

И.В. Злобин¹, С.А. Алпатов^{1, 2}

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТРАВИРЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ РАНИБИЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ МАКУЛЯРНЫМ ОТЁКОМ

Иркутский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологии»
(Иркутск)

ГОУДПО «Иркутский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению
и социальному развитию»² (Иркутск)

Интравитреальное введение ранибизумаба (луцентиса) в дозе 0,5 мг является безопасным и
достаточно эффективным методом лечения пациентов с ДМО. Луцентис позволяет стабилизировать
или улучшить остроту зрения и уменьшить явления диабетического макулярного отека в виде
уменьшения толщины сетчатки. Необходимо проведение дополнительных исследований для
определения оптимальной дозы и режима введения препарата.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, луцентис

EFFICACY OF INTRAVITREAL RANIBIZUMAB IN TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA

И.В. Злобин¹, С.А. Алпатов^{1, 2}

¹Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Irkutsk

²Irkutsk Institute of Postgraduate Medical Education, Irkutsk

*Intravitreal injection of ranibizumab (lucentis) at dose 0,5 mg is effective and safe method of treatment of pa-
tients with diabetic macular edema. Lucentis allows stabilizing or improving visual acuity as well as decreasing
manifestations of macula edema by reducing retinal thickness.*

Key words: diabetic macular edema, lucentis

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным многочисленных исследований, диабетический макулярный отек (ДМО) считается одной из наиболее серьезных, прогностически неблагоприятных и трудно поддающихся лечению форм диабетической ретинопатии. ДМО также является одной из главных причин снижения зрения у больных сахарным диабетом (СД) [15, 18]. В США количество впервые выявленных больных с диабетическим макулярным отеком составляет 75 000 человек ежегодно. Частота встречаемости ДМО, в зависимости от длительности течения сахарного диабета, колеблется от 15 до 42 %. Частота макулярного отека зависит также и от тяжести диабетической ретинопатии, достигая при пролиферативной стадии 70 %. Вследствие структурных изменений в эндотелии сосудов сетчатки происходит нарушение гемато-ретинального барьера, повышение проницаемости сосудистой стенки и накопление жидкости в межклеточном пространстве сетчатки [2, 4]. Сдавление клеток интрапретинальной жидкостью ведет к постепенной гибели нейронов и неизбежному ухудшению зрения [19].

До недавнего времени фокальная лазеркоагуляция и лазеркоагуляция макулы в виде решетки были общепринятым методом лечения ДМО. Как показали опубликованные в 1985 г. данные исследования по раннему лечению диабетической ретинопатии (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)), лазеркоагуляция позволяет значительно замедлить ухудшение зрения у больных с ДМО по сравнению с пациентами контрольной группы,

за которыми лишь велось наблюдение [2, 8]. В то же время известно, что лазеркоагуляция является деструктивным методом лечения, при котором происходит повреждение ретинальной ткани. Более того, рядом исследователей было показано, что некоторые формы отека, и, прежде всего диффузный и кистовидный, остаются рефрактерными к лазерному воздействию [6, 10].

Неудовлетворенность результатами лазеркоагуляции вызвала интерес к альтернативным методам лечения, и прежде всего, к применению блокаторов фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)) [5, 12].

В настоящее время считается, что важнейшую роль в нарушении сосудистой проницаемости при целом ряде глазных заболеваний, в том числе и ДМО, играют факторы роста и прежде всего VEGF. В работах N. Ferrara (2004) показано, что увеличение уровня VEGF способствует увеличению проницаемости кровеносных сосудов, а гипоксия является основным индуктором выработки этого фактора [9]. Было показано, что чем сильнее нарушена сосудистая проницаемость, тем выше уровень VEGF [20]. Выявлено значительное повышение уровня VEGF во внутрглазной жидкости пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией [11]. Более того, инъекции VEGF в нормальные глаза приматов вызывали патологические процессы, сходные с проявлениями диабетической ретинопатии, включая образование микроаневризм и увеличение проницаемости сосудов [16]. Таким образом, лечение, направленное

на блокирование VEGF, может быть эффективной стратегией в лечении диабетических проявлений в глазу и, в частности, ДМО. Ранибизумаб (луцентис) является легальным разрешенным к внутрглазному применению анти-VEGF препаратом, который показал высокую эффективность и безопасность в лечении ряда заболеваний, и, прежде всего, влажной возрастной макулярной дегенерации [3, 7]. Предварительные результаты, полученные как в ходе проведенных, так и продолжающихся исследований его эффективности в лечении ДМО дают обнадеживающие результаты [17].

Так, по данным крупного мультицентрового исследования RESOLVE II видно, что после 12 мес. наблюдения острота зрения у больных, получавших ранибизумаб, улучшилась в среднем на 10,3 буквы по шкале EDTRS против ухудшения на 1,4 в группе плацебо. Соответственно, толщина сетчатки в центре (ТСЦ) в группе больных, получавших ранибизумаб, уменьшилась на 194 мкм, а в группе плацебо – только на 48 мкм [13].

Результаты III фазы исследования RESTORE показали, что лечение ранибизумабом существенно эффективнее, чем лазерная терапия. Так, через 1 год после начала лечения у 37 % пациентов, получавших монотерапию ранибизумабом в дозе 0,5 мг, и у 43 % больных, получавших лечение и ранибизумабом и лазером, наблюдалось стойкое улучшение зрения на 10 букв и более в сравнении с 16 % при использовании только одной лазерной терапии [14].

ЦЕЛЬ

Показать эффективность и безопасность применения интравитреальных инъекций ранибизумаба в лечении пациентов с диабетическим макулярным отеком.

МЕТОДИКА

Обследовано 25 пациентов (33 глаза) с диабетическим макулярным отеком, получавших в качестве лечения минимум одну интравитреальную инъекцию ранибизумаба (луцентиса). Исследование проводилось с разрешения Локального Этического Комитета Иркутского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова. До начала лечения пациенты получали полную информацию о том, что препарат применяется не по прямому назначению. Были подробно объяснены все возможные преимущества и риски предлагаемого лечения. Средний возраст больных составил 58 лет (от 19 до 76), из них было 8 мужчин и 17 женщин. В исследование были включены пациенты как с фокальным, так и с диффузным макулярным отеком. Уровень сахара крови был предварительно стабилизирован. Больные, перенесшие инсульт или инфаркт миокарда менее чем 6 мес. назад в исследование не включались. Всем больным было проведено офтальмологическое исследование, включая оптическую когерентную томографию высокого разрешения на приборе Cirrus HD OCT (Carl Zeiss Meditec Inc.) протокол

Macular cube 512 × 128. Основными диагностическими критериями явилась оценка остроты зрения и определяемые с помощью ОСТ толщина сетчатки в центре (ТСЦ) и объем макулы. Пролиферативная диабетическая ретинопатия диагностирована в 6 глазах, непролиферативная – в 27. На 21 глазу ранее была проведена фокальная, в виде решетки или панретинальная лазеркоагуляция не менее 6 мес. назад. Интравитреальное введение луцентиса в дозе 0,5 мг (0,05 мл) производилось в условиях операционной по стандартной технологии, через плоскую часть цилиарного тела в 3,5–4 мм от лимба иглой калибра 32 Ga. Пациенты осматривались накануне вмешательства, на следующий день и через 1 месяц после инъекции для контроля и решения вопроса о продолжении лечения. Регистрировались осложнения, как со стороны органа зрения, так и со стороны организма в целом. Критерием продолжения лечения ранибизумабом было сохранение макулярного отека. Длительность наблюдения составила не менее 6 мес. после последней инъекции.

При анализе результатов лечения был применен статистический непараметрический критерий Wilcoxon [1]. За доверительную значимость принята величина $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Количество интравитреальных инъекций в среднем составило 1,7 (от 1 до 5). Результаты лечения представлены в таблице 1.

Таблица 1
Динамика изменения остроты зрения и структурных показателей макулы у пациентов с ДМО ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	После 1 инъекции	После последней инъекции
Острота зрения, ед.	$0,29 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,04^*$	$0,38 \pm 0,04^*$
ТСЦ, мкм	$469 \pm 36,3$	$353 \pm 31,5^*$	$346 \pm 30,3^*$
Объем макулы, мм^3	$13,7 \pm 0,51$	$12,5 \pm 0,41^*$	$12,2 \pm 0,29^*$

Примечание: * – $p < 0,05$.

Из таблицы 1 видно, что в результате лечения острота зрения повысилась на $0,09 \pm 0,02$. Наибольший положительный эффект отмечен после первой инъекции, когда центральное зрение улучшилось в среднем на $0,05 – 0,07$. Последующие введения препарата давали меньшую прибавку – от 0,01 до 0,02. В общем, острота зрения улучшилась на 24-х из 33 глаз (72,7 %), не изменилась на 9 (27,3 %). Ухудшения остроты зрения не произошло ни в одном случае. Чем ниже была исходная острота зрения, тем в меньшей степени происходило улучшение зрительных функций. Так, прибавка зрения на 2 и более строки по таблице Снеллена отмечена только у больных с дооперационной остротой зрения 0,2 и выше. У пациентов с меньшей остротой зрения прибавка не превышала 0,1,

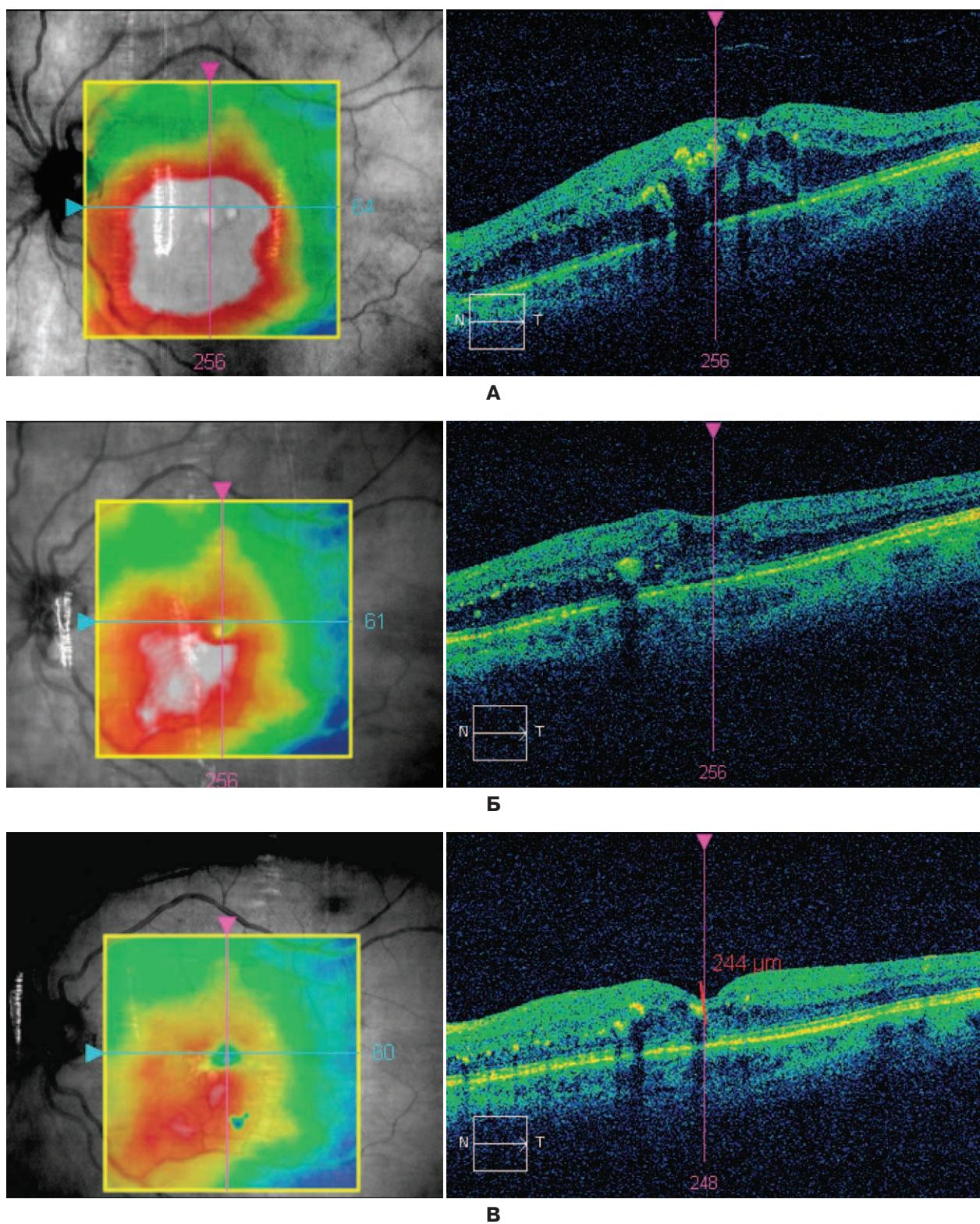


Рис. 1. Оптическая когерентная томография пациента 52 лет с диабетическим макулярным отеком. **А** – до лечения на вертикальном скане, выполненном через фовеа определяется потеря нормального контура макулы, диффузное утолщение сетчатки до 600 мкм, появление участков низкой (интрапретинальные кисты) и высокой оптической плотности (твёрдые экссудаты), скопление субретинальной жидкости. Острота зрения с максимальной коррекцией 0,3. Пациенту выполнена интравитреальная инъекция 0,5 мг луцентиса. **Б** – через 1 мес. после инъекции луцентиса отмечается уменьшение отека сетчатки, количества твёрдых экссудатов и интрапретинальных кист. Максимальная толщина сетчатки в макуле уменьшилась до 440 мкм. Острота зрения не изменилась. **В** – Через 3 мес. (3 инъекции) на томограмме видна значительная регрессия отека макулы. Появилось фовеолярное вдавление, размеры кист и экссудатов уменьшились. Толщина сетчатки в фовеоле равна 244 мкм. Максимальная толщина в зоне еще сохраняющегося отека составляет 385 мкм. Острота зрения повысилась до 0,5.

что, вероятно, объясняется более выраженной гибелью ретинальной ткани.

ТСЦ уменьшилась в среднем на 116,4 мкм (25 %) через 1 мес. после первой инъекции и составила $346 \pm 30,3$ мкм после финальной. Уменьшение толщины сетчатки сопровождалось уменьшением диаметра интрапаретинальных кист, частичным расасыванием твердых экссудатов (рис. 1).

Большое внимание уделялось флуоресцентной ангиографии (ФАГ). Это исследование позволило оценить топографическую локализацию источника ликеджа, его морфологическую характеристику, площадь распространения жидкости, а также проследить динамику ретинальных сосудистых изменений в ходе лечения. ФАГ является крайне важным методом исследования для решения вопроса о комбинированном лечении ранибизумабом и лазерной коагуляцией (рис. 2).

Объем макулы – интегративный показатель, определяемый с помощью ОСТ, который характеризует динамику отека сетчатки по всей площади макулы, также уменьшился во всех случаях. Через 1 мес. после первого вмешательства он снизился на $1,2 \pm 0,2$ мм³ и на $1,5 \pm 0,23$ мм³ в конце периода наблюдения ($p < 0,05$).

При фокальном ДМО на фоне лечения происходило постепенное уменьшение размеров очагов экссудации вплоть до их полного исчезновения.

При диффузном отеке по мере уменьшения толщины сетчатки отмечено дробление обширной зоны патологического процесса на отдельные локальные очаги и переход, фактически, в форму более благоприятного фокального отека, что позволило в 6 случаях в последующем применить фокальную лазеркоагуляцию.

Наиболее стабильные показатели были получены при ежемесячных инъекциях луцентиса, выполнявшихся до полной ликвидации интрапаретинальных кист. В том случае, если лечение по какой-либо причине прекращалось до полного устранения явлений ДМО, через 2–3 мес. вновь отмечалось усиление макулярного отека со снижением зрительных функций. При этом последующие инъекции препарата были уже менее эффективными.

Большое значение в прогнозировании результатов лечения имеет степень дегенеративных изменений сетчатки и пигментного эпителия. Так у двух пациентов, несмотря на заметное уменьшение отека сетчатки, зрение заметно не прибавилась ввиду наличия в фовеа крупного фиброзированного твердого экссудата (рис. 3).

Ранний послеоперационный период протекал достаточно гладко у всех пациентов. Ни в одном из 34 глаз не было выявлено повышение ВГД выше 24 мм рт.ст. Не было отмечено случаев серьезного

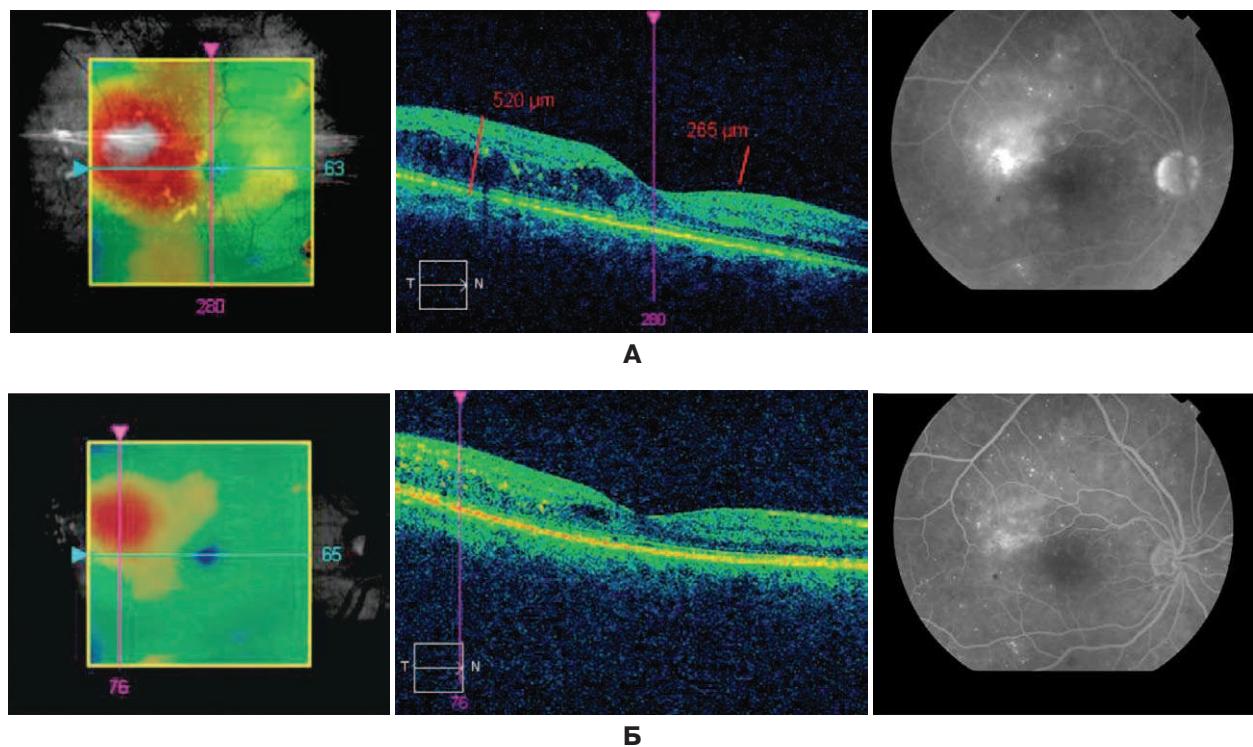


Рис. 2. Оптическая когерентная томография и флуоресцентная ангиография у пациента с фокальным диабетическим макулярным отеком. **А** – до лечения на скане определяются выраженный фокальный парафовеолярный отек, распространяющийся в фовеа, интрапаретинальные кисты, единичные твердые экссудаты. На ФАГ в проекции отека определяются участки гиперфлуоресценции, указывающие на точную локализацию источника ликеджа, его интенсивность и площадь распространения. **Б** – после двух интравитреальных инъекций ранибизумаба в дозе 0,5 мг определяется значительное уменьшение высоты, площади отека на ОСТ и интенсивности ретинального просачивания жидкости на ФАГ. Острота зрения повысилась с 0,5 до 0,7. В дальнейшем пациенту выполнена фокальная лазеркоагуляция.

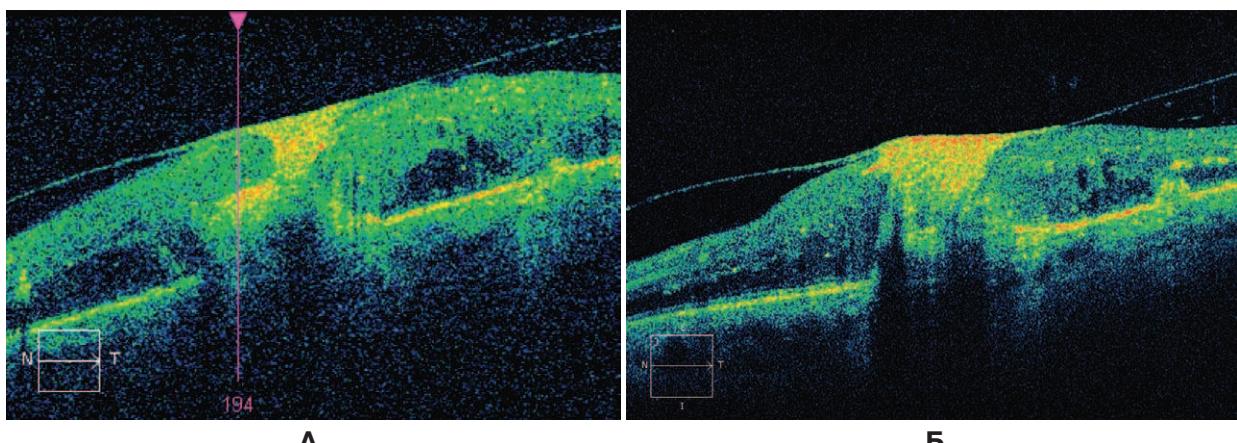


Рис. 3. Томограмма макулы пациентки с выраженным ДМО. **А** – ОСТ до лечения. На вертикальном скане определяется резкое утолщение сетчатки, интрапретинальные кисты. Слои сетчатки четко не прослеживаются. В фовеа – массивный твердый экссудат. **Б** – ОСТ после 2 инъекций луцентиса. Отек сетчатки уменьшился. Рассасывания твердого экссудата нет.

воспаления или расстройств кровообращения. Общесоматических осложнений также не зарегистрировано. В более позднем периоде (через 5, 6 и 8 месяцев после окончания лечения) у 3 пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией было отмечено постепенное прогрессирование витреоретинальной пролиферации, по поводу чего им была выполнена витрэктомия.

ВЫВОДЫ

Интратривреальное введение ранибизумаба (луцентиса) в дозе 0,5 мг является безопасным и достаточно эффективным методом лечения пациентов с ДМО. Луцентис позволяет стабилизировать или улучшить остроту зрения и уменьшить явления диабетического макулярного отека в виде уменьшения толщины сетчатки. Необходимо проведение дополнительных исследований для определения оптимальной дозы и режима введения препарата.

ЛИТЕРАТУРА

- Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М. : Прогресс, 1999. – С. 462.
- Измайлов А.С., Балашевич Л.И. Классификация и лазерное лечение диабетической макулопатии // Макула 2004 : мат. конф. – Ростов-на-Дону, 2004. – С. 39 – 42.
- Эффективность лечения влажной формы возрастной макулярной дегенерации в зависимости от стадии процесса / С.А. Алпатов [и др.] // Клиническая офтальмология. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 2 – 5.
- Antcliff R.J., Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy // SeminOphthalmol. – 1999. – Vol. 14. – P. 223 – 232.
- A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema / D.W. Chune [et al.] // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113. – P. 1706 – 1712.
- Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema // Ophthalmology. – 1983. – Vol. 90. – P. 1301 – 1317.
- Development of Ranibizumab, An Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Antigen Binding Fragment, As Therapy For Neovascular Age-Related Macular Degeneration / N. Ferrara [et al.] // Retina. – J. Retinal and Vitreous Diseases. – 2006. – Vol. 26, N 8. – P. 859 – 870.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1 // Arch. Ophthalmol. – 1985. – Vol. 103. – P. 1796 – 1806.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // Endocr. Rev. – 2004. – Vol. 25. – P. 581 – 611.
- Ferris F.L. III, Patz A. Macular edema: a complication of diabetic retinopathy // Surv. Ophthalmol. – 1984. – Vol. 28 (suppl). – P. 452 – 461.
- Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy / A.P. Adamis [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 118. – P. 445 – 450.
- Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema / C. Haritoglou [et al.] // Retina. – 2006. – Vol. 26. – P. 999 – 1005.
- Epidemiology and current evidence for treatment of diabetic macular edema patients in phase II RESOLVE study // 32nd World Ophthalmology Congress, Satellite symposium. – Berlin, 2010. – P. 256.
- On behalf of the RESTORE study group. Safety and efficacy of ranibizumab as monotherapy or adjunctive to laser photocoagulation in diabetic macular edema: 12-month results of the RESTORE study // Late-breaker presentation at EASDec Meeting. May 22, 2010.
- Moss S.E., Klein R., Klein B.E. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 105. – P. 998 – 1003.

16. Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate / M.J. Tolentino [et al.] // Am. J. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 133. — P. 373–385.
17. READ-2 Study Group. Primary end point (six months) results of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) Study / Q.D. Nguyen [et al.] // Ophthalmology. — 2009. — Vol. 116. — P. 2175–2181.
18. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV: Diabetic macular edema / R. Klein [et al.] // Ophthalmology. — 1984. — Vol. 91. — P. 1464–1474.
19. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema / Q.D. Nguyen [et al.] // Am. J. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 142. — P. 961–969.
20. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema / H. Funatsu [et al.] // Ophthalmology. — 2003. — Vol. 110. — P. 1690–1696.

Сведения об авторах

Злобин Игорь Владимирович – врач-офтальмолог 2 хирургического отделения Иркутского филиала «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, д. 337. тел.: 564-172)

Аллатов Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, врач высшей категории 1 хирургического отделение Иркутского филиала «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, д. 337. тел.: 564-171)