

Д.С. Моисеенко*, О.В. Терешенко, И.Г. Гудиевская, Е.С. Кугаева, Д.А. Жерносек
РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО
МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА ПРЕПАРАТАМИ
ПРОТИВ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ

Кафедра глазных болезней
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск
*ООО Клиника «Мерси», г. Минск**

D.S. Moiseenko*, O.V. Tereshenko, I.G. Gudievskaya, E.S. Kugaeva, D.A. Zhernosek
THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA
WITH DRUGS ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR DRUGS

Department of Eye Diseases
Belarusian State Medical University, Minsk
*«Mercy» Clinic, Minsk**

Резюме. Статья посвящена исследованию роли анти-ФРЭС препарата бролуцизумаб в лечении пациентов с диабетическим макулярным отеком, у которых наблюдался незначительный и/или краткосрочный ответ на ранее проводимую терапию. В ходе анализа результатов лечения рефрактерных пациентов анти-ФРЭС препаратами установлена сильная корреляционная зависимость между длительностью заболевания сахарным диабетом (СД) ($r_{xy}=0,81$), уровнем HbA1c ($r_{xy}=0,71$), и морфологическими параметрами.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, фактор роста эндотелия сосудов, бролуцизумаб, бевацизумаб, оптическая когерентная томография.

Resume. The article is devoted to the study of the role of the anti-VEGF drug brolocizumab in the treatment of patients with diabetic macular edema who had a slight and/or short-term response to previously administered therapy. During the analysis of the results of treatment of refractory patients with anti-VEGF drugs, a strong correlation was established between the duration of diabetes mellitus disease ($r_{xy}=0,81$), the level of HbA1c ($r_{xy}=0,71$), and morphological parameters.

Keywords: diabetic macular edema, vascular endothelial growth factor, brolocizumab, bevacizumab, optical coherence tomography.

Актуальность. По данным Международной федерации диабета распространенность данного заболевания увеличивается с каждым годом, количество пациентов в настоящее время достигает 463 миллионов человек, что составляет 8,5 % взрослого населения мира. Число пациентов с каждым годом продолжает расти, так, к 2030 году ожидается 578 млн пациентов с СД, а к 2045 прогнозируется увеличение до 700 млн человек [1, 2].

С точки зрения офтальмопатологии, диабетическая ретинопатия – самое тяжелое осложнение сахарного диабета и одна из ведущих причин слепоты и слабовидения среди трудоспособного населения [3]. Когда мы говорим о диабетическом поражении сетчатки, существует правило одной трети: 1/3 пациентов с СД имеют ДР, 1/3 пациентов с ДР имеют угрожающее зрению состояние – диабетический макулярный отек [4]. Распространенность ДМО в Республике Беларусь составляет 5,2 случая на 100 пациентов с сахарным диабетом и 16,5 случая на 100 пациентов с диабетической ретинопатией [5].

Цель: анализ результатов диагностики и лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком (ДМО) с применением анти-ФРЭС (ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов) терапии.

Задачи:

1. Проанализировать анатомические и функциональные результаты лечения ДМО после введения загрузочной дозы бролуцизумаба.
2. Определить характер взаимосвязей между исходными демографическими, клиническими, функциональными и морфологическими данными.

Материалы и методы. В ходе настоящей работы проведен ретроспективный анализ результатов обследований 14 пациентов (20 глаз), находившихся под наблюдением в городском офтальмологическом консультативно-диагностическом центре УЗ «3 ГКБ» г. Минска. Все пациенты прошли полное офтальмологическое обследование, включая авторефрактометрию, визометрию, бесконтактную тонометрию, биомикроскопию на щелевой лампе, фундоскопию, В-сканирование, спектральную оптическую когерентную томографию и фоторегистрацию глазного дна. Спектральную ОКТ выполняли на аппарате Spectral-domain OCT Optopol Revo 80 с использованием протоколов сканирования 3D Retina, Retina Radial (цифровые данные ОКТ получены из распечатки стандартного протокола, никакие ручные измерения не проводились). Все они подписали информированное письменное согласие на проведение инъекций и были осведомлены об использовании информации результатов их диагностики для дальнейшего анализа.

Формирование базы данных пациентов осуществлялась при помощи Microsoft Excel 16.35. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10.0.

Результаты и их обсуждение. Были проанализированы результаты лечения 14 пациентов, которым осуществлялась терапия анти-ФРЭС препаратом бролуцизумаб.

Половозрастная структура исследуемой группы была следующей: мужской пол – 4 (28,5%), женский пол – 10 (71,4%). Медиана возраста исследуемой выборки составила 65,5 лет (25; 74). Пациенты с СД I типа составили 14,2% (2 человека), с СД II типа – 85,7% (12 человек). Продолжительность заболевания СД 17,6 лет.

Всем пациентам данной группы ранее проводилось лечение анти-ФРЭС препаратами (бевацизумаб, афлиберцепт), субтенонное введение глюкокортикостероидов. Однако наблюдались незначимые и/или краткосрочные эффекты лечения, подтвержденные данными ОКТ и визометрии. Ввиду этого пациенты были переведены на интравитреальные инъекции бролуцизумаба.

Пациентам по схеме вводилась загрузочная доза препарата (3 инъекции, интервал между которыми был 1 месяц) с контролем ответа на терапию. Далее режим лечения определялся индивидуально по требованию («pro re nata») с расширением терапевтического окна. В среднем пациенты получили по 4,5 инъекции.

5 пациентов этой группы находились в стадии декомпенсации СД, уровень гликированного гемоглобина – $7,7 \pm 0,3$, 4 пациента с ИМТ более 25 кг/м^2 , 12 пациентов имели в анамнезе АГ 1-й и 2-й степени.

Значения средней толщины центральной зоны сетчатки в группе пациентов, проходивших лечение бролуцизумабом: до выполнения инъекций – $670,9 \pm 136,8$ мкм, после – $378,9 \pm 106,9$ мкм, разница до и после лечения – $292 \pm 133,2$ мкм ($p=0,0001$) (рисунок 1).

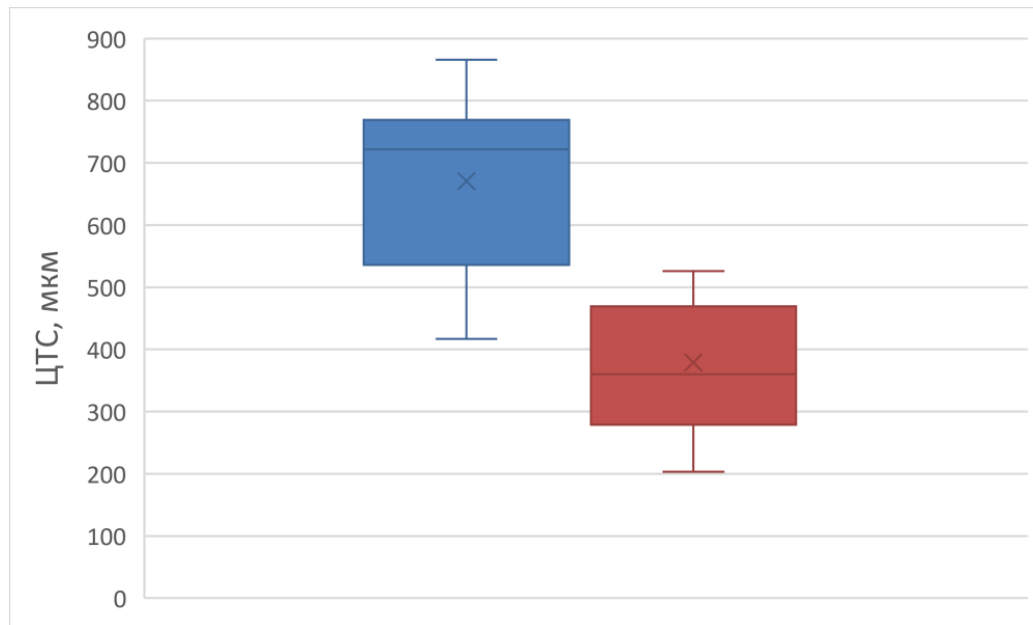


Рис. 1 – Морфометрические ОКТ-параметры сетчатки до и после лечения

Макулярный объем до и после лечения составил $13,26 \pm 3,01$ мм³ и $10,36 \pm 1,54$ мм³ соответственно, отмечалось снижение объема на $1,52 \pm 2,12$ мм³ ($p=0,012$). Среднее значение МКОЗ до лечения $0,15 \pm 0,09$, после – $0,3 \pm 0,1$. У пациентов данной подгруппы в 14,4% случаев наблюдалось снижение ОЗ после проведенного лечения, в 28,5% случаев ОЗ улучшилась, в 57,1% – осталась неизменной. У 14,4% (2 пациента) после проведенного лечения увеличилась толщина сетчатки и макулярный объем.

У 4 пациентов, находившихся в стадии компенсации СД, отмечается корреляционная зависимость между уровнем гликированного гемоглобина $4,5 \pm 1,5\%$ и морфометрическими параметрами (показателями толщины центральной зоны сетчатки и макулярного объема) ($r_{xy}=0,71$). У этих пациентов после загрузочной дозы препарата (3 инъекции) толщина ЦЗС и макулярный объем уменьшились на 46,2% и 30,1%. А у пациентов, находившихся в стадии декомпенсации СД данные показатели уменьшились только на 17,1% и 11,5% соответственно.

Также была отмечена зависимость между длительностью СД и количеством инъекций, требующихся для достижения терапевтического эффекта: у пациентов со стажем заболевания до 15 лет – 3 инъекций, более 15 лет – 4,3 инъекций ($r_{xy}=0,81$).

Пациентка Т., 25 лет, СД I типа 12 лет. Первые проявления снижения зрения отметила 2 года назад. Уровень гликированного гемоглобина – 5,4%. Было проведено 5 интравитреальных инъекций бролуцизумаба. Толщина сетчатки до лечения 775 мкм, после 3 инъекций – 270 мкм. Макулярный объем до и после лечения – $15,59$ мм³ и $10,59$ мм³ соответственно. МКОЗ до лечения – 0,1, после – 0,4 (рисунок 2).

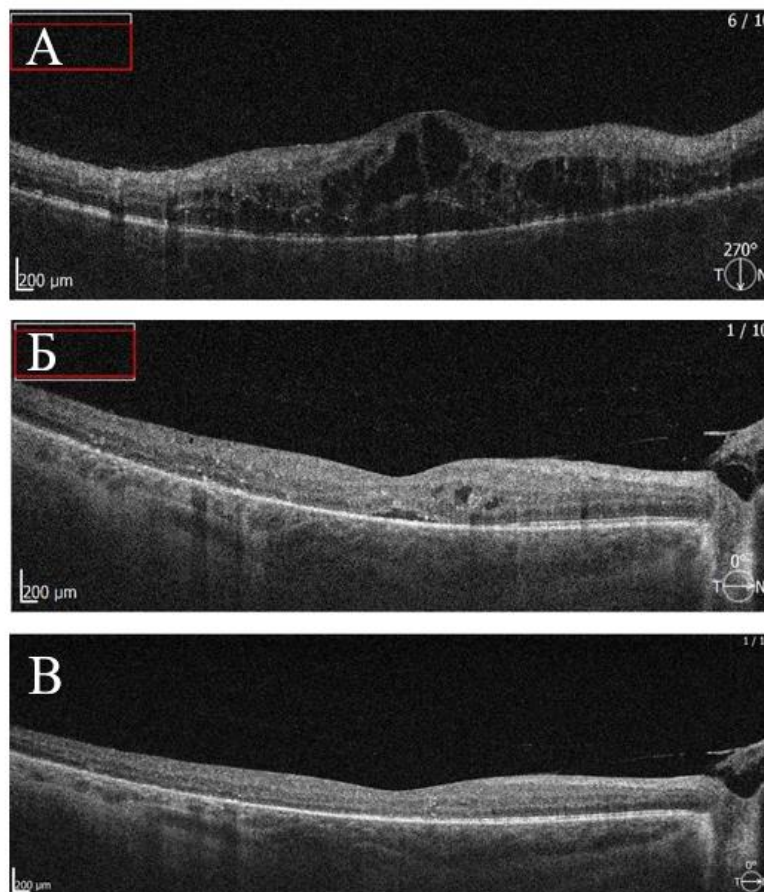


Рис. 2 – Пациентка Т., ОКТ-картина: А – исходно (декабрь 2022), толщина ЦЗС 775 мкм; Б – после 1 инъекции (январь 2023), толщина ЦЗС 322 мкм; В – после 3 инъекций (март 2023), толщина ЦЗС 270 мкм.

Недостаточный ответ на терапию анти-ФРЭС препаратами обусловлен: рефрактерными формами ДМО, недостаточной приверженностью пациентов к регулярным инъекциям, генетическими вариантами риска устойчивости к анти-ФРЭС терапии, сопутствующими соматическими состояниями помимо СД (АГ у 85,7% пациентов).

Бролуцизумаб считается наименьшей субъединицей антитела, который применяется для лечения, имея молекулярную массу 26 кДа. Благодаря небольшому размеру молекулы препарат может быть сконцентрирован в меньшем объеме чистой жидкости, что позволяет вводить 6 мг бролуцизумаба всего в 0,05 мл, это в 11 раз больше чем концентрация афлиберцепта в том же объеме.

У 2 пациентов наблюдался ответ на терапию уже после первой инъекции, что также обусловлено небольшим молекулярным размером действующего вещества, обеспечивающего высокую биодоступность с лучшим проникновением в ткани и более длительным эффектом, чем у полноразмерных антител.

Выводы:

1. Препарат бролуцизумаб был использован для лечения ДМО у пациентов, рефрактерных к предыдущей терапии другими анти-ФРЭС препаратами. Анатомические и функциональные результаты терапии бролуцизумабом в значительной степени отличались от предыдущих.

2. В ходе анализа результатов лечения рефрактерных пациентов анти-ФРЭС препаратом была установлена сильная корреляционная зависимость между длительностью заболевания СД ($r_{xy}=0,81$), уровнем HbA1C ($r_{xy}=0,71$), систолического и диастолического АД, количеством инъекций ($r_{xy}=0,82$) и морфологическими параметрами (центральная толщина сетчатки, макулярный объем).

Литература

1. Caruso, R. Health literacy in type 2 diabetes patients: a systematic review of systematic reviews / R. Caruso [et al.] // Acta Diabetol. – 2017. – Vol. 55. – P. 1-12.
2. Saeedi, P. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation / P. Saeedi [et al.] // Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. – 2019. – P.32-35.
3. Lumbroso, B. Diabetic Retinopathy / B. Lumbroso [et al.] // Jaypee Brothers Medical Pub. – 2015. – 105 p.
4. International Diabetes Federation: Diabetes Eye Health, a guide for healthprofessionals. – Mode of access: <https://www.iapb.org/wp-content/uploads/DR-Global-Report-1.pdf>. – Date of access: 20.04.2023.
5. Диабетический макулярный отек: современные принципы лечения: учебно-методическое пособие / И.И. Малиновская [и др.]. – Минск: «Профессиональные издания». – 2019. – 28 с.