

Интравитреальное введение ранибизумаба как метод лечения больных кистозным диабетическим макулярным отеком

Н. Н. Уманец, к. м. н., З. А. Розанова, к. м. н., Махер Альзин, аспирант

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им.

В. П. Филатова НАМН Украины»

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, ранибизумаб, интравитреальное введение

Ключові слова: діабетичний макулярний набряк, ранибізумаб, інтравітреальне введення.

Метою дослідження було вивчити ефективність інтравітреального введення ранибізумабу в дозі 0,5 мг в лікуванні кистозного діабетичного макулярного набряку як монотерапії. В дослідження були включені 41 око (31 пацієнт із СД I типу — 12, СД II типу — 19) із непроліферативною стадією ДРП — 78,0 %, препроліферативною — 14,6 %, та проліферативною — 7,4 %. Оцінку ефективності лікування проводили за змінами товщини сітківки в фовеолярній ділянці (ТСФД), площі фовеолярної аваскулярної зони (ФАЗ), що вимірювалась на цифрових знімках флуоресцентної ангиографії, та гостроті зору. Протягом року спостереження 1 ін'єкція була зроблена в 7,3 %, 2 ін'єкції — в 24,4 %, 3 ін'єкції — у 68,3 % випадків. Через 1 рік після початку лікування ТСФД достовірно знизилася із 506 ± 20 до $376 \pm 21,9$ мкм, площа ФАЗ достовірно зменшилася із $1,1 \pm 0,24$ до $0,9 \pm 0,24$ мм², гострота зору підвищилася або стабілізувалася в 63,4 % випадків.

Intravitreal ranibizumab injection in the treatment of cystoid diabetic macular edema

N. N. Umanets, Z. A. Rozanova, Maher Alzein

SI «Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Key words: diabetic macular edema, ranibizumab, intravitreal injection.

The aim of the study was to investigate the efficacy of intravitreal injection of 0,5 mg ranibizumab in the treatment of cystoid diabetic macular edema as a monotherapy. In the study was included 41 eyes (type I of diabetes mellitus — 31 patient, type II of diabetes mellitus — 19 patients, blood glucose less than 13,0 μMol/l) non-proliferative diabetic retinopathy (DR) — 78,0 %, preproliferative DR — 14,6 %, proliferative DR — 7,4 %. Macular thickness (MT) and foveal avascular zone (FAZ) in fluorescent angiography images and best corrected visual acuity (BCVA) were measured. During the year 1 bevacizumab injection to 7,3 %, 2 injections to 24,4 % and 3 injections to 68,3 % of patients were done. After the one year of the start of treatment MT significantly reduced from 506 ± 20 μm to $376 \pm 21,9$ μm, FAZ reduced from $1,1 \pm 0,24$ mm² to $0,9 \pm 0,24$ mm² and BCVA increased or stabilized in 63,4 % patients.

Введение. Диабетический макулярный отек (ДМО) является основной причиной снижения центрального зрения у больных сахарным диабетом (СД) [9,17]. ДМО может возникнуть на любой стадии развития диабетической ретинопатии (ДРП) как следствие повышенной проницаемости сосудов и накопления жидкости и компонентов плазмы, в частности, липопротеидов в слоях сетчатки, что приводит к утолщению и изменению рельефа центральной сетчатки и сопровождается необратимым снижением зрения [13]. Исследование ETDRS показало, что несмотря на проведение фокальной лазерной коагуляции у 40 % больных через 1 год и у 25 % больных через 3 года после коагуляции сохранялся ДМО с вовлечением фовеолы. По наблюдениям Lee и Oik, стабилизация остроты зрения наступила у 60,9 %, зрение снизилось у 24,6 %, повысилось лишь у 14,5 % пациентов с диффузным

ДМО, которым была проведена модифицированная лазерная коагуляция «решетка» [10].

Кистозный ДМО относится к осложненным формам диабетического макулярного отека, т.к. формирование кист происходит либо вследствие значительного нарушения проницаемости гематоретинального барьера, либо в результате длительно существующего патологического процесса. Эффективность лазерной коагуляции в лечении кистозного ДМО значительно ниже, чем при лечении фокального или диффузного макулярного отека [2]. В ранее опубликованном нами исследовании было показано, что для кистозной формы ДМО, относящейся к осложненным формам ДМО по классификации Н. В. Пасечниковой, В. А. Науменко, (2010), эффективность пороговой лазерной

© Н. Н. Уманец, З. А. Розанова, Махер Альзин, 2013

коагуляции «решетка» лимитируется исходным морфо-функциональным состоянием, в частности толщиной сетчатки в фовеолярной зоне (ТСФЗ) и площадью фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ) по данным флюоресцентной ангиографии [1]. Таким образом, у части пациентов с кистозным ДМО не удается добиться стабилизации зрения, что послужило основанием для применения альтернативных и дополнительных методов лечения, таких как интравитреальные инъекции триамцинолона, витректомию, и интравитреальное введение антител к факторам роста эндотелия сосудов (ФРЭС) [8,15].

ФРЭС обладают специфической эндотелиальной клеточной митогенной и ангиогенной активностью как *in vitro*, так и *in vivo*. Гипоксия является наиболее выраженным стимулятором ФРЭС-генной транскрипции [6]. Все изоформы ФРЭС, в особенности ФРЭС-А, обуславливают повышение проницаемости сосудистой стенки, воздействуя на белки плотного контакта (путем активации их фосфорилирования) эндотелиальных клеток сосудов сетчатки при различных сосудистых заболеваниях сетчатки, в том числе, и при ДМО [3]. В образцах стекловидного тела пациентов с ДМО обнаружено достоверное повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов А (ФРЭС-А), с увеличением степени выраженности ДМО. Интравитреальное введение ФРЭС приматам вызывает патологический процесс в сетчатке, аналогичный диабетическому, включая формирование микроаневризм, неоваскуляризацию диска зрительного нерва и повышенную сосудистую проницаемость [16].

Среди анти-ФРЭС агентов для интравитреального введения больным с ДМО наибольшее распространение нашел ранибизумаб (люцентис) — фрагмент молекулы моноклонального гуманизированного антитела с высоким сродством к ФРЭС-А (в частности изоформам 110, 121 и 165), продуцируемого рекомбинантной ДНК клеток *Escherichia coli* [7].

По данным исследований RESTORE и READ-2, интравитреальное введение 0,5 мг ранибизумаба в лечении диффузного ДМО позволяет добиться снижения толщины сетчатки в фовеолярной зоне (ТСФЗ) в среднем на 118 мкм в течение года наблюдения и сохранения остроты зрения 0,5 и выше у 45 % пациентов в течение трех лет наблюдения [11,14]. Однако эффективность ранибизумаба в лечении кистозного ДМО в настоящее время не изучена.

Целью исследования явилось оценить эффективность интравитреального введения ранибизумаба в лечении больных с кистозной формой диабетического макулярного отека.

Материал и методы

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась визометрия, тонометрия, рефрактометрия, биомикроскопия, непрямая офтальмоскопия бинокулярным

офтальмоскопом и с контактной линзой Meinstet, а также измерение толщины сетчатки в фовеолярной зоне на аппарате STRATUS OCT и флюоресцентная ангиография (ФАГ) перед началом лечения и в сроки 1, 3, 6 месяцев и 1 год. На цифровых снимках артерио-венозной фазы ФАГ с помощью программы PhotoM измерялась площадь фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ) в пикселях, затем пересчитывалась в мм².

Ранибизумаб в дозе 0,5 мг вводился интравитреально под офтальмоскопическим контролем иглой 29G через плоскую часть цилиарного тела в нижне-внутреннем квадранте после эпibuльбарной анестезии 0,5 % раствором алкаина и санации конъюнктивальной полости 5 % раствором повидон-йода. По показаниям интравитреальное введение ранибизумаба проводили повторно в сроки 3 месяца — 1 год. Критерием для проведения повторной интравитреальной инъекции ранибизумаба было увеличение ТСФЗ на 100 мкм и более, сопровождающееся снижением остроты зрения. За весь период наблюдения ни одного интраокулярного осложнения после интравитреальной инъекции ранибизумаба в дозе 0,5 мг обнаружено не было.

Под наблюдением находились 31 пациент (41 глаз) с кистозным диабетическим макулярным отеком, из них 15 мужчин (48,4 %) и 16 (51,6 %) женщин, средний возраст 58,5(SD 9,7) лет, СД I типа — 12 (38,7 %) и СД II типа — 19 (61,3 %) пациентов, из них на инсулинотерапии 7 пациентов (36,8 %). Уровень гликемии — в среднем по группе — 10,0 (SD 2,0) ммоль/л. Показатель уровня сахара крови выше 13,0 ммоль/л служил критерием исключения. Стаж заболевания СД средний по группе — 15,2 (SD 6,6) лет, в группе СД I типа — 16,1 (SD 5,2) лет, СД II типа — 14,6 (SD 6,8) лет.

Диабетический кистозный макулярный отек развился на фоне непролиферативной ДРП на 32 (78,0 %) глазах, препролиферативной ДРП на 6 (14,6 %) глазах и 3 (7,4 %) на глазах с пролиферативной ДРП. На 23 глазах (63,4 %) ранее не проводилось никакого лечения, на 14 (34,1 %) глазах ранее в разные сроки была произведена панретинальная лазерная коагуляция, ни на одном глазу ранее не проводилась фокальная или панмакулярная лазерная коагуляция «решетка». В исследование не включались пациенты с ишемической формой ДМО, а также с ранее выполненной лазерной коагуляцией макулярной зоны. Неоваскуляризация радужной оболочки и/или вторичная неоваскулярная глаукома также являлись критерием исключения.

Результаты и их обсуждение

Исходная острота зрения составила 0,24 (SD 0,04). Распределение пациентов по остроте зрения в группе наблюдения представлено на рис. 1. Как видно из представленных на рис. 1 данных, в 56 % глаз острота зрения не превышала 0,2, острота зрения менее 0,1 была на 14 глазах из 41 (34,1 %).

Исходная толщина сетчатки в фовеолярной зоне средняя по группе составила 506 (SD 130) мкм, распределение представлено на рис. 2.

Таким образом, наиболее часто наблюдаемая ТСФЗ в группе составила 400–600 мкм, что характеризует выраженные кистозные изменения сетчатки в фовеолярной зоне.

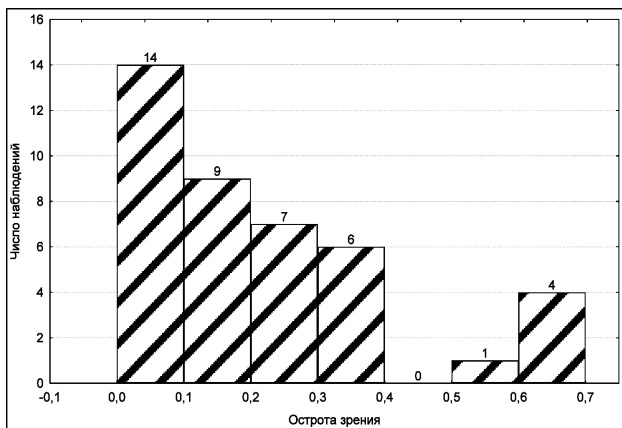


Рис. 1. Распределение глаз по остроте зрения у больных с кистозным ДМО до лечения

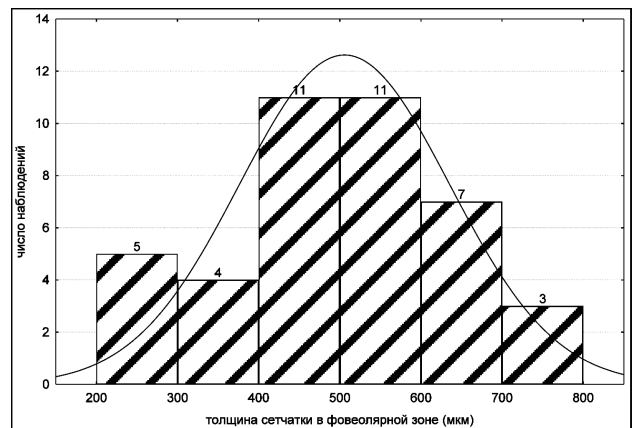


Рис. 2. Распределение глаз по толщине сетчатки в фовеолярной зоне у больных с кистозным ДМО до лечения

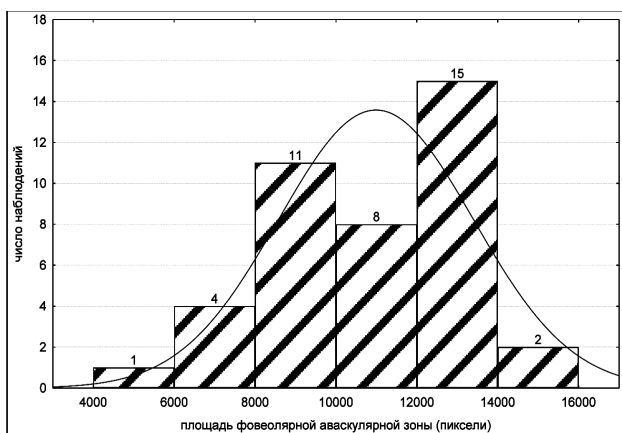


Рис. 3. Распределение глаз по площади фовеолярной аваскулярной зоны у больных с кистозным ДМО до лечения

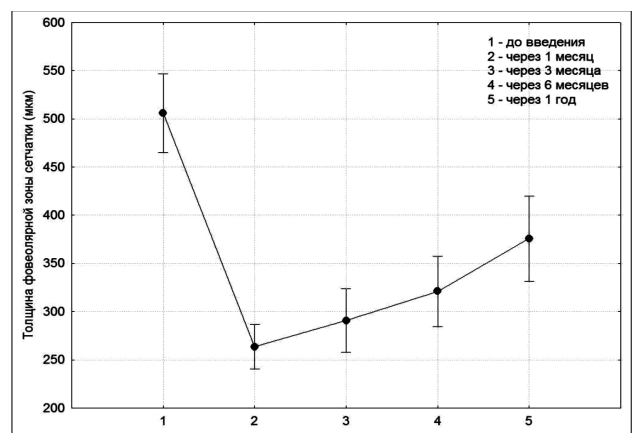


Рис. 4. Средние значения ТСФЗ до введения ранибизумаба 0,5 мг и в различные сроки после введения

Средняя площадь ФАЗ составила 10991 (SD2408) пикселей, что соответствует 1,1 (SD 0,24) мм², распределение по группе представлено на рис. 3.

Нами определена высокая отрицательная корреляционная связь остроты зрения у больных с кистозным ДМО и толщиной сетчатки в фовеолярной зоне $r = -0,88$ ($p = 0,000$), и площадью ФАЗ $r = -0,84$ ($p = 0,000$), а также высокая положительная корреляционная связь между ТСФЗ и площадью ФАЗ $r = 0,84$ ($p = 0,000$). Эти данные подтверждаются клиническими наблюдениями, а именно, чем толще сетчатка в фовеолярной зоне, тем в большей степени происходит сдавление кистозными пространствами перифовеолярных капилляров и, как следствие, расширяется площадь ФАЗ [12], и оба эти фактора, наряду с длительностью существования патологических изменений, обуславливают величину остроты зрения. В связи с этим, оценка эффективности лечения должна проводиться с учетом всех трех показателей.

В течение года наблюдения возникала необходимость повторных интравитреальных инъекций ранибизумаба — так через 1 месяц повторных инъекций не

производилось, через 3 месяца повторная инъекция ранибизумаба была произведена на 35 глазах (85,4 %), через 6 месяцев на 29 глазах (70,7 %), через 1 год на 2 глазах (4,9 %). Всего в течение года 1 инъекция была произведена на 3 глазах (7,3 %), 2 инъекции на 10 глазах (24,4 %), и три инъекции на 28 глазах (68,3 %).

После интравитреального введения ранибизумаба 0,5 мг на протяжении всего срока наблюдения средние показатели ТСФЗ у больных с кистозным ДМО были достоверно ниже исходных значений, наиболее выраженное снижение ТСФЗ достигнуто через 1 месяц (рис. 4).

В соответствии со снижением величины отека и уменьшением или полным запустеванием кист в фовеолярной зоне уменьшалась площадь ФАЗ, причем по срокам наблюдаемый эффект соответствовал динамике изменений ТСФЗ (рис. 5).

Как видно из рис. 4 и 5, наиболее выраженные положительные изменения ТСФЗ и ФАЗ были получены в первый месяц после интравитреальной инъекции ранибизумаба. Так ТСФЗ снизилась с $506 \pm 11,5$ мкм ($p = 0,000$), в дальнейшем отмечалось некоторое увеличение ТСФЗ до $(291 \pm 16,2)$ мкм

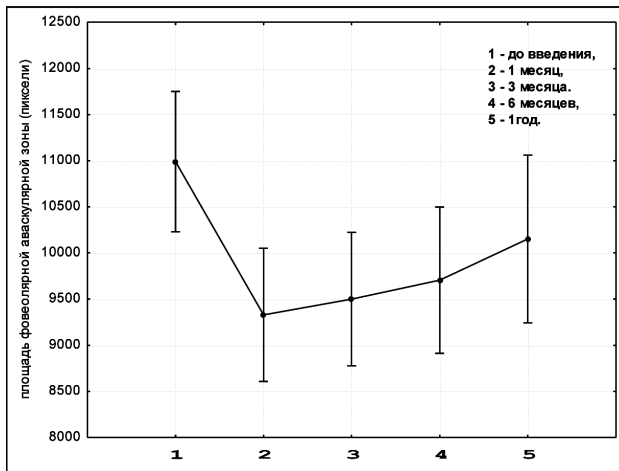


Рис. 5. Средние значения площади ФАЗ до введения ранибизумаба 0,5 мг и в различные сроки после введения

через 3 месяца, (321±18,1) мкм спустя 6 месяцев, и (376±21,9) мкм через 1 год после начала лечения.

Площадь ФАЗ также в первый месяц после интравитреальной инъекции ранибизумаба снижалась в наибольшей степени: с (10991±376) пикселей — (1,1±0,24) мм² до (9329±357) пикселей — (0,9±0,24) мм² (p=0,000), в остальные сроки наблюдения площадь ФАЗ несколько расширялась, до (9499±2290) пикселей — (0,94±0,23) мм² через 3 месяца, (9705±2510) пикселей — (0,97±0,25) мм² через 6 месяцев, и (10151±2879) пикселей — (1,05±0,23) мм² через 1 год, однако также оставалась достоверно меньше, чем до лечения.

В соответствии с морфологическими изменениями повышалась и острота зрения, что отражено на рис. 6.

Через 1 месяц после интравитреальной инъекции ранибизумаба острота зрения повысилась с 0,24±0,04 до 0,42±0,03 (p=0,000), в сроки наблюдения 3 месяца — 1 год острота зрения несколько снижалась: до 0,38±0,21 через 3 месяца, 0,36±0,24 через 6 месяцев, и 0,3±0,26 через 1 год, однако оставалась достоверно выше остроты зрения до начала лечения по данным непараметрического критерия Вилкоксона для связанных выборок (p=0,035).

Поскольку средняя острота зрения в группе не полностью отражает динамику процесса, было проанализировано, в каком проценте случаев удалось добиться повышения остроты зрения — 14 глаз (34,1 %), стабилизации остроты зрения — 12 глаз (29,3 %), и в каком проценте случаев острота зрения ухудшилась — 15 глаз (36,6 %). Таким образом, поскольку при лечении ДМО в качестве положительного результата рассматривается повышение и стабилизация остроты зрения, в исследуемой группе удалось достичь его в 63,4 % случаев.

По данным различных исследований, интравитреальные введения различных анти-ФРЭС агентов

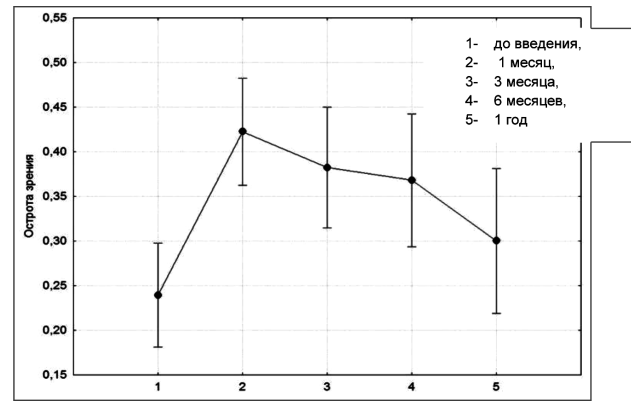


Рис. 6. Средние значения остроты зрения до введения ранибизумаба 0,5 мг и в различные сроки после введения

имеют положительный эффект в лечении диабетического макулярного отека [4, 5].

Так, по данным исследования READ-2, при лечении диффузного диабетического макулярного отека ТСФЗ снижалась на 100 мкм в течение первых 6 месяцев наблюдения после трех интравитреальных инъекций ранибизумаба (0,5 мг). В дальнейшем, в течение последующих 18 месяцев, наблюдалась некоторая тенденция к увеличению ТСФЗ [14]. По данным исследования RESTORE, через 1 год после начала монотерапии ранибизумабом средняя ТСФЗ снижалась на 118 мкм, что сопровождалось повышением остроты зрения [11]. Следует отметить, что нами получены аналогичные результаты — снижение средней ТСФЗ на 130 мкм через 1 год наблюдения в случае лечения кистозного макулярного отека, эффективность лечения которого традиционными методами лечения (лазерной коагуляцией) ниже, чем диффузного.

Изменения площади ФАЗ изучены после интравитреального введения бевацизумаба (1,25 мг) при диффузном ДМО. Так Erol N. et al (2012 г.) отмечают увеличение площади ФАЗ после интравитреальной инъекции бевацизумаба [5]. Нами обнаружен обратный эффект — снижение площади ФАЗ после интравитреального введения ранибизумаба (0,5 мг), что, по нашему мнению, связано с селективным связыванием рецепторов ФРЭС-А. Другой механизм снижения площади ФАЗ связан с уменьшением высоты и протяженности кист сетчатки в фовеолярной зоне, что приводит к частичному восстановлению кровотока в парамакулярных капиллярах и снижению площади ФАЗ.

Выводы

1. Интравитреальное введение 0,5 мг ранибизумаба позволяет достичь стабильного снижения толщины сетчатки в фовеолярной зоне в среднем на 130 мкм и уменьшения площади фовеолярной аваскулярной зоны на 0,1мм² в течение 1 года после начала лечения у больных с кистозным ДМО.

2. Снижение этих показателей сопровождается повышением и стабилизацией остроты зрения в течение 1 года после интравитреального введения 0,5 мг ранибизумаба у 63,4 % больных с кистозным ДМО.

3. Максимальный эффект после интравитреального введения ранибизумаба 0,5 мг отмечается

через 1 месяц после первой инъекции: толщина сетчатки снижается в среднем на 242 мкм, а площадь аваскулярной зоны уменьшается в среднем на 0,1мм² и острота зрения повышается в среднем на 0,2.

Литература

1. **Махер Альзин.** Прогноз положительного результата панмакулярной коагуляции «решетка» у больных с кистозным диабетическим макулярным отеком [Текст] / Махер Альзин, Н. Н. Уманец, З. А. Розанова // Таврический медико-биологический вестник. — 2012. — том 15. — № 3. — С. 96–99.
2. **Науменко В. А.** Эффективность нового метода диагностики и лазерного лечения отечных форм диабетической макулопатии // автореферат дисс канд мед наук. — Одесса, 2004 г.
3. **Antcliff R. J.** The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy [Текст] / R. J. Antcliff, J. Marshall // Semin. Ophthalmol. — 1999. — № 14. — P. 223–232.
4. **Arevalo J. F.** Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema [Текст] / J. F. Arevalo, J. G. Sanchez, L. Wu [et al.] // Ophthalmology. — 2009. — № 116. — P. 1488–1497.
5. **Erol N.** Vision, retinal thickness, and avascular zone size after intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema [Текст] / N. Erol, H. Gursoy, S. Kimion [et al.] // Adv Ther. — 2012. — № 4. — P. 359–369.
6. **Ferrara N.** Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress [Текст] / N. Ferrara // Endocr. Rev. — 2004. — № 25. — P. 581–611.
7. **Gaudreault J.** Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration [Текст] / J. Gaudreault, D. Fei, J. Rusit [et al.] // I. O. V. S. — 2005. — Vol. 6. — № 2. — P. 726–733.
8. **Jonas J. B.** Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a prospective, randomized study [Текст] / J. B. Jonas, B. A. Kampeter, B. Harder, [et al.] // J. Ocul. Pharmacol. Ther. — 2006. — № 22. — P. 200–207.
9. **Klein R.** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema [Текст] / R. Klein, B. E. Klein, S. E. Moss [et al.] // Ophthalmology. — 1984. — № 91. — P. 1464–1474.
10. **Lee C. M.** Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results [Текст] / C. M. Lee, R. J. Olk // Ophthalmology. — 1991. — № 98. — P. 1594–1602.
11. **Mitchell P.** The RESTORE Study Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema [Текст] / P. Mitchell, F. Bandello, U. Schmidt-Erfurth [et al.] // Ophthalmology. — 2011. — № 118. — P. 615–625.
12. **Murakami T.** Foveal cystoids spaces are associated with enlarged foveal avascular zone and microaneurysms in diabetic macular edema [Текст] / T. Murakami, K. Nishijima, A. Sakamoto [et al.] // Ophthalmology. — 2011. — № 118. — P. 359–367.
13. **Nguyen Q. D.** Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema [Текст] / Q. D. Nguyen, S. Tatlipinar, S. M. Shah, [et al.] // Am. J. Ophthalmol. — 2006. — № 142. — P. 961–969.
14. **Nguyen Q. D.** Two-Year Outcomes of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) Study [Текст] / Q. D. Nguyen, S. M. Shah, A. A. Khwaja, [et al.] // Ophthalmology. — 2010. — № 117. — P. 2146–2151.
15. **Pendergast S. D.** Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid [Текст] / S. D. Pendergast, T. S. Hassan, G. A. Williams [et al.] // Am. J. Ophthalmol. — 2000. — № 130. — P. 178–186.
16. **Tolentino M. J.** Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate [Текст] / M. J. Tolentino, D. S. McLeod, M. Taomoto, [et al.] // Am. J. Ophthalmol. — 2002. — № 133. — P. 373–85.
17. **Zimmet P.** Global and societal implications of the diabetes epidemic [Текст] / P. Zimmet, K. G. Alberti, J. Shaw // Nature. — 2001. — № 414. — P. 782–787.

Поступила 01.03.2013