

ПРИМЕНЕНИЕ КОРТИКОСТЕРОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

УДК 617.7
ГРНТИ 76.29.56
БАК 14.01.07

© Ф. Е. Шадричев, Е. Б. Шкляров, Н. Н. Григорьева

Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр

✧ Макулярный отек у больных сахарным диабетом является частой причиной потери зрения. Лазерная коагуляция сетчатки, которая остается «золотым» стандартом лечения диабетического макулярного отека, позволяет в большинстве случаев стабилизировать, но не улучшить остроту зрения. Помимо этого, лазеркоагуляция сетчатки обладает серьезными побочными эффектами, а при «высоких» отеках часто не приводит к желаемому результату. В патогенезе отека сетчатки важная роль принадлежит воспалительным факторам, а также сосудистому эндотелиальному фактору роста. В настоящее время для лечения макулярного отека различной этиологии активно применяются кортикостероиды. Различные исследования подтверждают их эффективность в терапии диабетического макулярного отека. Данная статья посвящена использованию кортикостероидов для лечения диабетического макулярного отека.

✧ **Ключевые слова:** диабетический макулярный отек; триамцинолона ацетонид; интравитреальное введение кортикостероидов; лазерная коагуляция сетчатки.

Поражение сетчатки остается одним из самых тяжелых поздних осложнений сахарного диабета, существенно влияющим на качество жизни и часто приводящим к инвалидизации больных. Разработка рекомендаций по лечению диабетической ретинопатии и макулярного отека — это один из примеров применения доказательной медицины в клинической практике. В масштабных многоцентровых исследованиях были получены подробные данные по распространенности диабетических изменений сетчатки и их прогрессированию, оценены факторы риска развития диабетической ретинопатии и эффективность лазерного лечения, витреоретинальной хирургии и различных способов медикаментозного воздействия [34–37, 39–41, 67–71, 99, 103]. Полученная информация легла в основу современных стандартов помощи больным с угрожающей зрению диабетической ретинопатией. Однако, несмотря на это, количество слепых вследствие глазных проявлений сахарного диабета в течение последних лет продолжает расти во всем мире.

Одной из ведущих причин снижения зрения у пациентов с сахарным диабетом является макулярный отек [68–71]. В настоящее время для его терапии применяются лазерные, хирургические (витрэктомия) методы, а также интравитреальное введение кортикостероидов и ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF¹). Несмотря на появление новых лечебных методик, лазерная коагу-

ляция сетчатки (фокальная или по типу «решетки») продолжает оставаться «золотым» стандартом в лечении диабетического макулярного отека (ДМО). Лазерное вмешательство является единственным способом воздействия на ДМО с подтвержденной в многоцентровых исследованиях эффективностью (как изолированного лечебного мероприятия), которое позволяет на 50–60 % уменьшить риск потери зрения [41, 42]. Тем не менее, в исследовании ETDRS² за три года наблюдения острота зрения ухудшилась на 3 строки и более в 12 % глаз, а ее улучшение отмечалось только в 3 % случаев. Учитывая ограниченную эффективность лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС), присущие ей побочные явления, большие усилия были направлены на поиск и разработку других методов лечения ДМО. По-настоящему революционным в терапии ДМО стало применение местных инъекций кортикостероидов.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

В офтальмологии кортикостероиды начали использовать с 1950-х годов для подавления внутриглазного воспаления и пролиферации фибробластов. Их применяли местно в виде глазных капель или в виде субконъюнктивальных, парабульбарных и ретробульбарных инъекций, а также системно: перорально, внутривенно или внутримышечно. Интравитреально кортикостероид (дексаметазон) впервые был введен R. O. Graham в 1974 г. для ле-

¹ VEGF — Vascular endothelial growth factor — Сосудистый эндотелиальный фактор роста.

² ETDRS — Early Treatment Diabetic retinopathy Study — Исследование [эффективности] раннего лечения диабетической ретинопатии.

чения экспериментально вызванного эндофтальмита [50]. В дальнейшем разными исследователями были проведены работы по оценке эффективности и возможности интравитреального введения кортизона как на животных, так и на людях при различных клинических ситуациях. В эксперименте в стекловидное тело кортикостероиды вводили при пролиферативной витреоретинопатии, ретинальной и субретинальной неоваскуляризации, эндофтальмите, увеитах, макулярных отеках различного генеза [11, 24, 26, 30–32, 77, 78, 80, 100–102]. Также были опубликованы сообщения о случайном введении кортикостероидов [47, 95, 111]. Опираясь на эти клинические исследования и патогенетическую обоснованность R. Machemer (1988) подтвердил эффективность интравитреального введения кристаллических форм кортикостероидов для локального подавления внутриглазного воспалительного и пролиферативного процесса [79].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОКИНЕТИКА КОРТИКОСТЕРОИДОВ

В настоящее время известно, что в развитии ДМО ведущую роль играет патологическая сосудистая проницаемость, связанная с нарушением внутреннего гематоретинального барьера — эндотелия (наружный гематоретинальный барьер также может страдать при длительном существовании отека). Основными причинами нарушения проницаемости сосудов при диабетическом поражении сетчатки является повышенное перфузионное давление в ретинальных сосудах и избыточная продукция VEGF. В норме сетчатка содержит незначительное количество VEGF, однако гипоксия вызывает его гиперпродукцию. Иммуногистохимический анализ позволяет обнаружить VEGF в нейронах и пигментном эпителии сетчатки при наличии клинически значимых диабетических изменений [104]. Влияние VEGF на сосудистую проницаемость показано в работах L. Aiello с соавт. (1997) [9]. Ими было выполнено исследование на крысах, которым интравитреально вводили VEGF с последующей оценкой динамики сосудистой проницаемости методом витреальной флюорометрии. При этом у данной группы крыс достоверно увеличилось просачивание флюоресцеина по сравнению с группой, которой было введено плацебо. В работах D. Antonetti с соавт. (1999) было показано, что VEGF может нарушать сосудистую проницаемость за счет фосфорилирования белков межклеточных контактов, таких как occludin и zonula occluden-1, которые отвечают за непроницаемость мембран [10].

Действие кортикостероидов направлено на различные звенья патогенеза отека сетчатки. Через подавление активности фосфолипазы-A2 кортикостероиды снижают продукцию таких медиаторов воспалительных реакций как простагландины. Стероиды подавляют экспрессию гена VEGF, уменьшают продукцию VEGF через воздействие на тромбоцитарный фактор роста и фактор активации тромбоцитов, угнетают фосфорилирование окклюдина, препятствуют адгезии лейкоцитов [86–88, 110]. Есть данные о влиянии стероидов на экспрессию интерлейкина-6, фактора некроза опухоли TNF- α [43, 91]. Отмечено их ингибирующее действие на матричную РНК, участвующую в образовании интерлейкина-1 [72]. С другой стороны, стероиды стимулируют защитные противовоспалительные эффекты фактора, продуцируемого пигментным эпителием — PEDF³ [110].

В терапии ДМО используются инъекции триамцинолона ацетонида — кристаллического стероида. Триамцинолон, образующий вместе с растворителем суспензию, после его введения в стекловидное тело, оседает на его волокнах в виде белых кристаллов. В экспериментальных исследованиях было обнаружено, что растворитель может быть токсичным для внутриглазной ткани [54, 84]. Предполагали, что именно с его воздействием связаны случаи стерильного (асептического) эндофтальмита после интравитреального введения триамцинолона ацетонида (ИБТА). Стремясь свести к минимуму возможные токсические эффекты консерванта, некоторые исследователи использовали такие приемы как фильтрация суспензии триамцинолона ацетонида, центрифугирование и седиментация [45, 61, 97]. Однако ни одно исследование не выявило прямой токсичности триамцинолона ацетонида, введенного в глазное яблоко в высокой концентрации.

После введения триамцинолона ацетонида в стекловидное тело его фармакокинетика зависит от фактивности глаза (наличия хрусталика) и от того, была ли выполнена ранее на данном глазу витрэктомия. Исследования на животных показали, что в глазах после витреоленсэктомии время клиренса триамцинолона ацетонида наименьшее и составляет 6,5 суток, после витрэктомии — 18 суток, а в глазах, где витрэктомия и ленсэктомия не выполнялись, препарат обнаруживается в течение 41 суток [94].

По данным G. N. Scholes с соавт. (1985), период полувыведения триамцинолона ацетонида в стекловидном теле составил 1,6 суток, а через 21 сутки препарат в стекловидном теле уже не определялся [96]. Для дексаметазона эти показатели существенно

³ PEDF — Pigment epithelium-derived factor — Фактор, продуцируемый пигментным эпителием

меньше и составляют 2,5 часа и 7–14 суток, соответственно [50].

В исследовании Р. М. Веер с соавт. (2003) триамцинолон в стекловидном теле обнаруживался в течение 98 ± 28 суток. Период полувыведения триамцинолона ацетонида в неоперированных глазах составил 18,6 суток, а в глазах, перенесших витрэктомию — 3,2 суток [19].

Похожие результаты получили J. O. Mason с соавт. (2004), которые с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии обнаружили, что после ИВТА в дозе 4,0 мг препарат определяется в стекловидном теле в течение 2,75 месяца [83].

По данным F. Audren с соавт. (2004), период полувыведения триамцинолона ацетонида составил 15,4 суток, а максимальная продолжительность действия препарата достигла 140 суток. Исследователи выявили три фазы в воздействии триамцинолона ацетонида на толщину сетчатки: быстрое снижение, стабилизация состояния и рецидив отека [14].

Альтернативой интравитреальному введению триамцинолона ацетонида (по мнению некоторых исследователей) является его инъекция в субтенозовое пространство (СТП). Однако, вследствие незначительного проникновения вещества через склеру и хориоидею к месту поражения, эффект такой терапии, как правило, бывает недостаточным [105]. По данным М. Ипоце с соавт. (2004), после ИВТА концентрация препарата в стекловидном теле во много раз превышает таковую после введения в СТП ($1,22 \pm 0,24$ мкг/мл и менее 0,001 мкг/мл, соответственно) [56]. Некоторые исследования, посвященные сравнению эффективности введения триамцинолона ацетонида в СТП и в стекловидное тело, показали большую эффективность интравитреальной методики [20, 22]. В то же время в других работах обнаруживается схожая с ИВТА эффективность при введении препарата в СТП [5, 23, 28].

При применении инъекций в СТП важно учитывать возможные системные эффекты триамцинолона ацетонида, развивающиеся вследствие проникновения глюкокортикоида в общий кровоток. Это имеет особенное значение для больных сахарным диабетом, так как из-за контринсулярного влияния кортикостероидов на метаболизм глюкозы может потребоваться коррекция гипогликемической терапии [107].

Непродолжительное действие триамцинолона ацетонида, введенного в стекловидное тело, связанное с быстрым выведением препарата, и, как следствие, необходимость повторных инъекций послужили основанием для разработки особых способов доставки лекарственного вещества к заднему отрезку глаза — интравитреальных имплантов. Они представляют собой рассасы-

вающиеся или нерассасывающиеся структуры на основе полимеров, содержащие действующее вещество и обеспечивающие его постоянное и длительное поступление в стекловидное тело. В настоящее время ни один из имплантов не получил разрешения для использования при ДМО, однако большинство из них прошли различные фазы клинических исследований.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ И ИМПЛАНТОВ С КОРТИКОСТЕРОИДАМИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ МАКУЛЯРНОМ ОТЕКЕ

Диабетический макулярный отек, резистентный к (порой неоднократным) лазерным воздействиям, представляет собой существенную проблему как для ретинального специалиста, так и непосредственно для пациента. Высокая эффективность ИВТА при рефрактерном ДМО была продемонстрирована в большом количестве исследований (табл. 1). При этом надо отметить, что выявленный эффект носит кратковременный характер. Наилучшие результаты отмечаются в первые 1–3 месяца после инъекции препарата, а затем наблюдается их заметная регрессия [4, 17, 18, 29, 46, 51, 62, 74, 82, 90, 93]. Поэтому многие авторы указывают на необходимость повторных введений триамцинолона ацетонида для поддержания достигнутых результатов. В исследованиях М. С. Gillies с соавт. (2007), J. B. Jonas с соавт. (2005) была подтверждена успешность такой тактики [48, 60, 63]. В то же время, С. К. Chan с соавт. (2006) не обнаружили выраженного влияния триамцинолона ацетонида на отек сетчатки и остроту зрения при его повторной инъекции [25].

Эффективность однократного интравитреального введения триамцинолона ацетонида с последующей ЛКС при диабетическом отеке макулы была оценена Ю. С. Астаховым с соавт. (2008) [1]. В исследование было включено 117 глаз с первичным (нелеченным) и рефрактерным ДМО. Период наблюдения составил 12 месяцев. Повышение остроты зрения дольше сохранялось в глазах с нелеченым ДМО (в течение первых 6 месяцев), чем при рефрактерном отеке сетчатки (в течение первых 3 месяцев). К концу периода наблюдения острота зрения снижалась и была ниже первоначального уровня. Что касается толщины сетчатки, то она была меньше исходной на протяжении всего периода наблюдения. Максимальное уменьшение толщины сетчатки отмечалось в первые 3 месяца исследования. Подъем внутриглазного давления (ВГД) был выявлен в 35,8 % случаев, в 7,7 % случаев наблюдалось прогрессирование катаракты, потребовавшее хирургического ее удаления.

Таблица 1

Неконтролируемые исследования эффективности ИВТА при рефрактерном ДМО

Автор, год исследо- вания	Число глаз в исслед.	Доза (мг)	Срок на- блюдения	Критерии эффективности		Осложнения
				повышение (↑) остроты зрения	уменьшение средней ТЦОС* (% от исходной)	
Barak A. с соавт., 2006 [18]	56	4	6 мес	↑ на 0,27 (3 мес) ↑ на 0,12 (6 мес)	нет данных	↑ ВГД в 25 % глаз, 7 % глаз — псевдогипопион, 7 % глаз — витреальное кровоиз- лияние, не связанное с ИВТА
Batioğlu F. с соавт., 2007 [17]	75	4	средний 24,7 мес (12-32 мес)	↑ на 0,4 logMAR (1 и 3 мес) ($p < 0.05$) ↑ на 0,2 logMAR (9, 12,18, 24 мес) ($p > 0.05$)	57,6 % (1 мес) 39,0 % (6 мес) 50,4 % (12 мес) 9,1 % (24 мес)	↑ ВГД в 28 % глаз, прогресси- рование катаракты в 24 % глаз
Chieh J. J. с соавт., 2005 [27]	210	1 или 4	7,6 мес (3–28 мес)	↑ на 0,1 logMAR (6 мес)	нет данных	↑ ВГД в 35,7 % глаз (47,6 % из них потребовал доп. терапии), прогрессирование катаракты в 3,3 % глаз, куль- туронегативный эндофтальмит в 2,9 % глаз
Ciardella A. P. с соавт., 2004 [29]	30	4	средний 11,7 мес (6–22 мес)	72 % глаз (6 мес)	46 % (3 мес) 30,5 % (6 мес)	↑ ВГД в 40 % глаз, прогрес- сирование катаракты в 8,3 % глаз 2 глаза — витреальное кровоизлияние, не связанное с ИВТА
Gibran S.K. с соавт., 2006 [46]	38	4	6 мес	79 % глаз (1 мес) 55 % глаз (3 мес) 36 % глаз (6 мес)	33,9 % (1 мес) 40,1 % (3 мес) 26,2 % (6 мес)	↑ ВГД в 16 % глаз
Grenga P. с соавт., 2008 [51]	20	8	6 мес	↑ на 0,1 (1 и 3 мес) ↑ на 0,02 (6 мес)	49,7 % (1 мес) 47,4 % (3 мес) 33,4 % (6 мес)	кратковременный ↑ ВГД в 30 % глаз через 1 день после ИВТА
Islam M. S. с соавт., 2004 [57]	7	4	1 неделя	↑ на 0,146 logMAR	31 %	НД
Jonas J. B. с соавт., 2003 [62]	26	25	6,6 мес (1 нед — 18,2 мес)	81 % глаз, достоверное повышение остроты зрения на 6 нед, 10 нед, 5 мес и 6 мес периода наблюдения	нет данных	↑ ВГД в 34,6 % глаз
Jonas J. B., Söfker A., 2001 [61]	1	20	5 мес	от 0,1 до 0,3 (3 мес)	нет данных	↑ ВГД
Karakorlu M. с соавт., 2005 [66]	12	4	средний 7,9 мес (6-10 мес)	83 % глаз	34,4 %	↑ ВГД в 25 % глаз
Lam D. S. с соавт., 2004 [74]	18	4	6 мес	↑ на 0,21 logMAR (6 мес)	41 % (3 мес) 23 % (6 мес)	↑ ВГД в 28 % глаз, прогрес- сирование катаракты в 17 % глаз
Martidis A. с соавт., 2002 [82]	16	4	6,2 мес (3с12 мес)	64 % глаз (3 мес), 50 % глаз (6 мес)	55 % (1 и 3 мес) 38 % (6 мес)	↑ ВГД в 36 % глаз (через 1 мес), 1 глаз — прогресси- рование катаракты
Negi A. K. с соавт., 2005 [90]	24	4	6 мес	83 % глаз (1 мес) 76 % глаз (3 мес) 55 % глаз (6 мес)	23 % (данные по 5 глазам) (1 мес)	↑ ВГД в 17 % глаз потребовал доп. терапии, 1 глаз — про- грессирование катаракты
Pinheiro A. с соавт., 2007 [93]	22	4	6 мес	↑ на 18 знаков ETDRS (3 мес) ↑ на 16 знаков ETDRS (6 мес)	39,9 % (1 мес) 35,5 % (3 мес) 18,1 % (6 мес)	↑ ВГД в 33,3 % глаз

* — ТЦОС — толщина центральной области сетчатки

Таблица 2

Контролируемые исследования эффективности ИВТА при ДМО

Автор, год исследования	Число глаз/пациентов	Доза (мг)	Контроль	Срок наблюдения	Заключение	Осложнения
Балашевич Л.И. с соавт., 2006 [3]	22/11	4	Парный глаз, без лечения	6 мес	В короткие сроки ИВТА позволяет уменьшить отек сетчатки и способствует рассасыванию «твердых» экссудатов, для стойкого эффекта требуются повторные инъекции ТА	↑ ВГД в 45,5 % глаз осн. группы
Audren F. с соавт., 2006 [12]	34/17	4	Парный глаз, без терапии	6 мес	ИВТА эффективно при ДМО в короткие сроки	↑ ВГД в 53 % глаз осн. группы
Dehghan M.H. с соавт., 2008 [33]	88/61	4	Инъекция плацебо под конъюнктиву	4 мес	Терапевтический эффект наиболее выражен через 2 мес и снижается через 4 мес после ИВТА	↑ ВГД в 32,6 % глаз осн. группы
DRRCR.net, 2009 [38]	306 глаз, доступных для анализа	1 или 4	ЛКС	36 мес	В отдаленные сроки (36 месяцев) применение ИВТА при ДМО не обладает каким-либо преимуществом по сравнению с фокальной/ по типу «решетки» ЛКС	↑ ВГД в 5 % глаз контр. группы, в 15 % глаз в группе 1,0 мг ТА, в 10 % глаз в группе 4,0 мг ТА, большая вероятность хирургии катаракты в осн. группе по сравнению с контрольной
Er H., Yilmaz H., 2005 [44]	60/60	4	ЛКС	17 мес (14-24 мес)	ИВТА при ДМО обладает временным эффектом, для стабилизации остроты зрения требуются повторные ИВТА	↑ ВГД в 13,3 % глаз осн. группы, стерильный эндофтальмит в 1 глазу (3,3 %)
Jonas J. B. с соавт., 2005 [59]	166/136	20-25	ЛКС (при необходимости)	8,4 мес (1,03-25,2 мес)	ИВТА при диффузном ДМО способствует повышению остроты зрения в первые 5-7 мес	↑ ВГД в 41 % глаз осн. группы
Larsson J. с соавт., 2009 [75]	32/16	4	Инъекция плацебо под конъюнктиву	3 мес	В короткие сроки ИВТА эффективно в отношении рассасывания «твердых» экссудатов при ДМО	↑ ВГД в 25 % глаз осн. группы, стерильный эндофтальмит в 1 глазу (6,3 %)
Ockrim Z.K. с соавт., 2008 [92]	88/88	4	ЛКС	12 мес	При лечении хронического ДМО ИВТА не обладает каким-либо преимуществом по сравнению с ЛКС	↑ ВГД в 51,2 % глаз осн. группы, стерильный эндофтальмит в 1,3 % случаев, хирургия катаракты в 4,7 % глаз осн. группы и 2,2 % — контр. группы

Схожие выводы о краткосрочности эффекта ИВТА были сделаны на основании проведенных контролируемых⁴ исследований (табл. 2). Следует обратить внимание на результаты исследований, имеющих более продолжительный, чем в большинстве случаев период наблюдения. Так, исследование Z. K. Ockrim с соавт. (2008) с периодом наблюдения 12 месяцев не выявило какого-либо преимущества ИВТА при диффузном ДМО по сравнению с ЛКС в макулярной области [92].

Наиболее крупное рандомизированное исследование было проведено в рамках проекта DRRCR.net⁵. Оно было посвящено сравнению эффективности ИВТА в дозе 1,0 мг и 4,0 мг с ЛКС в макулярной области и включило 840 глаз 693 пациентов. Выраженное преимущество в отношении функциональных и анатомических результатов было отмечено в группе ИВТА в дозе 4,0 мг лишь в первые четыре месяца. В дальнейшем этот эффект стал уменьшаться, и через два года исследования значения остроты зрения

⁴ Контролируемыми (сравнительными) исследованиями называются исследования, в которых изучаемый препарат сравнивается с другим активным лечением или плацебо. Исследования, в которых отсутствует контрольная группа (в этом случае, как правило, результаты лечения сравниваются с исходными данными) называются неконтролируемыми или не сравнительными.

⁵ DRRCR.net — Diabetic Retinopathy Clinical Research Network — Клиническое исследование диабетической ретинопатии

и толщины сетчатки в группе ЛКС были лучше, чем в группах ИВТА. Опубликованные недавно результаты третьего года наблюдения, показали, что отмеченные ранее тенденции в плане остроты зрения и толщины сетчатки сохраняются и в дальнейшем. У пациентов, закончивших третий год исследования, также как и на предыдущих визитах, ВГД чаще повышалось при использовании ИВТА (18 % при ИВТА 1,0 мг и 33 % при ИВТА 4,0 мг), чем после ЛКС (4 %). Такая же картина наблюдалась при оценке кумулятивной вероятности хирургии катаракты, составившей 31 %, 46 % и 83 % для группы ЛКС, ИВТА 1,0 мг и 4,0 мг, соответственно [38].

М. С. Gillies с соавт. (2010) провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором сравнили эффективность комбинации ИВТА и последующей ЛКС с изолированным применением ЛКС при ДМО [49]. Исследователей интересовало, оказывает ли ИВТА какое-либо дополнительное влияние на остроту зрения, толщину макулярной сетчатки и потребность в повторном воздействии через 6 месяцев. В исследование было включено 84 глаза 54 пациентов, которые были разделены на группу ИВТА 4,0 мг (42 глаза) и группу плацебо-инъекции (42 глаза). Через шесть недель после инъекции пациентам обеих групп выполнялась ЛКС. Обследование, проведенное через 6 месяцев, показало, что прибавка остроты зрения и потребность в повторной терапии между группами статистически не отличались. Так, улучшение максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ) на 5 и более букв наблюдалось в 43 % случаев в основной группе и в 38 % случаев в группе контроля ($P=0,807$). Средняя прибавка остроты зрения в группе ЛКС была на 0,2 буквы больше, чем в группе ИВТА ($P=0,907$). Повторное лечение потребовалось в 56 % случаев в группе ИВТА и в 53 % в группе монотерапии ЛКС ($P=0,727$). Статистически значимые отличия между группами отмечались только в отношении изменений толщины макулярной сетчатки: в группе триамцинолона на момент контрольного визита через 6 месяцев толщина сетчатки уменьшилась на 98,5 микрон, после изолированной ЛКС — на 45,8 микрон ($P=0,016$). За шестимесячный период наблюдения эпизоды повышения ВГД наблюдались чаще в группе ИВТА, чем после монотерапии ЛКС (60 % и 36 % соответственно, $P=0,029$). Гипотензивная терапия была начата в 45 % случаев в основной группе и в 17 % — в группе контроля ($P=0,005$). Случаев прогрессирования катаракты отмечено не было. Из серьезных глазных осложнений был зафиксирован один случай эндофтальмита, развившегося после введения ИВТА. В отдаленные сроки, к 24 месяцу

исследования, прибавка остроты зрения на 10 букв достоверно чаще наблюдалась в группе ИВТА, чем в группе ЛКС (36 % и 17 % случаев, соответственно, $P=0,047$), хотя средние значения остроты зрения статистически не отличались. Потребность в повторном лечении в группе ИВТА была выше (69 % и 45 %, соответственно, $P=0,187$). Статистически значимых различий в средних значениях толщины макулярной сетчатки в группе ИВТА и в группе ЛКС отмечено не было. Операция по поводу катаракты была выполнена на 61 % глаз из группы ИВТА и не потребовалась в группе ЛКС. Медикаментозная коррекция повышенного ВГД была назначена в 64 % случаев в группе ИВТА и в 24 % случаев в группе ЛКС ($P<0,001$) [8].

Одной из проблем при терапии ДМО с помощью ИВТА является подбор оптимальной дозы. При этом важно получить максимальный эффект при минимальных побочных явлениях. На сегодняшний день наиболее часто для интравитреального введения применяется ИВТА в дозе 4,0 мг/ 0,1 мл. К тому же эта доза удобна тем, что легко высчитывается, так как кратна выпускаемой дозировке — 40,0 мг/ 1,0 мл.

В исследовании D. S. Lam с соавт. (2007) при введении в стекловидное тело триамцинолона ацетонида в дозе 4,0 мг, 6,0 мг или 8,0 мг наибольший эффект (улучшение остроты зрения и уменьшение толщины сетчатки) был отмечен при использовании дозы 8,0 мг, наименьший — при дозе 4,0 мг. При этом повышение ВГД чаще выявлялось также после введения 8,0 мг триамцинолона ацетонида (55 % случаев), чем при дозе 4,0 мг (39 %) и 6,0 мг (30 %) [73].

В исследовании U. H. Spandau с соавт. (2005) были оценены эффективность и безопасность интравитреального введения триамцинолона ацетонида в дозе 2,0 мг, 5,0 мг и 13,0 мг. При наблюдении в течение 6 месяцев исследователи получили статистически достоверную зависимость дозы и эффективности и не получили статистически значимого влияния дозы на уровень ВГД [98].

Сравнение эффективности и безопасности ИВТА в дозе 1,0 мг, 2,0 мг и 4,0 мг у 42 пациентов с рефрактерным ДМО было проведено D. Hauser с соавт. (2008) [53]. В течение периода наблюдения повышение остроты зрения отмечалось во всех группах. Различия между группами по остроте зрения были статистически недостоверны. Наибольшее увеличение МКОЗ было зафиксировано в группе ИВТА в дозе 2,0 мг. Толщина сетчатки в макулярной зоне во всех группах первоначально уменьшилась, но при обследовании через 3 и через 6 месяцев в группе 4,0 мг ИВТА было выявлено ее увеличение практически до исходных значений. Наибольшее снижение толщины сетчатки было отмечено после введения 1,0 мг три-

амцинолона ацетонида. Средние значения ВГД между группами статистически не различались. Подъем ВГД на 10 мм рт. ст. и выше наблюдался чаще в группе 4,0 мг триамцинолона ацетонида (31 % глаз), чем в группе 2,0 мг (6 % глаз) и в группе 1,0 мг (0 % глаз). В ранее проведенном исследовании F. Audren с соавт. (2006) были получены схожие результаты: воздействие ИВТА в дозе 4,0 мг и 2,0 мг на остроту зрения, толщину сетчатки, уровень ВГД достоверно не отличалось [13].

В исследовании J. S. Вае с соавт. (2009) сравнивалась эффективность ИВТА в количестве 4,0 мг, 8,0 мг и 25,0 мг при диффузном ДМО [15]. Период наблюдения варьировал от 5 до 12 месяцев (в среднем — 9,8 месяца). Результаты исследования показали прямую зависимость выраженности и длительности эффекта от дозировки вводимого препарата. В конце исследования показатели остроты зрения и толщины сетчатки были достоверно лучше после введения 25,0 мг триамцинолона ацетонида. В то же время по сравнению с другими группами ВГД в этой группе было значительно выше. В группах 8,0 мг и 25,0 мг в ряде случаев потребовалась гипотензивная терапия (5,9 % и 40,0 % соответственно).

Что касается имплантов, то, как уже отмечалось выше, этот способ доставки лекарственного вещества при ДМО пока находится на стадии клинических испытаний.

Имплант «Ozurdex» (Allergan Inc., США) является биodeградируемой формой длительной доставки дексаметазона. Поступление дексаметазона продолжается приблизительно в течение 1 месяца, а терапевтический эффект наблюдается на протяжении 4–6 месяцев. В США данный препарат разрешен к применению для лечения макулярного отека при окклюзии вен сетчатки и неинфекционного заднего увеита.

В рандомизированном исследовании, включившим 171 пациента с ДМО, к третьему месяцу прибавка остроты зрения на 2 строки и более (первичный критерий эффективности) наблюдалась чаще при использовании «Ozurdex» (33,3 % глаз в группе 700 мкг и 21,1 % глаз в группе 350 мкг дексаметазона), чем в контрольной группе (12,3 %, $P = 0.007$ по сравнению с группой 700 мкг). Применение «Ozurdex» сопровождалось значимым уменьшением толщины сетчатки и выраженности просачивания флуоресцеина. К 6 месяцу исследования количество случаев повышения остроты зрения в группах лечения (30 % и 19 % глаз в группе 700 мкг и 350 мкг дексаметазона, соответственно) было больше, чем в группе контроля (23 % глаз), однако эти различия были статистически недостоверны ($P > 0,4$). Эпизоды повышения ВГД на 10 мм рт. ст. и более были от-

мечены в 15 % случаев в группе «Ozurdex» и в 2 % случаев в группе контроля [52].

Результаты проспективного многоцентрового исследования эффективности «Ozurdex» 700 мкг при рефрактерном ДМО на глазах, перенесших ранее витрэктомию, показали, что после однократного введения импланта толщина макулярной сетчатки (основной критерий эффективности) достоверно снизилась (в среднем на 156 микрон, $P < 0,001$ на 8 неделе и на 39 микрон, $P = 0,004$, на 26 неделе, соответственно). При этом острота зрения в среднем повысилась на 6 букв ($P < 0.001$) на 8 неделе и на 3 буквы ($P = 0,046$) на 26 неделе исследования [21].

Нерассасывающийся имплант «Retisert» (Bausch and Lomb, США) содержит 0,59 мг синтетического стероида флуоцинолона ацетонида. Поступление действующего вещества может длиться около 30 месяцев. С 2007 года «Retisert» применяется в США для лечения неинфекционных увеитов. Исследование эффективности импланта «Retisert» при ДМО определило, что через три года наблюдения в основной группе отек сетчатки не выявлялся в 58 % случаев, повышение остроты зрения на 3 строки и более отмечалось в 28 % глаз. В контрольной группе эти показатели составили 30 % и 15 %, соответственно. За период исследования в 95 % факических глаз потребовалась хирургия катаракты, в 35 % глаз основной группы было отмечено повышение ВГД [58].

Нерассасывающийся имплант, содержащий флуоцинолон, «Iluvien» (Alimera Sciences, США) с продолжительностью действия 18 или 36 месяцев проходит в настоящее время III фазу клинического исследования, сравнивающего его со стандартной терапией ДМО [65].

В настоящее время проходит клинические испытания металлический имплант с оболочкой из полимера и триамцинолона ацетонида «I-vation» (SurModics, США). Результаты исследования I фазы показали эффективность такой терапии у пациентов с ДМО [76].

Имплант, содержащий триамцинолона ацетонид, «Verisome» (Icon Bioscience Inc., США) также проходит сейчас первые фазы клинических испытаний. Доклинические исследования выявили, что его применение позволяет поддерживать определенную концентрацию триамцинолона в стекловидном теле в течение 6–12 месяцев [55].

ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ТРИАМЦИНОЛОНА АЦЕТОНИДА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ МАКУЛЯРНОМ ОТЕКЕ НА ФОНЕ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ

Проблема ведения пациентов с диабетическим макулярным отеком на фоне пролиферативной ретинопатии остается крайне сложной, поскольку этим

больным требуется выполнение панретинальной лазерной коагуляции сетчатки, которая зачастую приводит к увеличению ДМО. Это связано с дополнительным выбросом VEGF и простагландинов в ответ на альтерацию, вызванную массивным лазерным вмешательством.

D. N. Zacks с соавт. (2005) применили комбинацию ИВТА с панретинальной лазерной коагуляцией сетчатки (ПРЛК) у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР) высокого риска и ДМО и отметили уменьшение макулярного отека и повышение остроты зрения, сохранявшееся на протяжении всего периода наблюдения [106].

Исследование В. Kaderli с соавт. (2005) было посвящено сравнению эффективности ИВТА в сочетании с последующей лазеркоагуляцией в макулярной области и ПРЛК и традиционного использования ЛКС у пациентов с начальной ПДР и ДМО [64]. В группе ИВТА на протяжении периода наблюдения отмечалось повышение остроты зрения, отек сетчатки полностью разрешился в 69 % случаев и уменьшился в 31 % случаев. В группе изолированного применения ЛКС наблюдалось достоверное снижение остроты зрения, а макулярный отек уменьшился только в 19 % глаз. Достоверное повышение ВГД в группе ИВТА было отмечено через 1 месяц после начала лечения. В дальнейшем наблюдалось его постепенное снижение.

Применение ИВТА в комбинации с ПРЛК у пациентов с ПДР высокого риска и ДМО изучали W. M. Zein с соавт. (2006) [108]. Результаты этой терапии ретроспективно были сопоставлены со стандартным использованием ЛКС по типу «решетки» и последующей ПРЛК. Через 9 месяцев наблюдения острота зрения в группе ИВТА была достоверно выше, чем в группе ЛКС. Полное разрешение отека сетчатки в группе ИВТА отмечалось в 84 % глаз, тогда как в группе ЛКС — в 46 %. Через 6 месяцев повторная инъекция триамцинолона ацетонида потребовалась в 8,6 % случаев. Подъем ВГД наблюдался в 23 % глаз, прогрессирование катаракты было отмечено в 26 % глаз к шестому месяцу наблюдения.

F. Bandello с соавт. (2006) сравнили результаты комбинации ИВТА с последующей ПРЛК с изолированным применением ПРЛК у 9 пациентов с ПДР [16]. После введения триамцинолона ацетонида и выполненной затем ПРЛК наблюдалось более выраженное уменьшение площади зон просачивания флюоресцеина, а также повышение остроты зрения и уменьшение толщины макулярной сетчатки. В свою очередь в контрольной группе отмечалось некоторое снижение МКОЗ и увеличение толщины сетчатки по сравнению с исходными данными.

Исследование, проведенное R. Margolis с соавт. (2008), включило 7 глаз (7 пациентов) с ПДР высокого риска и ДМО, на которых была выполнена ПРЛК и ИВТА 4,0 мг [81]. Следует отметить, что некоторым из пациентов в различные сроки до включения в исследование уже выполнялась ПРЛК, ЛКС в макулярной области, ИВТА. Период наблюдения варьировал от 180 до 715 дней. В большинстве случаев к концу исследования отмечалось улучшение или стабилизация остроты зрения и уменьшение толщины сетчатки. Правда, конечные средние значения этих параметров статистически не отличались от исходных данных. После проведенного лечения у всех пациентов наблюдался регресс неоваскуляризации, тем не менее, в пяти случаях отек в макулярной зоне сохранялся. В трех случаях было отмечено прогрессирование катаракты, случаев подъема ВГД не было.

A. Mirshahi с соавт. (2010) оценивали эффективность совместного применения ИВТА, ПРЛК и ЛКС в макулярной области в сравнении с изолированным использованием этих же вариантов ЛКС у пациентов с ПДР высокого риска и ДМО [85]. В исследование вошли 23 пациента, пять из которых в последствии по различным причинам выбыли. Один глаз пациентов был рандомизирован на комбинированное лечение (группа ИВТА), а другой (группа контроля) получил только лазерную терапию. К концу 6-месячного срока наблюдения среднее значение МКОЗ в группе ИВТА было выше, чем в контрольной группе, однако эти различия не были статистически значимы. Достоверное снижение толщины сетчатки в группе ИВТА отмечалось через 1 месяц после начала исследования, но к шестому месяцу значения толщины сетчатки статистически не отличались от исходных. В группе ЛКС за период исследования достоверного уменьшения толщины сетчатки не наблюдалось. Исследователи пришли к выводу, что комбинированное применение ИВТА и ЛКС у пациентов с ПДР и ДМО не обладает какими-либо преимуществами по сравнению со стандартной лазерной терапией. Значимых различий между группами в отношении значений ВГД не наблюдалось. Достоверное повышение ВГД по сравнению с исходными данными было отмечено в группе ИВТА через 1 месяц периода наблюдения. К шестому месяцу ВГД снизилось, но оставалось выше базового уровня.

Касаясь влияния ВГД на возникновение и течение диабетических изменений сетчатки то нельзя забывать, что еще в 1977 году A. Neetens и D. Badaniovа выявили, что повышение внутриглазного давления предотвращает появление геморрагий и замедляет прогрессирование ретинопатии. В связи с этим авторами было предложено назначать местные ин-

стилляции кортикостероидов для контролируемого повышения ВГД [89]. В исследовании проведенном в Санкт-Петербурге (2119 больных сахарным диабетом 2 типа) не было выявлено ни одного случая препролиферативной и пролиферативной ретинопатии на глазах с первичной открытоугольной глаукомой и умеренно повышенным или высоким ВГД [6]. Поэтому ряд исследователей трактуют дозированное повышение ВГД (при наличии стероидной офтальмогипертензии) как защитный фактор, который может замедлять прогрессирование ретинопатии и увеличение макулярного отека.

Таким образом, использование ИВТА при ведении пациентов с ДМО как на фоне непролиферативной ретинопатии, так и ПДР стало общепринятой практикой для ретинальных специалистов, занимающихся диабетическими поражениями органа зрения [2, 7]. Сдерживающим фактором более широкого использования триамцинолона ацетонида является отсутствие официального разрешения для интравитреального введения, поэтому во всем мире он вводится off-label (сверх определенных рекомендаций). При этом крайне важно, что применение интравитреальных инъекции кристаллических кортикостероидов как и ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста⁶ в подавляющем большинстве случаев целесообразно в сочетании с лазерными вмешательствами. Их использование в лечении диабетических поражений сетчатки в комбинации с лазерной коагуляцией сетчатки позволило повысить, иногда значительно, эффективность последней (к сожалению, этого нельзя сказать об изолированном применении этих препаратов).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов Ю. С., Шадрин Ф. Е., Григорьева Н. Н. с соавт. Влияние интравитреального введения «Кеналога» и «Авастина» на течение диабетического макулярного отека / Микролекции, тезисы докладов, стенограммы дискуссий III Всероссийского семинара — «круглый стол» — «Макула-2008» под общей редакцией Ю. А. Иванишко. — Ростов-на Дону. — 2008. — С. 345–347.
2. Астахов Ю. С., Шадрин Ф. Е., Лисочкина А. Б. Диабетическая ретинопатия / Клинические рекомендации «Офтальмология — второе издание, исправленное и дополненное» под редакцией Л. К. Мошетовой, А. П. Нестерова, Е. А. Егорова // Издательская группа «ГОЭТАР-Медиа». — М., 2009. — С. 186–217.
3. Балашевич Л. И., Гацу М. В., Байбородов Я. В. Эффективность интравитреального введения кеналога при лечении рефрактерного диффузного диабетического макулярного отека, ослож-
4. ненного наличием твердых экссудатов // Офтальмохирургия. — 2006. — № 2. — С. 25–29.
4. Нероев В. В., Рябина М. В., Азим Заде А. А. Влияние интравитреального введения кеналога на морфофункциональное состояние сетчатки у пациентов с диабетическим макулярным отеком // Глаукома. — 2006. — № 4. — С. 38–40.
5. Светличная И. В., Хокканен В. М., Чудинова О. В., Переплетчикова А. Д. Возможность субтенонового введения триамцинолона ацетонида в лечении рефрактерного диабетического макулярного отека // Рефракционная хирургия и офтальмология. — 2009. — Т. 9, № 4. — С. 49–51.
6. Шадрин Ф. Е., Крылова И. С., Астахов Ю. С. Распространенность диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом тип 2 и первичной открытоугольной глаукомой / Офтальмологические ведомости. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 20–26.
7. Шадрин Ф. Е. Протокол офтальмологического ведения больных сахарным диабетом // Офтальмологические ведомости. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 54–61.
8. A multicentre randomised clinical trial of laser treatment plus intravitreal triamcinolone for diabetic macular oedema — 2010. — URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00148265> (дата обращения: 29.03.2011).
9. Aiello L., Bursell S., Clermont A. et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — P. 1473–1480.
10. Antonetti D. A., Barber A. J., Hollinger L. A. et al. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occludens 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors // J Bio Chem. — 1999. — Vol. 274, N 33. — P. 23463–23467.
11. Antoszyk A. N., Gottlieb J. L., Machemer R., Hatchell D. L. The effects of intravitreal triamcinolone acetonide on experimental pre-retinal neovascularization // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. — 1993. — Vol. 231. — P. 34–40.
12. Audren F., Erginay A., Haouchine B. et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial // Acta Ophthalmol Scand. — 2006. — Vol. 84, N 5. — P. 624–630.
13. Audren F., Lelcure-Collet A., Erginay A. et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg // Am J Ophthalmol. — 2006. — Vol. 142, N 5. — P. 794–799.
14. Audren F., Tod M., Massin P. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetonide on central macular thickness in patients with diabetic macular edema // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 2004. — Vol. 45, N 10. — P. 3435–3441.
15. Bae J. S., Park S. J., Ham I. R., Lee T. G. Dose dependent effects of intravitreal triamcinolone acetonide on diffuse diabetic macu-

⁶ Препарат «Луцентис» (ранибизумаб) зарегистрирован для применения на территории РФ с новым показанием — «лечение снижения остроты зрения, связанного с диабетическим отеком макулы в качестве монотерапии или в сочетании с лазерной коагуляцией у пациентов, у которых ранее проводилась лазерная коагуляция» (решение о внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 31-3-400-730 от 28 февраля 2011 года).

- lar edema // Korean J Ophthalmol. — 2009. — Vol. 23, N 2. — P. 80–85.
16. *Bandello F., Polito A., Pognuz D. R.* et al. Triamcinolone as adjunctive treatment to laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy // Arch Ophthalmol. — 2006. — Vol. 124, N 5. — P. 643–650.
17. *Batioğlu F., Ozmert E., Parmak N., Celik S.* Two-year results of intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of diabetic macular edema // Int Ophthalmol. — 2007. — Vol. 27, N 5. — P. 299–306.
18. *Barak A., Regenbogen M., Goldstein M., Loewenstein A.* Intravitreal triamcinolone injection for diffuse diabetic macular edema with foveal cystoid changes // Isr Med Assoc J. — 2006. — Vol. 8, N 2. — P. 83–87.
19. *Beer P. M., Bakri S. G., Singh R. G.* et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection // Am. J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 110, N 4. — P. 681–686.
20. *Bonini-Filho M. A., Jorge R., Barbosa J. C.* et al. Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 2005. — Vol. 46, N 10. — P. 3845–3849.
21. *Boyer D. S., Faber D., Gupta S.* et al.; for the Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients // Retina. — 2011. — Vol. 31, N 5. — P. 915–923.
22. *Cardillo J. A., Melo L. A. Jr., Costa R. A.* et al. Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema // Ophthalmology. — 2005. — Vol. 112, N 9. — P. 1557–1563.
23. *Cellini M., Pazzaglia A., Zamparini E.* et al. Intravitreal vs. subtenon triamcinolone acetonide for the treatment of diabetic cystoid macular edema // BMC Ophthalmol. — 2008. — Vol. 8. — P. 5.
24. *Challa J. K., Gillies M. C., Penfold P. L.* et al. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up // Aust. N. Z. J. Ophthalmol. — 1998. — Vol. 26. — P. 277–281.
25. *Chan C. K., Mohamed S., Shanmugam M. P.* et al. Decreasing efficacy of repeated intravitreal triamcinolone injections in diabetic macular oedema // Br J Ophthalmol. — 2006. — Vol. 90. — P. 1137–1141.
26. *Chandler D. B., Hida T., Sheta S.* et al. Improvement in efficacy of corticosteroid therapy in an animal model of proliferative vitreoretinopathy by pretreatment // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. — 1987. — Vol. 225. — P. 259–265.
27. *Chieh J. J., Roth D. B., Liu M.* et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema // Retina. — 2005. — Vol. 25, N 7. — P. 828–834.
28. *Choi Y. J., Oh I. K., Oh J. R., Huh K.* Intravitreal versus posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema // Korean. J. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 20, N 4. — P. 205–209.
29. *Ciardella A. P., Klancnik J., Schiff W.* et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular oedema with hard exudates: an optical coherence tomography study // Br. J. Ophthalmol. — 2004. — Vol. 88, N 9. — P. 1131–1136.
30. *Coats M. L., Peyman G. A.* Intravitreal corticosteroids in the treatment of exogenous fungal endophthalmitis // Retina. — 1992. — Vol. 12. — P. 46–51.
31. *Danis R. P., Bingaman D. P., Yang Y., Ladd B.* Inhibition of preretinal and optic nerve head neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetonide // Ophthalmology. — 1996. — Vol. 103. — P. 2099–2104.
32. *Danis R. P., Ciulla T. A., Pratt L. M., Anliker W.* Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration // Retina. — 2000. — Vol. 20. — P. 244–250.
33. *Dehghan M. H., Ahmadi H., Ramezani A.* et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema // Int Ophthalmol. — 2008. — Vol. 28, N 1. — P. 7–17.
34. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin dependent diabetes mellitus // N Engl J Med. — 1993. — Vol. 329, N 14 — P. 977–986.
35. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complication Trial // Diabetes. — 1995. — Vol. 44, N 8 — P. 968–983.
36. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report No 8. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of diabetic retinopathy study (DRS) findings // Ophthalmology. — 1981. — Vol. 88, N 7. — P. 583–600.
37. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report No 14. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy // Int Ophthalmol Clin. — 1987. — Vol. 27. — P. 239–252.
38. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck R. W., Edwards A. R., Aiello L. P. et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema // Arch Ophthalmol. — 2009. — Vol. 127, N 3. — P. 245–251.
39. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group: Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision: results of a randomized trial. DRVS Report No 3 // Ophthalmology. — 1988. — Vol. 95. — P. 1307–1320.
40. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group: Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy in eyes with useful vision: four-years results of a randomized trial. DRVS Report No 5 // Arch. Ophthalmol. — 1990. — Vol. 108. — P. 958–964.
41. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs — an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report No 10 // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98. — P. 786–806.
42. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS report No 2 // Ophthalmology. — 1987. — Vol. 94. — P. 761–774.
43. *Ebrahem Q., Minamoto A., Hoppe G.* et al. Triamcinolone acetonide inhibits IL-6- and VEGF-induced angiogenesis downstream of the

- IL-6 and VEGF receptors // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. — 2006. — Vol. 47, N 11. — P. 4935–4941.
44. Er H., Yilmaz H. Intravitreal cortisone injection for refractory diffuse diabetic macular edema // *Ophthalmologica*. — 2005. — Vol. 219, N 6. — P. 394–400.
 45. García-Arumí J., Boixadera A., Giral J. et al. Comparison of different techniques for purification of triamcinolone acetonide suspension for intravitreal use // *Br J Ophthalmol*. — 2005. — Vol. 89, N 9. — P. 1112–1114.
 46. Gibran S. K., Cullinane A., Jungkim S., Cleary P. E. Intravitreal triamcinolone for diffuse diabetic macular oedema // *Eye*. — 2006. — Vol. 20, N 6. — P. 720–724.
 47. Giles C. L. Bulbar perforation during periocular injection of corticosteroids // *Am J Ophthalmol*. — 1974. — Vol. 77. — P. 438–441.
 48. Gillies M. C., Amirul Islam F. M., Zhu M. et al. Efficacy and safety of multiple intravitreal triamcinolone injections for refractory diabetic macular oedema // *Br. J. Ophthalmol*. — 2007. — Vol. 91. — P. 1323–1326
 49. Gillies M. C., McAllister I. L., Zhu M. et al. Pretreatment with intravitreal triamcinolone before laser for diabetic macular edema: 6-month results of a randomized, placebo-controlled trial // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. — 2010. — Vol. 51, N 5. — P. 2322–2328.
 50. Graham R. O., Peyman G. A. Intravitreal injection of dexamethasone. Treatment of experimentally induced endophthalmitis // *Arch Ophthalmol*. — 1974. — Vol. 92. — P. 149–154.
 51. Grenga P., Lupo S., Domanico D., Vingolo E. M. Efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide in long standing diabetic macular edema: a microperimetry and optical coherence tomography study // *Retina*. 2008. — Vol. 28, N 9. — P. 1270–1275.
 52. Haller J. A., Kuppermann B. D., Blumenkranz M. S. et al.; Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema // *Arch. Ophthalmol*. — 2010. — Vol. 128, N 3. — P. 289–296.
 53. Hauser D., Bukelman A., Pokroy R. et al. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema: comparison of 1, 2, and 4 mg // *Retina*. — 2008. — Vol. 28, N 6. — P. 825–830.
 54. Hida T., Chandler D., Arena J. E., Machemer R. Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations // *Am. J. Ophthalmol*. — 1986. — Vol. 101. — P. 190–195.
 55. Hu M., Huang G., Karasina F., Wong V. G. Verisome™, a novel injectable, sustained release, biodegradable, intraocular drug delivery system and triamcinolone acetonide // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. — 2008. — Vol. 49. — E-Abstract 5627.
 56. Inoue M., Takeda K., Morita K. et al. Vitreous concentrations of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection // *Am. J. Ophthalmol*. — 2004. — Vol. 138, N 6. — P. 1046–1048.
 57. Islam M. S., Negi A., Vernon S. A. Improved visual acuity and macular thickness 1 week after intravitreal triamcinolone for diabetic macular oedema // *Eye*. — 2005. — Vol. 19, N 12. — P. 1325–1327.
 58. Jaffe G. J., Martin D., Callanan D. et al.; Fluocinolone Acetonide Uveitis Study Group. Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study // *Ophthalmology*. — 2006. — Vol. 113, N 6. — P. 1020–1027.
 59. Jonas J. B., Akkoyun I., Kreissig I., Degenring R. F. Diffuse diabetic macular oedema treated by intravitreal triamcinolone acetonide: a comparative, non-randomised study // *Br J Ophthalmol*. — 2005. — Vol. 89. — P. 321–326.
 60. Jonas J. B., Kreissig I., Degenring R. F., Kamppeiter B. A. Repeated intravitreal injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular oedema // *Br. J. Ophthalmol*. — 2005. — Vol. 89. — P. 122.
 61. Jonas J. B., Söfker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema // *Am. J. Ophthalmol*. — 2001. — Vol. 132, N 3. — P. 425–427.
 62. Jonas J. B., Kreissig I., Söfker A., Degenring R. F. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema // *Arch Ophthalmol*. — 2003. — Vol. 121, N 1. — P. 57–61.
 63. Jonas J. B., Spandau U. H., Kamppeiter B. A. et al. Repeated intravitreal high-dosage injections of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema // *Ophthalmology*. — 2006. — Vol. 113. — P. 800–804.
 64. Kaderli B., Avci R., Gelisken O., Yucel A. A. Intravitreal triamcinolone as an adjunct in the treatment of concomitant proliferative diabetic retinopathy and diffuse diabetic macular oedema. Combined IVTA and laser treatment for PDR with CSMO // *Int Ophthalmol*. — 2005. — Vol. 26, N 6. — P. 207–214.
 65. Kane F. E., Burdan J., Cutino A., Green K. E. Iluvien: a new sustained delivery technology for posterior eye disease // *Expert Opin Drug Deliv*. — 2008. — Vol. 5, N 9. — P. 1039–1046.
 66. Karacorlu M., Ozdemir H., Karacorlu S. et al. Intravitreal triamcinolone as a primary therapy in diabetic macular oedema // *Eye*. — 2005. — Vol. 19, N 4. — P. 382–386.
 67. Keech A. C., Mitchell P., Summanen P. A. et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P. 1687–1697.
 68. Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes // *Ophthalmology*. — 1998. — Vol. 105. — P. 1801–1805.
 69. Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years // *Arch Ophthalmol*. — 1984. — Vol. 102. — P. 520–526.
 70. Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years // *Arch Ophthalmol*. — 1984. — Vol. 102. — P. 527–532.
 71. Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XI. The incidence of macular edema // *Ophthalmology*. — 1989. — Vol. 96. — P. 1501–1510.
 72. Kragballe K. Topical corticosteroids: mechanisms of action // *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. — 1989. — Vol. 151. — P. 7–10.

73. Lam D. S., Chan C. K., Mohamed Sh. et al. A prospective randomized trial of different doses of intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema // *Br J Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 91. — P. 199–203.
74. Lam D. S., Chan C. K., Tang E. W. et al. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular oedema in Chinese patients: six-month prospective longitudinal pilot study // *Clin Experiment Ophthalmol.* — 2004. — Vol. 32, N 6. — P. 569–572.
75. Larsson J., Kifley A., Zhu M. et al. Rapid reduction of hard exudates in eyes with diabetic retinopathy after intravitreal triamcinolone: data from a randomized, placebo-controlled, clinical trial // *Acta Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 87, N 3. — P. 275–280.
76. Lee S. S., Robinson M. R. Novel drug delivery systems for retinal diseases. A review // *Ophthalmic Res.* — 2009. — Vol. 41, N 3. — P. 124–135.
77. Liu S. M., Way T., Rodrigues M., Steidl S. M. Effects of intravitreal corticosteroids in the treatment of *Bacillus cereus* endophthalmitis // *Arch Ophthalmol.* — 2000. — Vol. 118, N 6. — P. 803–806.
78. Machemer R., Sugita G., Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids // *Trans Am Ophthalmol Soc.* — 1979. — Vol. 77. — P. 171–180.
79. Machemer R. Proliferative vitreoretinopathy (PVR): a personal account of its pathogenesis and treatment. Proctor lecture // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 1988. — Vol. 29. — P. 1771–1783.
80. Machemer R. Five cases in which a depot steroid (hydrocortisone acetate and methylprednisolone acetate) was injected into the eye // *Retina.* — 1996. — Vol. 16. — P. 166–167.
81. Margolis R., Singh R. P., Bhatnagar P., Kaiser P. K. Intravitreal triamcinolone as adjunctive treatment to laser panretinal photocoagulation for concomitant proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macular oedema // *Acta Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 86, N 1. — P. 105–110.
82. Martidis A., Duker J. S., Greenberg P. B. et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema // *Ophthalmology.* — 2002. — Vol. 109, N 5. — P. 920–927.
83. Mason J. O., Somaiya M. D., Singh R. J. Intravitreal concentration and clearance of triamcinolone acetonide in nonvitrectomized human eyes // *Retina.* — 2004. — Vol. 24, N 6. — P. 900–904.
84. McCuen B. W. II, Bessler M., Tano Y. et al. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide // *Am. J. Ophthalmol.* — 1981. — Vol. 91. — P. 785–788.
85. Mirshahi A., Shenazandi H., Lashay A. et al. Intravitreal triamcinolone as an adjunct to standard laser therapy in coexisting high-risk proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macular edema // *Retina.* — 2010. — Vol. 30, N 2. — P. 254–259.
86. Mizuno S., Nishiwaki A., Morita H. et al. Effects of periocular administration of triamcinolone acetonide on leukocyte-endothelium interactions in the ischemic retina // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2007. — Vol. 48, N 6. — P. 2831–2836.
87. Nauck M., Karakiulakis G., Perruchoud A., Papakonstantinou E., Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells // *Euro J Pharmacol.* — 1998. — Vol. 341. — P. 309–315.
88. Nauck M., Roth M., Tamm M. et al. Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by corticosteroids // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 1997. — Vol. 16, N 4. — P. 398–406.
89. Neetens A., Badaniov D. Intraocular pressure and diabetic retinopathy // *Bibl. Anat.* — 1977. — Vol. 16 (Pt 2). — P. 437–441.
90. Negi A. K., Vernon S. A., Lim C. S., Owen-Armstrong K. Intravitreal triamcinolone improves vision in eyes with chronic diabetic macular oedema refractory to laser photocoagulation // *Eye.* — 2005. — Vol. 19, N 7. — P. 747–751.
91. Nehmé A., Edelman J. Dexamethasone inhibits high glucose-, TNF- α -, and IL-1 β -induced secretion of inflammatory and angiogenic mediators from retinal microvascular pericytes // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2008. — Vol. 49, N 5. — P. 2030–2038.
92. Ockrim Z. K., Sivaprasad S., Falk S. et al. Intravitreal triamcinolone versus laser photocoagulation for persistent diabetic macular oedema // *Br. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 92, N 6. — P. 795–799.
93. Pinheiro A., Serracarbassa P. D., Maia O. O. Jr., Takahashi W. Y. Macular thickness analysis by optic coherence tomography in refractory diabetic macular edema treated with intravitreal triamcinolone // *Arq. Bras. Oftalmol.* — 2007. — Vol. 70, N 5. — P. 784–789.
94. Schindler R. H., Chandler D. B., Thresher R., Machemer R. The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide // *Am J Ophthalmol.* — 1982. — Vol. 93. — P. 415–417.
95. Schlaegel T. F. Jr, Wilson F. M. Accidental intraocular injection of depot corticosteroids // *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* — 1974. — Vol. 78. — P. 847.
96. Scholes G. N., O'Brien W. J., Abrams G. W., Kubicek M. F. Clearance of triamcinolone from vitreous // *Arch Ophthalmol.* — 1985. — Vol. 103. — P. 1567–1569.
97. Sivaprasad S., McCluskey P., Lightman S. Intravitreal steroids in the management of macular oedema // *Acta Ophthalmol Scand.* — 2006. — Vol. 84, N 6. — P. 722–733.
98. Spandau U. H., Derse M., Schmitz-Valckenberg P. et al. Dosage dependency of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diabetic macular edema // *Br. J. Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 89. — P. 999–1003.
99. Stratton I. M., Kohner E. M., Aldington S. J. et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44, N 2. — P. 156–163.
100. Tano Y., Chandler D., Machemer R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide // *Am. J. Ophthalmol.* — 1980. — Vol. 90. — P. 810–816.
101. Tano Y., Chandler D. B., McCuen B. W., Machemer R. Glucocorticosteroid inhibition of intraocular proliferation after injury // *Am. J. Ophthalmol.* — 1981. — Vol. 91. — P. 184–189.
102. Tano Y., Sugita G., Abrams G., Machemer R. Inhibition of intraocular proliferation with intravitreal corticosteroid // *Am. J. Ophthalmol.* — 1980. — Vol. 89. — P. 131–136.
103. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *BMJ.* — 1998. — Vol. 317, N 7160. — P. 703–713.

104. *Vinore S., Youssri A., Luna J. et al.* Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and non-ischemic human and experimental retinal disease // *Histol. Histopathol.* — 1997. — Vol. 12. — P. 99–109.
105. *Wilson C. A., Berkowitz B. A., Sato Y. et al.* Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation // *Arch. Ophthalmol.* — 1992. — Vol. 110. — P. 1155–1159.
106. *Zacks D. N., Johnson M. W.* Combined intravitreal injection of triamcinolone acetonide and panretinal photocoagulation for concomitant diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy // *Retina.* — 2005. — Vol. 25, N 2. — P. 135–140.
107. *Zaka-ur-Rab S., Mahmood S., Shukla M. et al.* Systemic absorption of triamcinolone acetonide after posterior sub-Tenon injection // *Am. J. Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 148, N 3. — P. 414–419.
108. *Zein W. M., Noureddin B. N., Jurdi F. A. et al.* Panretinal photocoagulation and intravitreal triamcinolone acetonide for the management of proliferative diabetic retinopathy with macular edema // *Retina.* — 2006. — Vol. 26, N 2. — P. 137–142.
109. *Zhang X., Bao S., Lai D. et al.* Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits breakdown of the blood-retinal barrier through differential regulation of VEGF-A and its receptors in early diabetic rat retinas // *Diabetes.* — 2008. — Vol. 57, N 4. — P. 1026–1033.
110. *Zhang S. X., Wang J. J., Gao G. et al.* Pigment epithelium-derived factor (PEDF) is an endogenous antiinflammatory factor // *FASEB J.* — 2006. — Vol. 20, N 2. — P. 323–325.
111. *Zinn K. M.* Iatrogenic intraocular injection of depot corticosteroids and its surgical removal using the pars plana approach // *Ophthalmology.* — 1981. — Vol. 88, N 1. — P. 13–17.

CORTICOSTEROID USE IN DIABETIC MACULAR EDEMA TREATMENT

Shadrichev F. E., Shkliarov E. B., Grigorieva N. N.

✧ **Summary.** Macular edema in diabetic patients is a frequent cause of visual loss. Retinal photocoagulation, which still is a “gold” standard of diabetic macular edema treatment, in many cases allows to stabilize, but not to improve visual acuity. Besides, retinal photocoagulation has serious side effects, and by “high” edemas often does not achieve a desired result. In retinal edema pathogenesis, inflammatory factors, as well as vascular endothelial growth factor, are playing an important role. Nowadays, corticosteroids are widely used to treat macular edema of different etiology. Several studies confirm their efficacy in diabetic macular edema treatment. The present article is dealing with corticosteroid use for diabetic macular edema treatment.

✧ **Key words:** diabetic macular edema; triamcinolone acetonide; intravitreal corticosteroid injection; retinal photocoagulation.

Сведения об авторах:

Шадричев Федор Евгеньевич — к. м. н., заведующий, офтальмологическое отделение, Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10 Д. E-mail: shadrichev_dr@mail.ru.

Шкляров Евгений Борисович — к. м. н., врач, офтальмологическое отделение, Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10 Д. E-mail: eyelong77@mail.ru.

Григорьева Нюргюяна Николаевна — к. м. н., врач, офтальмологическое отделение, Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10 Д. E-mail: grinur@mail.ru.

Shadrichev Fedor Evgenievich — MD, candidate of medical science, head of the ophthalmology department, St.Petersburg territorial diabetology center, 194354, St.Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: shadrichev_dr@mail.ru.

Shkliarov Evgeny Borisovich — MD, candidate of medical science, ophthalmologist, St.Petersburg territorial diabetology center, 194354, St.Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: eyelong77@mail.ru.

Grigorieva Niurguyana Nikolaevna — MD, candidate of medical science, ophthalmologist, St.Petersburg territorial diabetology center, 194354, St.Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: grinur@mail.ru.