



П. А. Бездетко, Т. Н. Довжук,  
О. В. Заволока

Харьковский национальный  
медицинский университет

© П. А. Бездетко, Т. Н. Довжук,  
О. В. Заволока

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНТРАСКЛЕРАЛЬНОГО ДЕПОНИРОВАНИЯ ТРИАМЦИНОЛОНА АЦЕТОНИДА ПРИ ДИФфуЗНОМ ДИАБЕТИЧЕСКОМ МАКУЛЯРНОМ ОТЕКЕ

**Резюме.** В работе проведен анализ клинической эффективности и безопасности интрасклерального депонирования триамцинолона ацетонида по сравнению с субтеноновым методом введения при диффузном диабетическом макулярном отеке. Клинически доказана безопасность интрасклерального депонирования триамцинолона ацетонида для внутриглазных тканей по показателям внутриглазного давления, степени помутнения хрусталика и выраженности воспалительной реакции глаза на операцию, а также его эффективность по показателям остроты зрения и фовеолярной толщины по сравнению с субтеноновым методом введения.

**Ключевые слова:** *триамцинолона ацетонид, интрасклеральное депонирование, субтеноновая инъекция, диффузный диабетический макулярный отек.*

### Введение

Диабетический макулярный отек (ДМО) является одним из тяжелых осложнений сахарного диабета и в половине случаев приводит к потере двух и более строк остроты зрения в течение двух лет [2]. На сегодня кортикостероиды пролонгированного действия, а именно — триамцинолона ацетонид (ТА), являются эффективным патогенетическим средством лечения диффузного ДМО.

В настоящее время офтальмологи всего мира активно используют интравитреальный способ введения ТА при диффузном ДМО, эффективность которого доказана в ряде клинических исследований [1, 13, 14, 15]. Однако при этом способе введения отмечается высокая частота осложнений: развитие катаракты, офтальмогипертензии, отслойки сетчатки, гемофтальма, гифемы, бактериального и неинфекционного эндофтальмита, послеоперационного панувеита [9, 11, 12, 17]. Это вынуждает к поиску неинвазивных или малоинвазивных способов введения. В этом плане интерес представляет транссклеральный путь введения, который с недавнего времени используется при субтеноновых инъекциях. Хотя эффективность этого метода введения ниже интравитреальных инъекций [7, 13, 16], что может быть связано с быстрой абсорбцией препарата конъюнктивальными сосудами [4, 8, 18].

В литературе в последнее время стали появляться свидетельства эффективности интрасклеральных имплантатов с ТА [3]. Это безопасный малоинвазивный метод, не требующий перфорации глазного яблока. Склера является бессосудистой структурой, коэффициент ее проницаемости повышается с глубиной из-за слоистой структуры [10]. Эти анатомические предпосылки могут определить интрасклеральный путь введения ТА альтернативой более опасному в пла-

не осложнений интравитреальному пути. Однако предложенные авторами дорогостоящие интрасклеральные имплантаты отсутствуют в Украине. Известно, что малорастворимые кристаллы ТА имеют более медленную норму высвобождения по сравнению с водорастворимыми компонентами, что предполагает более продолжительное действие препарата [5]. Поэтому у нас возникла идея использования интрасклерального введения кристаллов ТА, что может стать альтернативным путем доставки препарата к заднему полюсу глаза при диффузном ДМО.

**Цель исследования:** повышение эффективности и безопасности лечения диффузного ДМО у больных сахарным диабетом путем разработки интрасклерального депонирования триамцинолона ацетонида.

### Материал и методы

В исследовании принимали участие больные с диффузным ДМО, критерии включения: 1) генерализованное повреждение внутреннего гематоретинального барьера с диффузной утечкой флюоресцеина, включающей центр фовеолы и большую часть макулярной области на флюоресцентной ангиографии; 2) центральная толщина макулы больше 300 мкм на ОКТ.

Хирургическое лечение проводилось в условиях операционной под местной анестезией (0,1% алкаин).

Первой группе больных (28 человек, 28 глаз) была выполнена операция интрасклерального введения кристаллов ТА (40 мг). В ходе операции сначала производили разрез конъюнктивы в верхне-темпоральном квадранте посередине между верхней и латеральной прямой мышцей, в 5—6 мм от лимба, после чего отсепааровывали ее от склеры. Затем с помощью ножа-расслаивате-

ля фірми Alcon був виконаний інтрасклеральний карман розміром 3×3 мм, в який імплантували кристали ТА (40 мг). Края склери були фіксовані ниткою нейлон 9/0).

Для отримання кристалів ТА виробляли удалення консерванта (бензилового спирта) центрифугуванням суспензії «Кеналог-40» описаним раніше методом, ефективність якого доведена групою авторів [5, 6].

Вторій групі хворих (31 людина, 31 око) було проведено субтенонівне введення ТА (40 мг) по загальноприйнятій методикі [5, 13].

Пацієнтів обстежували через 1, 7, 14 днів і 1, 3, 6, 8 місяців після проведення хірургічного втручання. Офтальмологічне обстеження крім стандартних методів (візометрії, рефрактометрії, тонометрії, периметрії, біомікроскопії, гоніоскопії, офтальмоскопії) включало оптичну когерентну томографію і флуоресцентну ангіографію сітчатки.

**Результати дослідження і їх обговорення**

При аналізі змінення показателя процентного відношення очей з внутріочним тиском, перевищуючим 21 мм рт.ст., в динаміці спостереження після інтрасклерального введення триамцінолона ацетоніда порівняно з субтенонівним у хворих з дифузним діабетическим макулярним набутком достовірних відмінностей не виявили: загальний показник за весь період спостереження склав 29%, причому офтальмогіпертензія була помічена тільки через 1, 2 і 3 місяці після ін'єкції, купіровалася місцевими антиглаукоматозними препаратами, ні в одному випадку не привела до глаукоматозної оптичної нейропатії (табл. 1).

Таблиця 1

**Динаміка показників процентного відношення очей з офтальмогіпертензією (> 21 мм рт.ст.) при інтрасклеральному способі введення триамцінолона ацетоніда порівняно з субтенонівним у хворих з дифузним діабетическим макулярним набутком**

Група	Всього, очей (%)	Дні, очей (%)		Місяці, очей (%)				
		7	14	1	2	3	6	7
ИС, n=28 очей	8 (28,6)	0	0	3 (10,7)	4 (14,3)	1 (3,6)	0	0
СТ, n=31 очей	10 (32,3)	0	0	4 (12,9)	4 (12,9)	2 (6,5)	0	0

У хворих з дифузним ДМО після інтрасклерального введення ТА динаміка показників внутріочного тиску достовірно не відрізнялася від такої при субтенонівному введенні: показники достовірно були підвищені тільки через 1 місяць (на 14%) і 2 місяці після ін'єкції (на 17%) порівняно з такими до лікування (p<0,05) (табл. 2).

При проведенні гоніоскопії як при інтрасклеральному, так і при субтенонівному способі введення, звуження кута передньої камери не виявлено.

Таблиця 2

**Динаміка показників внутріочного тиску після інтрасклерального способу введення триамцінолона ацетоніда порівняно з субтенонівним способом у хворих з дифузним діабетическим макулярним набутком (медіана, 25 і 75-перцентиль)**

Група	До лікування, мм рт.ст.	Дні, мм рт.ст.		Місяці, мм рт.ст.				
		7	14	1	2	3	6	7
ИС, n=28	15,5 (13-18)	15,4 (12-19)	15,9 (13-19)	17,7* (13-34)	18,2* (13-32)	16,5 (13-25)	14,8 (12-19)	15,1 (13-18)
СТ, n=31	15 (12-18)	15,4 (13-19)	15,5 (13-18)	17,8* (13-37)	17,9* (13-30)	16,6 (13-25)	15,7 (13-18)	15,3 (13-19)

Примітка. \* — достовірна різниця між показником до лікування і в динаміці спостереження в межах однієї групи.

При аналізі показників ступеня помутніння хрусталика по 5-бальній шкалі після інтрасклерального способу введення ТА порівняно з субтенонівним у хворих з дифузним ДМО достовірного відмінності в динаміці спостереження не виявлено: в субкапсулярному шарі до лікування — 0,11, через 7 місяців — 0,25, в ядерному шарі — 0,71 і 0,86, відповідно, в кортикальному шарі — 0,68 і 0,89, відповідно (табл. 3).

Таблиця 3

**Динаміка середніх показників ступеня помутніння хрусталика по 5-бальній шкалі після інтрасклерального способу введення триамцінолона ацетоніда порівняно з субтенонівним способом у хворих з дифузним діабетическим макулярним набутком**

Шар хрусталика	Група	До лікування	Через 7 місяців
Субкапсулярний	ИС, n=28	0,11±0,32	0,25±0,44
	СТ, n=31	0,13±0,34	0,23±0,43
Ядерний	ИС, n=28	0,71±0,46	0,86±0,36
	СТ, n=31	0,77±0,43	0,87±0,5
Кортикальний	ИС, n=28	0,68±0,48	0,89±0,42
	СТ, n=31	0,74±0,44	0,9±0,54

При дослідженні ступеня вираженості запальної реакції ока на операцію по бальній системі Е. В. Ченцової після інтрасклерального способу введення триамцінолона ацетоніда порівняно з субтенонівним способом у хворих з дифузним діабетическим макулярним набутком достовірних відмінностей динаміки спостереження не виявили: тільки в одному терміні спостереження — через 7 днів після ін'єкції — була вище 0 балів, хоча і не перевищала 1 балл, складала 0,32±0,48.

Ні в одному випадку як при інтрасклеральному введенні ТА, так і при субтенонівному, в динаміці спостереження не виявлено описаних іншими авторами при інтравітреальному способі введення ускладнень, таких, як відшарування сітчатки,



Таблица 4

Динамика показателей остроты зрения (медиана, 25 и 75-перцентиль) и фовеолярной толщины (M±σ) после интрасклерального способа введения триамцинолона ацетонида по сравнению с субтеноновым способом у больных с диффузным диабетическим макулярным отеком

Группа	Показ.	До леч.	7-й день	14-й день	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.	7 мес.
ИС, n=28 глаз	ОЗ, ед.	0,13 (0,02–0,3)	0,14 (0,02–0,35)	0,17 (0,04–0,35)	0,2 (0,08–0,4)	0,26' (0,1–0,5)	0,27** (0,1–0,5)	0,25** (0,09–0,4)	0,13 (0,03–0,4)
	ФТ, мкм	450 ± 63	431 ± 64	418 ± 55	267 ± 41'	254 ± 38*'	251 ± 39*'	304 ± 58*'	423 ± 69
СТ, n=31 глаз	ОЗ, ед.	0,14 (0,02–0,3)	0,14 (0,03–0,35)	0,16 (0,03–0,35)	0,21 (0,07–0,4)	0,25' (0,1–0,4)	0,16 (0,05–0,3)	0,14 (0,03–0,3)	0,14 (0,03–0,3)
	ФТ, мкм	453 ± 59	436 ± 61	424 ± 51	274 ± 38'	305 ± 41'	431 ± 56	443 ± 37	440 ± 43

Примечания: \* — достоверное различие между соответствующими показателями в группе ИС и СТ введения; ' — достоверное различие между показателем до лечения и в динамике наблюдения в пределах одной группы.

кровоизлияние в переднюю камеру и стекловидное тело, эндофтальмит, псевдоэндофтальмит.

При сравнении клинической эффективности по показателю остроты зрения при интрасклеральном способе введения ТА с субтеноновым способом у больных с диффузным ДМО отмечены следующие особенности (табл. 4):

1) по показателю остроты зрения была отмечена более долгосрочная клиническая эффективность (на протяжении 4 месяцев: со 2-го месяца по 6-й месяц включительно), в то время как при субтеноновом введении достоверное повышение остроты зрения по сравнению с таковым до лечения наблюдалось только в одном сроке наблюдения — через 2 месяца;

2) по показателю остроты зрения повторные курсы введения рекомендовано через 7 месяцев, в то время как при субтеноновом способе — через 3 месяца, то есть на 4 месяца позднее;

3) острота зрения по сравнению с показателем до лечения повышалась через 2 месяца после инъекции на 0,13 (100%) ( $p < 0,05$ ) и составляла 0,26, что достоверно не отличалось от соответствующих показателей при субтеноновом введении;

4) максимально острота зрения повышалась через 3 месяца после инъекции на 0,14 (на 108%) от показателя до лечения и составляла 0,27, в то время как при субтеноновом способе — 0,25, причем максимальное повышение в этой группе было отмечено через 2 месяца (на 0,11, на 79%);

5) острота зрения через 3 и 6 месяцев после инъекции превышала соответствующие показатели в группе субтенонового введения ( $p < 0,05$ ).

При сравнении клинической эффективности по показателю фовеолярной толщины при интрасклеральном способе введения ТА с субтеноновым способом у больных с диффузным ДМО отмечены следующие особенности:

1) по показателю средней фовеолярной толщины была отмечена более долгосрочная клиническая эффективность (на протяжении 5 месяцев:

с 1-го месяца по 6-й месяц включительно), в то время как при субтеноновом введении — на протяжении 1 месяца (с 1-го месяца по 2-й месяц включительно), то есть на 4 месяца дольше;

2) по показателю средней фовеолярной толщины повторные курсы введения рекомендовано через 7 месяцев, в то время как при субтеноновом способе — через 3 месяца, то есть на 4 месяца позднее;

3) средняя фовеолярная толщина по сравнению с показателем до лечения снижалась уже через 1 месяц после инъекции на 183 мкм (41%) ( $p < 0,001$ ) и составляла 267 мкм, что достоверно не отличалось от соответствующих показателей при субтеноновом введении;

4) максимально средняя фовеолярная толщина снижалась через 3 месяца после инъекции на 199 мкм (на 44%) от показателя до лечения и составляла 251 мкм, в то время как при субтеноновом способе — 274 мкм, причем максимальное ее снижение в этой группе было отмечено через 1 месяц (на 179 мкм, на 40%);

5) средняя фовеолярная толщина через 2, 3 и 6 месяцев после инъекции превышала соответствующие показатели в группе субтенонового введения ( $p < 0,05$ ).

### Выводы

1. Клинически доказана безопасность интрасклерального депонирования триамцинолона ацетонида у больных с диффузным ДМО для внутриглазных тканей по показателям внутриглазного давления, степени помутнения хрусталика и степени выраженности воспалительной реакции глаза на операцию.

2. Клинически доказана эффективность интрасклерального депонирования триамцинолона ацетонида у больных с диффузным ДМО по показателям остроты зрения и фовеолярной толщины по сравнению с субтеноновым методом введения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Современные методы лечения макулярных отеков* / Л. И. Балашевич, М. В. Гацу, Я. В. Байбородов [и др.]//Офтальмологический журнал. — 2006. — №3 (1). — С. 23—26.
2. *Чиж Л.В. Диабетический макулярный отек (обзор литературы)* / Л. В. Чиж//Офтальмохирургия и терапия. — 2004. — Т 4, №3. — С. 47—54.
3. *A novel design of one-side coated biodegradable intrascleral implant for the sustained release of triamcinolone acetonide* / Y. M. Kim, J. O. Lim, H. K. Kim [et al.]//European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. — 2008. — Vol. 70. — P. 179—186.
4. *A rabbit model for assessing the ocular barriers to the transscleral delivery of triamcinolone acetonide* / M. R. Robinson, S. S. Lee, H. Kim [et al.]//Experimental Eye Research. — 2006. — Vol. 82 (3). — P. 479—487.
5. *Characterisation of systemic and ocular drug level of triamcinolone acetonide following a single sub-Tenon injection* / K. Nan, S. Sun, Y. Li [et al.]//British Journal of Ophthalmology. — 2010. — Vol. 94. — P. 654—658.
6. *Comparison of different techniques for purification of triamcinolone acetonide suspension for intravitreal use* / J. García-Arumí, A. Boixadera, J. Giralt [et al.]//British Journal of Ophthalmology. — 2005. — Vol. 89. — P. 1112—1114.
7. *Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema* / J. A. Cardillo, L. J. Melo, R. A. Costa [et al.]//Ophthalmology — 2005. — Vol. 112. — P. 1557—1563.
8. *Delivery from episcleral exoplants* / R. A. Pontes de Carvalho, M. L. Krausse, A. L. Murphree [et al.]//Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2006. — Vol. 47. — P. 4532—4539.
9. *Dickerson J. E. Steroid-induced cataract: new perspective from in vitro and lens culture studies* / J. E. Dickerson, E. Dotzel, A. F. Clark//Experimental Eye Research. — 1997. — Vol. 65. — P. 507—516.
10. *Ghosn M. G. Nondestructive Quantification of Analyte Diffusion in Cornea and Sclera Using Optical Coherence Tomography* / M. G. Ghosn, V. V. Tuchin, K. V. Larin//Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2007. — Vol.48. — P. 2726—2733.
11. *Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection* / M. L. Nelson, M. T. Tennant, A. Sivalingam [et al.]//Retina. — 2004. — Vol. 138. — P. 489—492.
12. *Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection* / J. B. Jonas, R. F. Degenring, I. Kreissig [et al.]//Ophthalmology. — 2005. — Vol. 112. — P. 593—598.
13. *Intravitreal Injection Versus Sub-Tenon's Infusion of Triamcinolone Acetonide for Refractory Diabetic Macular Edema: A Randomized Clinical* / T. M. A. Bonini-Filho, R. Jorge, J. C. Barbosa [et al.]//Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2005. — Vol. 46. — P. 3845—3849.
14. *Intravitreal Injection of Triamcinolone for Diffuse Diabetic Macular Edema* / J. B. Jonas, I. Kreissig, A. Söfker [et al.]//Archives of Ophthalmology. — 2003. — Vol. 121, №1. — P. 57—61.
15. *Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial* / P. Massin, F. Audren, B. Haouchine [et al.]//Ophthalmology. — 2004. — Vol. 111. — P. 218—224.
16. *Intravitreal versus posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema* / Y. J. Choi, I. K. Oh, J. R. Oh [et al.]//Korean Journal of Ophthalmology. — 2006. — Vol. 20. — P. 205—209.
17. *Ozkiris A. Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide* / A. Ozkiris, K. Erkilic//Canadian Journal of Ophthalmology. — 2005. — Vol. 40. — P. 63—68.
18. *Pharmacokinetics of Intraocular Drug Delivery by Pericocular Injections Using Ocular Fluorophotometry* / D. Ghate, W. Brooks, B. E. McCarey [et al.]//Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2007. — Vol. 48. — P. 2230—2237.

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ  
ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ  
ІНТРАСКЛЕРАЛЬНОГО  
ДЕПОНУВАННЯ  
ТРИАМЦИНОЛОНУ  
АЦЕТОНІДУ ПРИ  
ДИФУЗНОМУ  
ДІАБЕТИЧНОМУ  
МАКУЛЯРНОМУ НАБРЯКУ

*П. А. Бездітко, Т. М. Довжук,  
О. В. Заволока*

CLINICAL EFFICIENCY AND  
SAFETY OF INTRASCLERAL  
DEPOSITION OF  
TRIAMCINOLONE  
ACETONIDE IN PATIENTS  
WITH DIFFUSE DIABETIC  
MAKULAR EDEMA

*P. A. Bezdetko, T. N. Dovzhuk,  
O. V. Zavaloka*

**Резюме.** У роботі проведений аналіз клінічної ефективності та безпечності інтрасклерального депонування триамцінолону ацетоніду у порівнянні із субтенозовим методом введення при дифузному діабетичному макулярному набряку. Клінічно доведена безпечність інтрасклерального депонування триамцінолону ацетоніду для внутрішньоочних тканин за показниками внутрішньоочного тиску, ступенем помутніння кришталика та вираженості запальної реакції ока на операцію, а також його ефективність за показниками гостроти зору та фовеолярної товщини у порівнянні із субтенозовим методом.

**Ключові слова:** *триамцінолону ацетонід, інтрасклеральне депонування, субтенозова ін'єкція, дифузний діабетичний макулярний набряк.*

**Summary.** This article is devoted to the analysis of clinical efficiency and safety of the intrascleral deposition of triamcinolone acetonide compared to the sub-tenon's method of introduction in patients with diffuse diabetic macular edema. Safety of the intrascleral deposition of triamcinolone acetonide for intraocular tissues is clinically well-proven with the indexes of ophthalmotonus, degrees of cataract and the inflammatory reaction of eye on an operation, and also his efficiency with the indexes of vision acuity and foveal thickness compared to the sub-tenon's method of introduction.

**Key words:** *triamcinolone acetonide, intrascleral deposition, sub-tenon's injection, diffuse diabetic macular edema.*