

Марченко Л.Н., Далидович А.А., Иванкова Л.А., Голуб О.М., Колышкина Е.Е., Акимова Л.В.,
Ращинская Н.Е., Мазало Т.М., Батютова А.В., Качан Т.В.
БГМУ, Минск
3-я ГКБ, Минск

Комбинированный метод лечения ретинопатии у больных сахарным диабетом второго типа

Поступила в редакцию 05.05.2010

Резюме

Диабетический макулярный отек (ДМО) является одной из основных причин снижения остроты зрения при сахарном диабете второго типа. В лечении данной патологии стали применяться новые методы терапии, включающие локальное введение кортикостероидов, препаратов, блокирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста, а также пероральный прием медикаментозных средств, нормализующих липидный обмен.

Проведено исследование результативности моно- и комбинированной терапии ДМО, введенными в субтеноновое пространство триамсиноном, интравитреально – авастинном (Genentech) и перорально – назначенным трайкором (Solvay Pharma) у 32 больных (64 глаза). Наибольшее восстановление фовеальной толщины сетчатки и сохранение остроты зрения получено при применении комбинированного метода лечения.

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

Внедрение в клиническую практику метода оптической когерентной томографии (ОКТ) для исследования сетчатки во многом изменило наши представления о развитии макулярной патологии, и объяснило успех или неэффективность различных методов терапии. Это относится и к проявлениям диабетической ретинопатии (ДР) в области желтого пятна [1]. Основной причиной слабовидения у этих пациентов является развитие диабетического макулярного отека (ДМО). Несмотря на длительные сроки применения решетчатой и фокальной коагуляции при ДМО, сложилось устойчивое мнение клиницистов, что в качестве моновоздействия они отличаются недостаточной эффективностью. В лечении данной патологии стала доминировать комбинированная локальная терапия: применение интравитреального либо субтенонового

введения стероидов, антиСЭФР (СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста) препаратов с последующим выполнением лазеркоагуляции после уменьшения центральной толщины сетчатки [2].

Параллельно с изучением местных интраокулярного либо параокулярного воздействий на сетчатку был выполнен крупный трайл FIELD, который доказательно показал клиническую эффективность препарата трайкор (Solvay Pharma) в предотвращении развития как макрососудистых, так и микрососудистых осложнений у больных СД второго типа [3]. Было установлено, что данное лекарственное средство из группы фенофибратов снизило на 37% потребность в проведении лазеркоагуляции вне зависимости от контроля за уровнем глюкозы, уменьшило прогрессирование ДР на 79%, а макулярный отек – на 41% [4]. Трайкор оказывает комплексное действие, восстанавливая работу клеточных PPAR α рецепторов (активированные рецепторы альфа пролифератора пероксисом), которые нормализуют метаболизм триглицеридов. Препарат улучшает микроциркуляцию, восстанавливает функции эндотелия и укрепляет сосудистую стенку.

Все вышеперечисленные новые лечебные модальности послужили основанием для проведения исследования возможностей как каждой терапевтической опции, так и определения суммарного клинического эффекта их воздействия у больных с ДМО при СД второго типа.

Цель исследования

Разработка схем комбинированной терапии диабетического макулярного отека у больных с СД второго типа.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 32 пациента (64 глаза) с ДР. Большим было проведено комплексное офтальмологическое обследование, которое включало: визометрию, ОКТ сетчатки и фоторегистрацию глазного дна. Все пациенты за 1-2 месяца до включения в наблюдение получили оптимальную по их индивидуальным проявлениям ДР с ДМО лазерную фокальную либо решетчатую терапию. Была изучена эффективность, безопасность и переносимость следующих трех схем лечения: 1) введения 40 мг кеналога в субтеноновое пространство; 2) введения 40 мг кеналога в субтеноновое пространство с последующей интравитреальной инъекцией 0,125 мг авастина через 1 месяц; 3) комбинированного последовательного лечения по схеме №2 с назначением через 1 месяц дальнейшей терапии трайкором по 1 таблетке (145 мг) 1 раз в день в течение трех месяцев.

Соответственно проводимой терапии были сформированы контрольная и основная группы больных, рандомизированные по функциональным и морфологическим проявлениям ДР. Контрольную группу (К группу) составили 10 больных (20 глаз), средний возраст – 61,5 \pm 2,3, получивших только лазерное воздействие. В основную группу (группа О) вошли 22 пациента (44 глаза), средний возраст – 63,4 \pm 1,6. Из них после ранее проведенной лазерной терапии 14 больных (28 глаз) получили лечение по протоколу №1 (подгруппа О1), 8 пациентов (10 глаз) – лечение по протоколу №2 (подгруппа О2), из них 7 больным (14 глаз) после терапии по протоколу №2 был назначен трайкор (схема лечения №3) (подгруппа О3). Оценка эффективности, безопасности и переносимости выполняли через 1 месяц в подгруппе 1; через 1 и 2 месяца – в подгруппе 2 и через 1, 2 и 5 месяцев – в подгруппе 3 (табл. 1).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходная средняя острота зрения в основной и контрольной группах составила соответственно $0,2 \pm 0,05$ и $0,2 \pm 0,07$. При снижении остроты зрения для дали до 0,1 и ниже был соответственно низким и визус для близи. Эти пациенты предъявляли жалобы на утрату способности к чтению (табл. 2).

При фоторегистрации глазного дна у всех больных имелись отложения липопропротеидов с отеком в макулярной области, микроаневризмы в различном количестве в заднем полюсе глаза, у части больных – точечные и небольших размеров линейные кровоизлияния, а также проявления диабетической ангиопатии.

Перед проведением медикаментозной терапии средняя фовеальная толщина сетчатки (ФТС) по данным ОКТ составила в основной и контрольной группах 283 ± 34 и 295 ± 41 μm (табл. 3) соответственно. Преобладали кистозные изменения различной степени выраженности по параметрам и количеству полостей.

Через 1 месяц после введения кеналога в субтеноновое пространство средняя острота зрения в подгруппе О1 повысилась и достигла уровня $0,3 \pm 0,06$, однако различие с контрольной группой оставалось недостоверным ($p > 0,05$). Тем не менее, в 18 глазах (64,3%) больные фиксировали повышение качества зрения в виде увеличения четкости изображения и его «просветления». На глазном дне у больных в подгруппе О1 было отмечено снижение количества и размеров отложений липопропротеидов. Оптические когерентные томограммы выявили значимое уменьшение средней ФТС по сравнению с К группой до 253 ± 26 μm ($p < 0,05$).

Следует отметить, что решение о назначении больным интравитреальной инъекции авастина основывалось на низкой эффективности лечения по схеме №1. В связи с этим в подгруппе О2 перед введением авастина острота зрения была значимо ниже по сравнению с контрольной и равнялась $0,1 \pm 0,03$, через 1 месяц после инъекции она повысилась до $0,2 \pm 0,04$ и приблизилась к визусу в группе К. Проведенная терапия продолжила позитивную тенденцию к изменению глазного дна – уменьшилась степень липопротеидного пропитывания макулярной области. Средняя ФТС до применения авастина составила 299 ± 32 μm , через 1 месяц – 275 ± 26 μm ($p < 0,05$).

Таблица 1

Распределение больных по группам в соответствии с проведенными протоколами терапии

Количество больных/глаз в группах	Схемы терапии		
Контрольная, 10/20	Лазерная фотокоагуляция		
Основная, 22/44	Лазерная фотокоагуляция		
подгруппа О1, 14/28	+ кеналог	-	-
подгруппа О2, 8/10	+ кеналог	+ авастин	-
подгруппа О3, 7/14	+ кеналог	+ авастин	+ трайкор

Таблица 2
Динамика остроты зрения у больных ДМО после применения различных схем терапии (M+m)

Группы больных	Острота зрения			
	до лечения	через 1 месяц	через 2 месяца	через 5 месяцев
Контрольная	0,2±0,07	-	-	0,1±0,06
Основная	0,2±0,05	0,3±0,06	-	0,3±0,08
подгруппа О1	0,2±0,03	0,3±0,03	-	0,2±0,04
подгруппа О2	0,1±0,03	0,2±0,04	0,2±0,05	0,1±0,06
подгруппа О3	0,1±0,05	0,2±0,04	0,3±0,03	0,3±0,04

В третьей подгруппе на протяжении всего срока наблюдения была отмечена устойчивая тенденция вначале, после введения кеналога, к повышению остроты зрения, а после применения авастина и во время приема трайкора – к сохранению достигнутого положительного результата (табл. 2). Однонаправленными были и изменения в показателях ОКТ (табл. 3). Средняя ФТС к окончанию исследования равнялась $251 \pm 27 \mu\text{m}$, что было достоверно ниже исходных измерений ($p < 0.05$). Особо следует отметить возвращение способности к чтению у четырех больных (8 глаз). На рис. 1, 2 и 3 последовательно представлены фотографии глазного дна и данные ОКТ пациентов из трех пролеченных групп.

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод об эффективности, переносимости и безопасности трехкомпонентной терапии ДМО при СД второго типа. При этом следует признать несколько неожиданными результаты применения авастина – они оказались менее позитивными в сравнении с использованием кеналога. Общеизвестна роль сосудистого эндотелиального фактора роста в развитии ДР [5]. Предполагалось, что блокирование его сможет обеспечить значимое уменьшение проницаемости сосудов с одновременным повышением остроты зрения. Однако такого результата удалось достигнуть скорее от применения кеналога, чем от антиСЭФР терапии.

Представляют клинический интерес и результаты использования трайкора. Как показали наши наблюдения, препарат помог пациентам

Таблица 3
Динамика средней фовеальной толщины сетчатки у больных ДМО после применения различных схем терапии (M+m)

Группы больных	ФТС (μm)			
	до лечения	через 1 месяц	через 2 месяца	через 5 месяцев
Контрольная	295±41	-	-	301±34
Основная	283±34	253±26*	-	258±32*#
подгруппа О1	295±41	261±28*	-	269±26#
подгруппа О2	320±45	299±32	275±26*	287±36*
подгруппа О3	305±27	289±29	267±31*	251±27*#

* - $p < 0.05$ при сравнении с исходными данными

- $p < 0.05$ при сравнении с контрольной группой

Gres, Maria Iosifovna

Scan Type: Macular Thickness Map

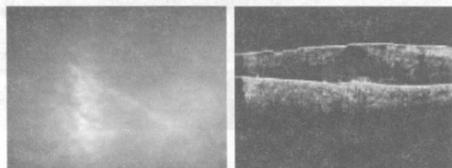
DOB: 7/4/1942, ID: NA, Female

Scan Date: 2/23/2010 - 6/13/2008

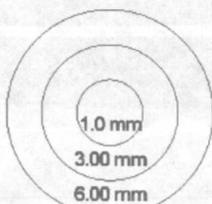
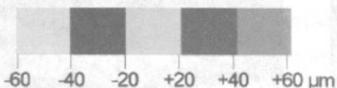
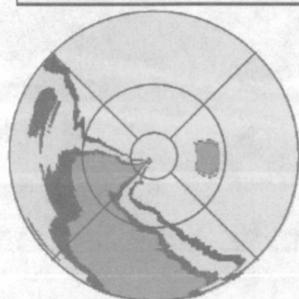
Scan Length: 6.0 mm

OD

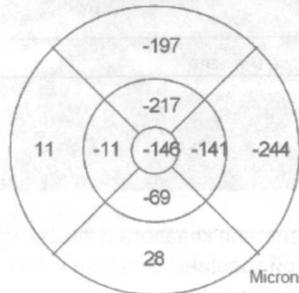
OS



Signal Strength (Max 10)	4
Missing Data	



Map Diameters



A

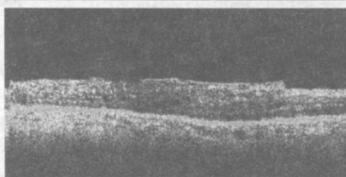
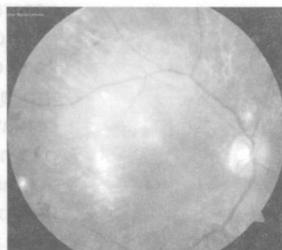
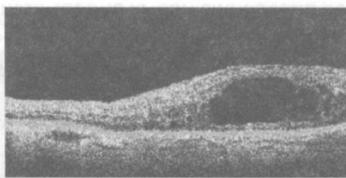


Рисунок 1

ОКТ больной из подгруппы O1: Б – до, В – после лечения; А – динамика ФСТ и Г – фотография
глазного дна после введения канола

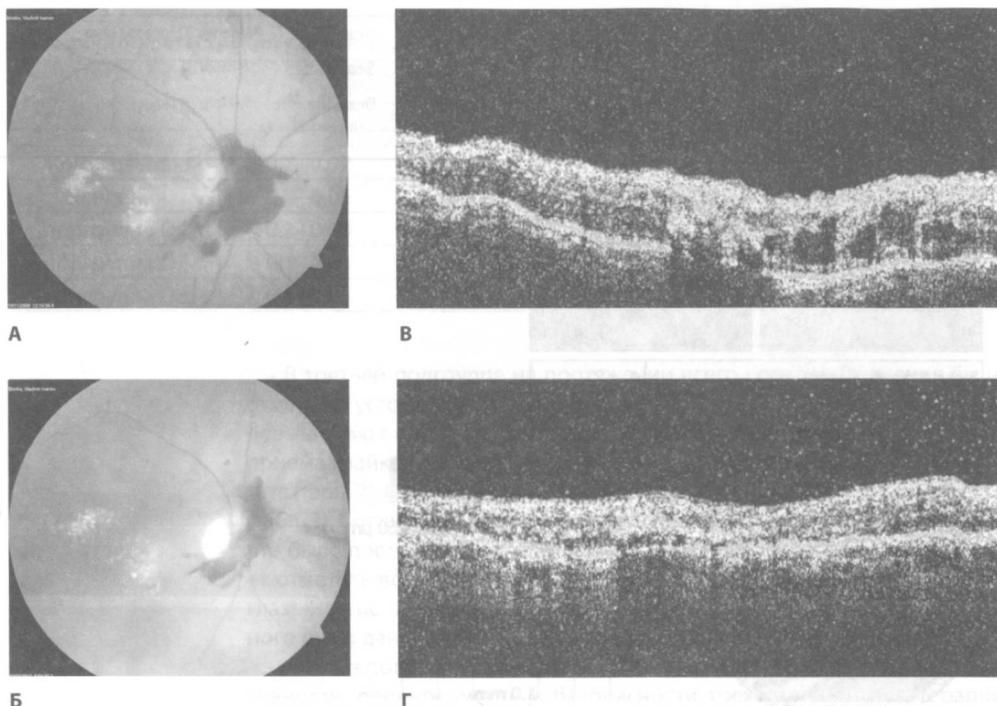
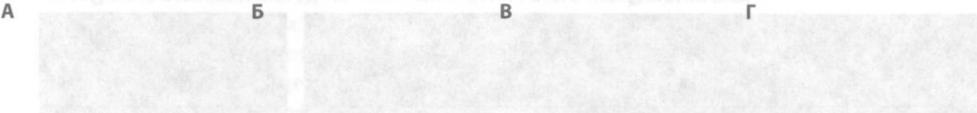
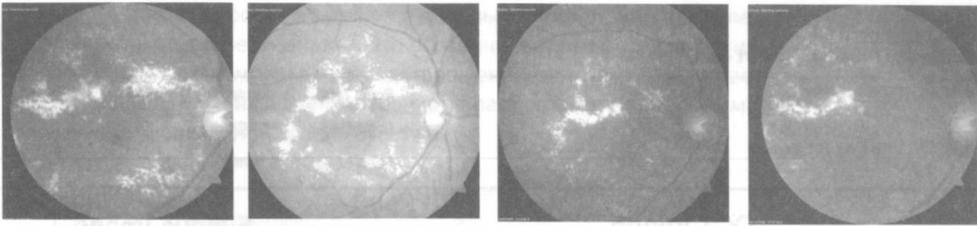


Рисунок 2
Фотографии глазного дна (А, Б) и ОКТ (В, Г) больной из подгруппы О2 до и после интравитреального введения авастина

в течение трех месяцев после окончания действия кеналога и авастина сохранить достигнутый уровень центральной толщины сетчатки и препятствовал появлению новых липопротеидных отложений.

До последнего времени оставались необъясненными причины стойкого снижения зрения у больных с ДМО. Приходится констатировать, что даже значительные структурные улучшения в положении слоев сетчатки не сопровождаются столь же успешными функциональными результатами. В этой связи заслуживает внимания публикация U. Erfurt-Schmidt о гиперрефлективных очагах в сетчатке с ДМО, исследованных на приборе SPECTRALIS SD – ОКТ (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) [6]. Было установлено, что твердые эксудаты мигрируют к наружной сетчатке и, тем самым, повреждают подлежащие фоторецепторы. Такого механизма повреждения нет при возрастной макулярной дистрофии, когда все эксудативные компоненты оказываются снаружи от колбочек и палочек. Отсюда и разница в результативности терапии этих двух состояний. А вслед за этим выводом можно сформулировать вытекающее из него заключение – ДМО относится к ургентной патологии. Но, к сожалению, уже при постановке диагноза сахарного диабета



STRATUS OCT
Normalize Process Report - 4.0.7 (0132)



Vihrova, Valentina Ivanovna

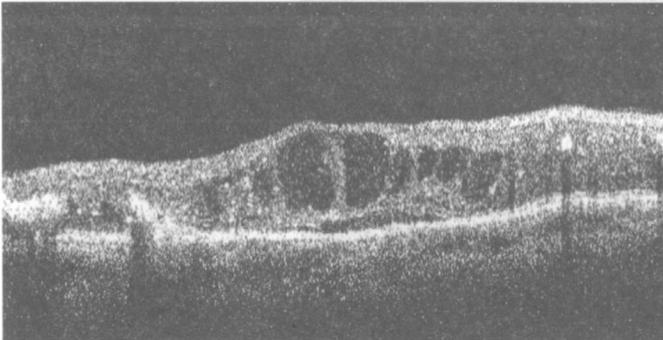
Scan Type: Macular Thickness Map OD

DOB: 11/23/1947, ID: NA, Female

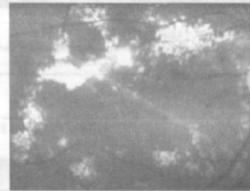
Scan Date: 8/19/2008

Scan Length: 6.0 mm

OCT Image

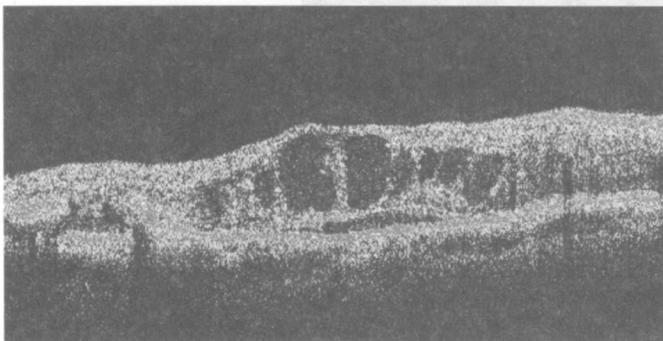


Fundus Image



Signal Strength (Max 10)	8

Scanned Image



Д

STRATUS OCT
Normalize Process Report - 4.0.7 (0132)



Vihrova, Valentina Ivanovna

Scan Type: Macular Thickness Map OD

DOB: 11/23/1947, ID: NA, Female

Scan Date: 10/9/2009

Scan Length: 6.0 mm

OCT Image

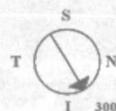
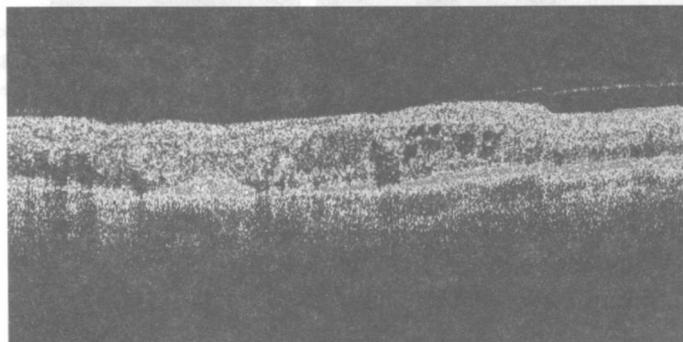


Fundus Image



Signal Strength (Max 10)	10
--------------------------	----

Scanned Image



E

Рисунок 3

Фотографии глазного дна больной из подгруппы ОЗ до и после лечения: А – до, Б – после введения каналога в субтеноновое пространство; В – после интравитреального введения авастина; Г – после лечения трайкором; ОКТ этой же пациентки: Д – до лечения, Е – через год после проведения комбинированной терапии с базисным приемом трайкора

второго типа у 20% больных имеются офтальмоскопические проявления диабетической ретинопатии. Это ограничивает профилактические возможности офтальмологов в предотвращении развития ДМО и расширяет показания к назначению трайкора пациентам с нормальными значениями фовеальной толщины сетчатки.

■ ВЫВОДЫ

1. Комбинированный метод лечения диабетического макулярного отека при сахарном диабете второго типа после проведения лазерной коагуляции (субтенозная терапия триамсиноном (кеналогом), интавитреальное введение авастина и пероральное применение трайкора) оказался эффективнее монотерапии кеналогом и двухступенчатой терапии кеналогом и авистином в уменьшении ФТС, а также сохранении остроты зрения.
2. Начальную стадию развития диабетического макулярного отека с функциональными нарушениями следует оценивать как urgentное состояние, требующее применения предложенной комбинированной терапии.

Resume

The aim of this study was to examine the efficiency of mono – and combined treatment of diabetic macular edema in 32 patients with diabetes mellitus II type after laser coagulation of the retina (subtenon injection of 1 ml Triamcinalon, intravitreal 1,25 mg Avastini and orally administered 145 mg Tricor during three months). Suggested combined pharmacotherapy induced decreasing of foveal thickening and serving of visual acuity five months later.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Fong D.S., Aiello L.P., Ferris F.L. et al. Diabetic retinopathy // *Diabetes Care*. – 2004. – 27. – P. 2540-2553.
2. Kang S.W., Park S.C., Cho H.Y. et al. Triple therapy of vitrectomy, intravitreal triamcinolone, and macular laser photocoagulation for intractable diabetic macular edema. // *Am. J. Ophthalmol.* – 2007. – 144. – P. 878-885.
3. Sacks F.M. After the fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study: Implications for fenofibrate // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – 102. – P. 34-40.
4. Fazio S. More Clinical Lessons from the FIELD Study. Review.// *Cardiovasc. Drugs Ther. Springer Science*. – 2009. – P. 1-7.
5. Frank R.N. Diabetic retinopathy // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – 350. – P. 48-58.
6. Erfurt-Schmidt U. Hyperreflective Foci in DME // *Supplement to Retina Today*. – 2010. – №1. – P. 3-4.