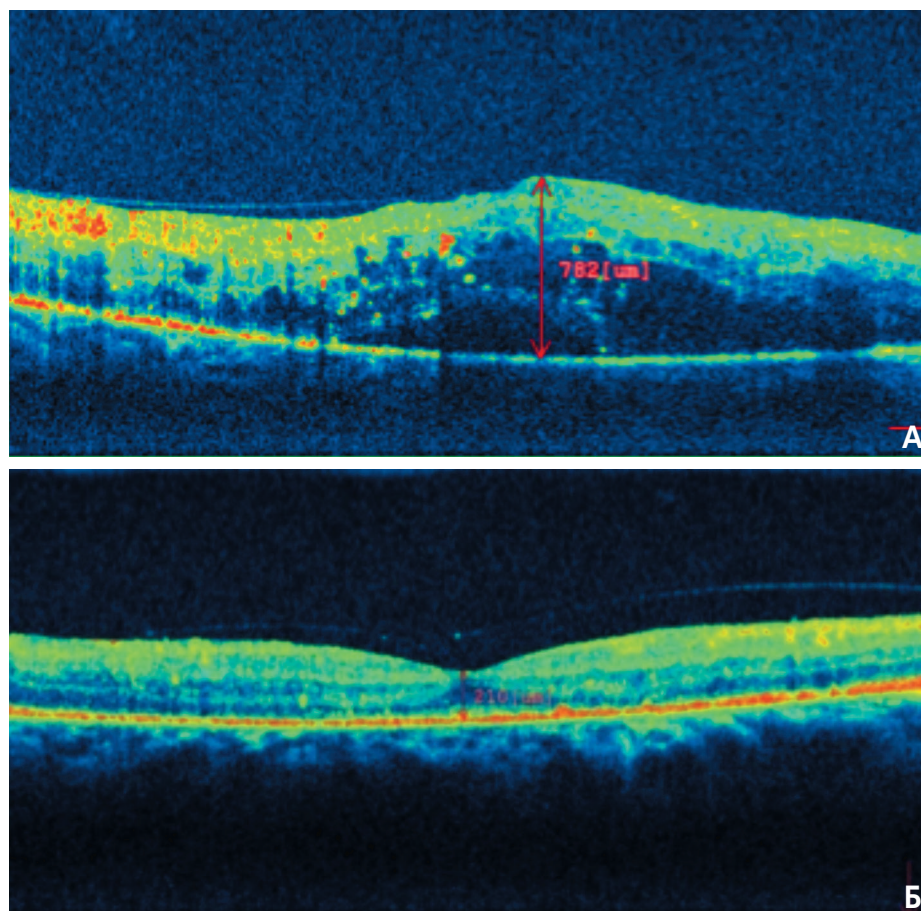
**Рис. 3.** Динамика изменения ВГД при применении имплантата с дексаметазоном у пациентов с диабетическим макулярным отеком  
**Fig. 3.** Dynamics of IOP changes when using an implant with dexamethasone in patients with diabetic macular edema

ДМО (или может быть применен в комбинированной терапии с анти-VEGF или лазерной коагуляцией сетчатки), обеспечивающей более высокие функциональные результаты и возможность уменьшения количества инъекций [19].

Зарубежные исследования по применению интравитреального имплантата дексаметазона у пациентов, не получавших антивазопролиферативную интравитре-

альную фармакотерапию, и пациентов, рефрактерных к данному лечению, показали, что более высокую прибавку остроты зрения и большее снижение толщины центральной зоны сетчатки имели пациенты, получившие имплантат с дексаметазоном в качестве начальной терапии [2]. Аналогичные результаты были получены при проведении международного, мультицентрового, сравнительного, ретроспективного исследования IRGREL-





**Рис. 4.** Томограмма центральной зоны сетчатки пациента К.: А – до ИВВ имплантата с дексаметазоном; Б – через 4 месяца после ИВВ имплантата с дексаметазоном

**Fig. 4.** Scan: central zone of the retina of patient K.: А – before IVI of the implant with dexamethasone; Б – 4 months after IVI of the implant with dexamethasone

DEX [20]. Результаты проведенного нами исследования согласуются с данными международных исследований.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что интравитреальное введение дексаметазон-содержащего биодеградируемого имплантата с дексаметазоном уже через 1 месяц оказывает положительное влияние на все слои сетчатки у пациентов с диабетическим макулярным отеком, ранее получавших анти-VEGF терапию.

Наиболее выраженный (в 94,8 % случаев) терапевтический эффект в отношении улучшения архитектоники ретинальных слоев и уменьшения отека сетчатки наблюдался через 3 месяца после интравитреального введения имплантата с дексаметазоном.

Учитывая, что разрешение фовеолярного отека и высокие функциональные результаты, сохраняющиеся в течение полугода у 89,6 % пациентов, были достигнуты всего после одной инъекции интравитреального имплантата с дексаметазоном, последний может быть рекомендован при впервые выявленном диабетическом макулярном отеке.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas 9th edition, 2019.
2. Castro-Navarro V, Cervera-Taulet E, Navarro-Palop C et al. Intravitreal dexamethasone implant Ozurdex® in naïve and refractory patients with different subtypes of diabetic macular edema. BMC Ophthalmol. 2019;11;19(1):15. doi: 10.1186/s12886-018-1022-9
3. Липатов Д.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным федерального регистра пациентов с сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2018;21(4):230–240 [Lipatov DV, Vikulova OK, ZHeleznyakova AV et al. Epidemiologiya diabeticheskoy retinopatii v Rossijskoj Federacii po dannym federal'nogo registra pacientov s saharnym diabetom. Saharnyj diabet. 2018;21(4):230–240. (In Russ.)]
4. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018;21(3):144–159 [Dedov II. Saharnyj diabet v Rossijskoj Federacii: rasprostranennost', Zabolevaemost', smertnost', parametry uglevodnogo obmena i struktura saharosnizhayushchej terapii po dannym federal'nogo

- registra sahnarogo diabeta, status 2017 g. Saharnyj diabet. 2018;21(3):144–159. (In Russ.)]
- Giovannini A, Parravano M, Ricci F. Management of diabetic macular edema with intravitreal dexamethasone implants: Expert recommendations using a Delphi-based approach. *Eur. J. Ophthalmol.* 2019;29(1):82–91. doi: org/10.1177/1120672118781236
  - Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM et al. RIDE and RISE Research Group Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2013;120:2013–2022.
  - Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM et al. Early and Long-term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *American J. Ophthalmology.* 2016;172:72–79. doi.org/10.1016/j.ajo.2016.09.012
  - Moon Young Choi. Characteristics of diabetic macular edema patients refractory to anti-VEGF treatments and a dexamethasone implant. *PLoS One.* 2019;14(9): e0222364.
  - Chawan-Saad J, Wu M, Wu A, Wu L. Corticosteroids for Diabetic Macular Edema. *Taiwan. J. Ophthalmol.* 2019;13;9(4):233–242. doi: 10.4103/tjo.tjo\_68\_19. eCollection 2019 Oct-Dec.PMID: 31942428
  - Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Front Immunol.* 2020;6;11:583–687. doi: 10.3389/fimmu.2020.583687. eCollection 2020.
  - Elbay A, Kirik F, Ekinci C, Koysak A. Regression of Serous Macular Detachment After Intravitreal Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2019;24. doi: 10.1089/jop.2019.0028
  - Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F. Клинические рекомендации Европейского общества специалистов-ретинологов (EURETINA) по лечению диабетического макулярного отека. *Ophthalmologica.* 2017;25.
  - Mesquida M, Drawnel F, Fauser S. The role of inflammation in diabetic eye disease. *Semin Immunopathol.* 2019;41(4):427–445. doi: 10.1007/s00281-019-00750-7. Epub 2019 Jun 7
  - Chang-Lin J, Attar M, Acheampong AA et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:80–86. doi: 10.1167 / iovs.10-5285
  - Kodjikian L. International, Pharmacological Management of Diabetic Macular Edema in Real-Life Observational Studies. *BioMed.* 2018. Article ID 8289253, P. 16. doi: 10.1155 / 2018/8289253
  - Pacella E, Vestri AR, Muscella R et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clin. Ophthalmol.* 2013;7:1423–1428. doi: 10.2147 / OPTH.S48364
  - Каменских ТГ, Батищева ЮС, Гилева ЕВ, Колбенеv ИО. Опыт антиангиогенной и кортикостероидной терапии диабетического макулярного отека. Саратовский научно-медицинский журнал. 2017;13(2):383–388. [Kamenskikh TG, Batishcheva YuS, Kolbenev IO // Experience of antiangiogenic and corticosteroid therapy of a diabetic macular edema Saratov. *Journal of Medical Scientific Research.* 2017;13(2):383–388 (in Russian)].
  - Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2017;237(4):185–222.
  - Garcia-Layana A, Figueroa MS, Arias L et al. Clinical Decision-Making when Treating Diabetic Macular Edema Patients with Dexamethasone Intravitreal Implants. *Ophthalmologica.* 2018;240(2):61–72.
  - Iglicki M, Busch C, Zur D et al. Dexamethasone implant for diabetic macular edema in naïve compared with refractory eyes. *Retina.* 2019;39(1):44–51. doi: 10.1097/IAE.0000000000002196

**Информация об авторах**

**Бикбов Мухаррам Мухтарамович** — доктор медицинских наук, профессор, директор Уфимского НИИ глазных болезней, eye@anrb.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

**Зайнуллин Ринат Мухаметович** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением витреоретинальной и лазерной хирургии Уфимского НИИ глазных болезней, rinatmedical@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2357-0968>

**Кудоярова Ксения Игоревна** — научный сотрудник отдела витреоретинальной и лазерной хирургии Уфимского НИИ глазных болезней, pasinkowa2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2148-4708>

**Каланов Марат Римович** — кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог 4-го микрохирургического отделения Уфимского НИИ глазных болезней, kalanov\_marat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8480-7949>

**Author information**

**Bikbov Mukharram Mukhtaramovich** — PhD, Professor, Director of Ufa Eye Research Institute, eye@anrb.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

**Zainullin Rinat Mukhametovich** — MD, Head of department of vitreoretinal and laser surgery of Ufa Eye Research Institute, rinatmedical@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2357-0968>

**Kudoyarova Ksenia Igorevna** — researcher department of vitreoretinal and laser surgery of Ufa Eye Research Institute, pasinkowa2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2148-4708>

**Kalanov Marat Rimovich** — MD, ophthalmologist of the 4th microsurgical department of Ufa Eye Research Institute, kalanov\_marat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8480-7949>

**Вклад авторов в работу:**

**М.М. Бикбов:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**Р.М. Зайнуллин:** редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**К.И. Кудоярова:** сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

**М.Р. Каланов:** анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

**Authors' contribution:**

**M.M. Bikbov:** significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version to be published.

**R.M. Zainullin:** editing, final approval of the version to be published.

**K.I. Kudoyarova:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing, text writing.

**M.R. Kalanov:** analysis and processing of the material, statistical data processing, writing the text.

**Финансирование:** Авторы не получили конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

**Financial transparency:** Authors have no financial interest in the submitted materials or methods.

**Conflict of interest:** None.

*Поступила: 26.03.2022*

*Переработана: 08.08.2022*

*Принята к печати: 31.08.2022*

*Originally received: 26.03.2022*

*Final revision: 08.08.2022*

*Accepted: 31.08.2022*