

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-2-9-11>

Эффективность и оценка резистентности диабетического макулярного отека к терапии ингибитором ангиогенеза

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

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», Уфа

РЕФЕРАТ

Цель. Изучить эффективность применения интравитреальной анти-VEGF терапии при макулярном отеке у пациентов с сахарным диабетом.

Материал и методы. В исследовании участвовало 42 пациента (42 глаза) с макулярным отеком на фоне компенсированного сахарного диабета 2-го типа. Всем пациентам было выполнено 5 загрузочных доз афлиберцепта с интервалом 1 месяц. Ежемесячно проводили оптическую когерентную томографию макулярной области оперированного глаза, определение остроты зрения и уровня внутриглазного давления.

Результаты. После 5 интравитреальных инъекций афлиберцепта толщина сетчатки достигла нормальных значений и в среднем составила $183,8 \pm 19,9$ мкм. ВГД в среднем находилось в пределах 14–15,0 мм рт. ст. Процент резистентности к терапии афлиберцептом составил 14,3%, что согласуется с результатами рандомизированных клинических исследований.

Заключение. Интравитреальное введение афлиберцепта показало высокую эффективность в лечении диабетического макулярного отека и позволило повысить остроту зрения с $0,28 \pm 0,09$ до $0,5 \pm 0,1$ после пяти ИВВ инъекций у 85,7% пациентов.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, макулярный отек, анти-VEGF терапия. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;2:9–11.

ABSTRACT

Effectiveness of intravitreal anti-vegf therapy application in treatment of diabetic macular edema

M.M. Bikbov, K.I. Kudoyarova, R.M. Zainullin, T.R. Gilmansin

Ufa Eye Research Institute, Ufa

Purpose. To study the effectiveness of the use of intravitreal anti-VEGF therapy for macular edema in patients with diabetes.

Material and methods. The study involved 42 patients (42 eyes) with macular edema, against the background of compensated type 2 diabetes mellitus. All patients received 5 loading doses of aflibercept with an interval of 1 month. Monthly optical coherence tomography of the macular region of the operated eye was performed, and visual acuity and intraocular pressure were determined.

Results. After 5 intravitreal aflibercept injections, the thickness of the retina reached normal values and averaged 183.8 ± 19.9 , IOP was

within 15.0 mm Hg. Art. in all cases. The percentage of resistance to aflibercept therapy was 14.3%, which is also consistent with the results of randomized clinical trials.

Conclusion. Intravitreal administration of aflibercept has been shown to be highly effective in the treatment of diabetic macular edema and allowed to increase visual acuity to 0.5 ± 0.1 after 5 intravitreal injections in 85.7% of patients.

Key words: diabetic retinopathy, macular edema, anti-VEGF therapy. ■

Point of View. East – West. 2021;2: 9–11.

Распространенность диабетического макулярного отека (ДМО) во всем мире неуклонно нарастает. Это заболевание стало одной из главных причин потери зрения у трудоспособного населения [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 (СД) 1-го типа и у 25% пациентов 2-го типа [4–5].

Основную роль в развитии ДМО играет нарушение внутреннего гематоретинального барьера, возникающее вследствие анатомического повреждения на уровне клеток эндотелия капилляров (нарушения функционирования систем межклеточных контактов или повреждения эндотелия), вызванного локальной гипоксией сетчатки, осмотическим стрессом, повышенной экспрессией сосудистого эндотелиального фактора роста – VEGF (vascular

endothelial growth factor) и провоспалительных цитокинов [6].

Действие VEGF опосредуется через тирозинкиназные рецепторы I и II типа – VEGFR-1 и VEGFR-2, присутствующих на поверхности эндотелиальных клеток [7]. Увеличение секреции VEGF приводит к повышению проницаемости собственных сосудов и стимуляции роста новообразованных. В настоящее время появляются исследования о вовлечении плацентарного фактора ро-

Таблица

Результаты применения интравитреального введения афлиберцепта при диабетическом макулярном отеке

Срок наблюдения	Острота зрения	ВГД, мм рт. ст.	Толщина сетчатки в макуле, мкм
До лечения	0,28±0,09	15,1±4,1	475,5±25,1
Через 1 месяц после 1 ИВИ	0,45±0,1*	15,3±4,2	320,5±23,1*
Через 1 месяц после 2 ИВИ	0,48±0,1*	15,9±4,1	211,1±20,2*
Через 1 месяц после 3 ИВИ	0,45±0,1*	14,7±3,9	219±21,2*
Через 1 месяц после 4 ИВИ	0,53±0,1*	15,3±4,3	193±22,4*
Через 1 месяц после 5 ИВИ	0,47±0,1*	13,9±4,1	186,1±20,1*
Через 2 месяца после 5 ИВИ	0,5±0,1*	14,2±4,2	183,8±19,9*

Примечание: * достоверные различия по сравнению с данными до интравитреальной фармакотерапии ($p < 0,05$).

ста (placental growth factor – PlGF) в патогенез ДМО [8, 9]. Предполагается, что PlGF за счет связывания с рецептором VEGFR-1 и вовлечения иммунокомпетентных клеток в патологический каскад может оказывать влияние на развитие патологического ангиогенеза [10]. Как известно, препараты бевацизумаб (не зарегистрирован для применения в офтальмологии на территории России) и ранибизумаб блокируют все изоформы VEGF-A, тогда как афлиберцепт блокирует также VEGF-B и PlGF [11, 12].

Однако опубликованные исследования, демонстрирующие эффективность афлиберцепта при лечении ДМО, не дают ответов на все вопросы [13, 14]. Поэтому эта проблема по-прежнему остается актуальной.

ЦЕЛЬ

Изучить эффективность применения интравитреальной анти-VEGF терапии при макулярном отеке у пациентов с сахарным диабетом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 42 пациента (42 глаза) с макулярным отеком (МО) на фоне компенсированного СД 2-го типа (средняя его продолжительность составила 13,1±3,4 лет). Возраст пациентов – в среднем

66,8±4,7 лет. Количество женщин – 22 (52,3%), мужчин – 20 (47,7%). Все пациенты имели компенсированный уровень гликемии на фоне приема таблетированных форм сахароснижающих препаратов.

Всем пациентам было выполнено 5 загрузочных доз афлиберцепта с интервалом 1 месяц. После интравитреальных инъекций (ИВИ) данного препарата была рекомендована местная антибактериальная терапия в виде инстилляций, контроль внутриглазного давления (ВГД) у офтальмолога по месту жительства.

Ежемесячно проводили спектральную оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулярной области оперированного глаза на приборе RS 3000 (NIDEK, Япония) в режиме «macula multi cross, 6 mm», а также определение остроты зрения и уровня ВГД на протяжении срока наблюдения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась 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 И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения на глазном дне до интравитреальной фармакотерапии

характеризовались наличием микроаневризм, 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 411 до 672 мкм и составила в среднем 475,5±25,1 мкм.

Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) варьировала от 0,1 до 0,8, составив в среднем 0,28±0,09. ВГД находилось в пределах нормальных значений и составило в среднем 15,1±4,1 мм рт. ст.

Через 1 месяц после ИВИ воспалительных реакций ни в одном случае выявлено не было. По данным ОКТ сохранялся кистозный отек макулярной области с тенденцией к уменьшению толщины в фовеоле до 320,5±23,1 мкм. МКОЗ повысилась в среднем до 0,45±0,1.

Через 1 месяц после второй инъекции афлиберцепта отмечалось дальнейшее уменьшение толщины сетчатки и значительное улучшение остроты зрения (табл.). Через месяц после 3 инъекций признаков отека не наблюдалось у 35 пациентов (83,3%). При этом толщина сетчатки в фовеоле значительно уменьшилась – в среднем на 46%, с частичным восстановлением фовеолярного углубления. Отмечалось значительное повышение МКОЗ, значе-

ния ВГД оставались стабильными у всех пациентов.

Четвертая и пятая инъекции данного анти-VEGF препарата позволили достичь нормальной толщины сетчатки и высокой остроты зрения у 85,7% пациентов. При этом средний уровень ВГД обычно находился в пределах 14-15,0 мм рт. ст. (табл.).

Известно, что одним из важных исследований в изучении эффективности и безопасности интравитреальных инъекций афлиберцепта при ДМО было рандомизированное контролируемое исследование II фазы DA VINCI, включавшее 221 пациента. После 12 месяцев лечения улучшение МКОЗ в группах пациентов, получавших афлиберцепт, составило от 9,7 до 13,1 буквы. Исследование DA VINCI показало, что по сравнению с лазерной терапией, интравитреальная терапия афлиберцептом гораздо более эффективна для повышения МКОЗ и уменьшения центральной толщины сетчатки по данным ОКТ [15]. Схожие результаты отмечались в рандомизированных клинических исследованиях VIVID и VISTA, в ходе которых было выявлено повышение МКОЗ +11,4 и +11,5 буквы, соответственно, в группе пациентов, получавших афлиберцепт через каждые 4 недели [16]. Согласно полученным нами данным, применение 5 последовательных инъекций афлиберцепта показало также весьма высокую эффективность, выражающуюся в повышении МКОЗ в 1,8 раза и снижении толщины сетчатки в макулярной области в 2,6 раза. Процент резистентности к терапии афлиберцептом составил 14,3%, что также согласуется с результатами рандомизированных клинических исследований [17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интравитреальное введение афлиберцепта способствовало улучшению структурно-функциональных параметров сетчатки, уменьшению ее толщины в макулярной области и обусловило высокую эффективность в лечении диабетического макулярного отека, позволив повысить остроту зрения (в среднем с $0,28 \pm 0,09$ до $0,5 \pm 0,1$) после пяти интравитреальных инъекций у 85,7% пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов М.М., Гильманшин Т.Р., Зайнуллин Р.М. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Республике Башкортостан. Современные технологии в офтальмологии. 2019; 1: 440-443.
2. Бикбов М.М., Гильманшин Т.Р., Зайнуллин Р.М., Кудоярова К.И. К вопросу об эпидемиологии сахарного диабета и диабетической ретинопатии в Республике Башкортостан. Acta Biomedica Scientifica. 2019; 4(4): 66-69.
3. Bikbov M.M., Fayzrakhmanov R.R., Kazakbaeva G.M., et al. Prevalence, awareness and control of diabetes in Russia: the Ural eye and medical study on adults aged 40+ years. PLoS ONE. 2019. T. 14. № 4. С. e0215636.
4. Klein R., Klein B.E. Moss S.E. et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology. 1984; 91:1464-1474.
5. Бикбов М.М., Зайнуллин Р.М. Перераспределение макулярных пигментов при лечении макулярного отека на фоне сахарного диабета. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2019. № 1. С. 51-54.
6. Haller J.A., Schachat A.P. Update on the pathophysiology, molecular biology, and treatment of macular edema. Advanced studies in ophthalmology. 2007; 4(7): 178-190.
7. Cao Y. Positive and negative modulation of angiogenesis by VEGFR1 ligands. Signal. 2009; 2 (59): re1. doi: 10.1126/scisignal.259re1

8. Исхакова А.Г., Золотарев А.В., Виктор Д.А. и др. Роль факторов роста сосудов в развитии диабетической ретинопатии и макулярного отека. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (2): 62-69.

9. Ando R., Noda K., Namba S. Aqueous humour levels of placental growth factor in diabetic retinopathy. Acta Ophthalmol. 2014; 92: 245-246.

10. Miyamoto N., de Kozak Y., Jeanny J. Placental growth factor-1 and epithelial haemato-retinal barrier breakdown: potential implication in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Diabetologia. 2007; 50: 461-470.

11. Papadopoulos N., Martin J., Ruan Q. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. Angiogenesis. 2012; 15 (2): 171-185.

12. Санторо Э.Ю. Опыт применения афлиберцепта в лечении диабетического макулярного отека по стандартному протоколу в реальной клинической практике. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (4): 80-85.

13. Каменских Т.Г., Батищева Ю.С., Колбенева И.О. и др. Опыт антиангиогенной и кортикостероидной терапии диабетического макулярного отека. Саратовский научно-медицинский журнал. 2017; 13 (2): 383-388.

14. Ziemssen F., Schlottman P.G., Lim J.I. Initiation of intravitreal aflibercept injection treatment in patients with diabetic macular edema: a review of VIVID DME and VISTA DME data. Int. J. Retina Vitreous. 2016; 11 (2): 16 doi: 10.1186/s40942-016-0041-z

15. Do D.V., Schmidt-Erfurth U., Gonzalez V.H. The DA VINCI study: Phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011; 118: 1819-1826.

16. Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. Ophthalmology. 2015; 122: 2044-2052.

17. Korobelnik J.F., Do D.V., Schmidt-Erfurth U. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2014; 121: 2247-2054.

18. Martínez A.H., Delgado E.P., Silva G. Early versus late switch: How long should we extend the anti-vascular endothelial growth factor therapy in unresponsive diabetic macular edema patients? European Journal of Ophthalmology. 2019; 7: 1-8.