

ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ VITREORETINAL PATHOLOGY

Научная статья

УДК 617.735-002:616.379-008.64

doi: 10.25276/0235-4160-2022-1-49-53

Влияние диабетической ретинопатии на внутриглазное давление при терапии кортикостероидами

Елена Николаевна Хомякова, Игорь Анатольевич Лоскутов, Диана Алеттиновна Аслан

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), Москва

РЕФЕРАТ

Цель. Оценка влияния сахарного диабета (СД) различного типа, диабетической ретинопатии, кратности интравитреальных инъекций (ИВИ) препарата Озурдекс® на офтальмогипертензию и ее коррекцию. **Материал и методы.** Выполнено 179 ИВИ препарата Озурдекс® 148 пациентам (66 мужчин, 82 женщины) в возрасте 53,5 (39/69) года. Однократное введение проведено 123 пациентам (123 глаза), два введения и более – 25 пациентам (25 глаз). Пациенты были разделены по типам диабета и стадиям ретинопатии: непролиферативная диабетическая ретинопатия (19,5% пациентов), препролиферативная диабетическая ретинопатия (4,4%), пролиферативная диабетическая ретинопатия (36,5%). Уровень внутриглазного давления (ВГД) исследовали до ИВИ, на следующий день и через 1 месяц после введения препарата. В случаях выявления офтальмогипертензии применяли местные ингибиторы карбоангидразы как моно, так и в комбинации с β-адреноблокаторами по стандартной схеме. **Результаты.** Офтальмогипертензия выявлена у 33% пациентов (после первой инъекции в 91% случаев, после второй инъекции в 9%) и была стабилизирована медика-

ментозно. Пациентам с ранее проведенной лазерной коагуляцией сетчатки не потребовалась комбинированная медикаментозная терапия. Средние значения офтальмотонуса у всех пациентов имели тенденцию к снижению ($p < 0,01$). Катаракта была диагностирована в 57% случаев, факосмульсификация катаракты после первой ИВИ проведена в 7%, после второй инъекции – в 15% случаев. Коэффициент корреляции (r) между уровнем ВГД до и после лечения составил $-0,0221$. Статистической взаимосвязи между развитием офтальмогипертензии и количеством полученных инъекций препарата Озурдекс® выявлено не было. **Заключение.** Подъем ВГД после введения интравитреально имплантата Озурдекс® на 10% диагностировался чаще у пациентов с СД 1-го типа и в 54% случаев приходился на долю препролиферативной диабетической ретинопатии. Офтальмогипертензия поддавалась медикаментозной коррекции в течение 3–11 месяцев и у 1/2 больных компенсировалась самостоятельно. Корреляции между гипертензией и количеством инъекций препарата Озурдекс® не было выявлено.

Ключевые слова: макулярный отек, офтальмогипертензия, эндотравитреальные инъекции, интравитреальный биодеградируемый имплантат дексаметазона ■

Для цитирования: Хомякова Е.Н., Лоскутов И.А., Аслан Д.А. Влияние диабетической ретинопатии на внутриглазное давление при терапии кортикостероидами. Офтальмохирургия. 2022;1: 49–53. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-49-53>

Автор, ответственный за переписку: Елена Николаевна Хомякова, veritas.elena@gmail.com

ABSTRACT

Original article

Diabetic retinopathy impact on intraocular pressure during corticosteroid therapy

Elena N. Khomyakova, Igor A. Loskutov, Diana A. Aslan

Moscow Regional Research and Clinical Institut, Moscow, Russian Federation

Purpose. Evaluation the impact of various types of diabetes mellitus, diabetic retinopathy and frequency of IVI injections of Ozurdex® on ophthalmic hypertension and its correction. **Material and methods.** 179 intravitreal injections of Ozurdex® in 148 patients (men – 66, women – 82) at the age of 53.5 (39/69) years have been performed. 123 patients (123 eyes) have undergone one surgery, 25 patients (25 eyes) have undergone two or more surgeries. The patients have been

divided according to the types of diabetes and stages of retinopathy: non-proliferative diabetic retinopathy 19.5%, preproliferative diabetic retinopathy 4.4%, proliferative diabetic retinopathy 36.5% of patients, respectively. IOP level has been investigated before IVI, the next day, and 1 month after injection. In cases of ocular hypertension, local carbonic anhydrase inhibitors were used both mono and in combination with beta-adrenoblockers according to the standard scheme.

© Хомякова Е.Н., Лоскутов И.А., Аслан Д.А., 2022



Results. Ophthalmic hypertension has been detected in 33% of patients, after the first injection in 91% of cases, and after the second injection in 9% of cases, and has been stabilized with medication. Patients who have undergone laser photocoagulation did not require combined drug therapy. The mean values of the ophthalmotonus of all patients tended to decrease ($p < 0.01$). Cataract has been diagnosed in 57% of cases, phacoemulsification after the first IVI has been performed in 7%, and in 15% of cases after the second injection. The correlation coefficient between the IOP level before and after treatment was $r = -0.0221$. There was no statistical relationship between the

development of ophthalmic hypertension and the number of Ozurdex® injections received. **Conclusion.** The rise in intraocular pressure, after the intravitreal injection of the Ozurdex® implant, is diagnosed 10% more often in patients with type I diabetes and in 54% of cases it was the share of preproliferative diabetic retinopathy. Ophthalmic hypertension was amenable to drug therapy within 3–11 months and compensated independently in half of patients. No correlation between hypertension and the number of Ozurdex® injections was found.

Key words: macular edema, intraocular pressure, endovitrealtreatment, intravitreal biodegradable Dexamethasone implant (DexDDS) ■

For citation: Khomyakova E.N., Loskutov I.A., Aslan D.A. Effect of diabetic retinopathy on intraocular pressure during corticosteroid therapy. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2022;1: 49–53. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-49-53>

Corresponding author: Elena N. Khomyakova, veritas.elena@gmail.com

АКТУАЛЬНОСТЬ

Диабетическая ретинопатия относится к микрососудистым осложнениям сахарного диабета (СД), в основе ее патогенеза лежит ишемия, развивающаяся вследствие окклюзии капилляров сетчатки. Диабетические поражения сетчатки (пролиферативная ретинопатия, макулярный отек и их осложнения) являются основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах [1, 2], распространенность диабетического макулярного отека (ДМО) увеличивается с тяжестью ангиоретинопатии и длительностью СД [3].

Место терапии первой линии ДМО заняли интравитреальные лекарственные препараты (ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов и имплантат кортикостероида замедленного высвобождения), требующие регулярного и систематического введения, однако препарат Озурдекс® позволяет поддерживать фармакологически значимые концентрации в течение более длительного периода.

Офтальмогипертензия [4, 5] описана как основной побочный эффект кортикостероидных препаратов, вводимых интравитреально (интравитреальные инъекции, ИВИ), и развивается в 0–30% случаев [6–9]. Повышение внутриглазного давления (ВГД) более 15 мм рт.ст. от исходного наблюдается у всех пациентов с глаукомой, однако компенсация возможна медикаментозно с помощью комбинированных гипотензивных средств [10].

В литературе данные о транзитном повышении офтальмотонуса сильно разнятся, описывается сохраняющаяся гипертензия более чем на 10 мм рт.ст. от исходного в 10,0–27,7% [11, 12], при этом коррекция состояния в 97% случаев обеспечивается применением местной медикаментозной монотерапии [13]. Длительность лечения ДМО и высокий процент развития гипертензии, связанный с возможным увеличением резистентности оттока внутриглазной жидкости из-за изменений микро-

структуры трабекулярной сети, появления отложений, подавления активности протеаз и фагоцитоза эндотелиальных клеток трабекулярной сети [14], требует постоянного мониторинга. Необходимо определить связь, а также отследить развитие гипертензии с возможным эффектом многократных введений и особенностей клинических проявлений диабетической ретинопатии.

ЦЕЛЬ

Оценка влияния СД различного типа, диабетической ретинопатии, кратности ИВИ препарата Озурдекс® на офтальмогипертензию и ее коррекцию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Одноцентровое ретроспективное исследование проведено в офтальмологическом отделении ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ). В исследование включены 148 пациентов (148 глаз), в том числе 66 мужчин (44,5%), 82 женщины (55,5%), в возрасте 53,5 (39/69) года: с СД 1-го типа 32 пациентов и СД 2-го типа 116 пациентов. Непролиферативная диабетическая ретинопатия (НПДР) диагностирована у 29 пациентов, препролиферативная диабетическая ретинопатия (ПреПДР) у 65, пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР) у 54 пациентов. Длительность заболевания СД составила 13 (6/19) лет, средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) – 7,9% (6,5/9). Из исследования были исключены пациенты с проведенной ранее витрэктомией и неоваскулярной глаукомой.

В наблюдаемой группе введение имплантата дексаметазона 0,7 мг (Озурдекс®, Allergan Abbve Div., Ирландия) осуществили 179 раз: однократно – 123 (83%) пациентам (123 глаза), два раза и более – 25 (17%) пациентам (25 глаз), из них 6 глаз получили более 3 инъекций.

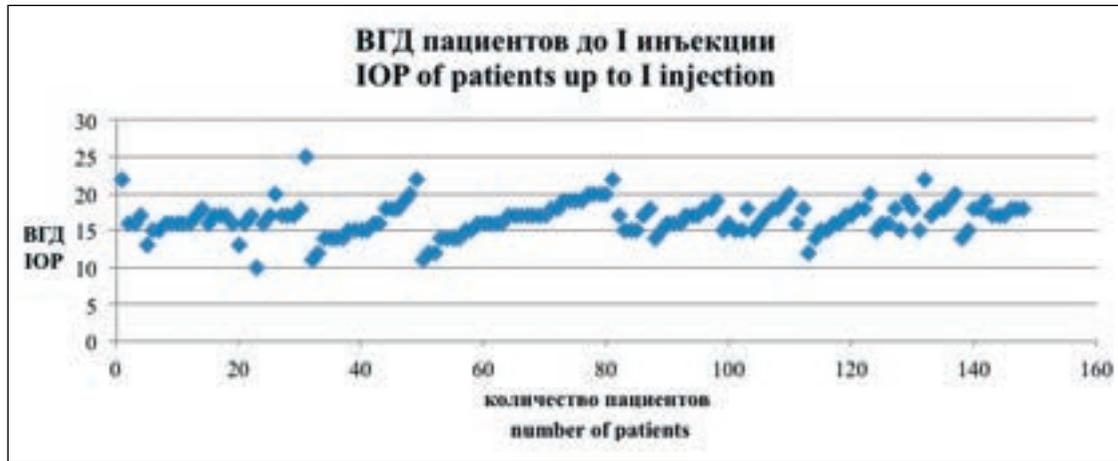


Рис. 1. Среднее значение ВГД до лечения 16 мм рт.ст.

Fig. 1. Average IOP before treatment is 16 mm Hg

Повторные инъекции выполняли при рецидиве макулярного отека, сопровождающемся снижением остроты зрения, но не ранее чем через 6 месяцев после предыдущей инъекции.

Был проведен полный комплекс необходимого офтальмологического исследования, включающий визометрию с максимальной коррекцией, биомикроскопию, тонометрию с помощью тонометра Маклакова, грузом массой 10 г. Уровень ВГД исследовали до инъекции на обоих глазах, на следующий день после инъекции и через 1 месяц после введения препарата. В случаях выявления офтальмогипертензии подбирали гипотензивный режим, а контроль ВГД проводили ежемесячно. Во всех остальных случаях повторное исследование ВГД осуществляли перед следующей инъекцией. Офтальмогипертензию определяли, когда на глазу, перенесшем инъекцию, в течение месяца ВГД было выше 26 мм рт.ст. (по Маклакову) или не менее 5 мм рт.ст. выше исходного, или выше чем на 3 мм рт.ст. и более на парном глазу без изменений в диске зрительного нерва и поле зрения.

Для медикаментозной коррекции гипертензии использовали местные ингибиторы карбоангидразы в качестве монотерапии или в комбинации с β -блокаторами по стандартной схеме. Для оценки состояния макулярной зоны сетчатки проводили оптическую когерентную томографию на аппарате SPECTRALIS HRA+OCT (HEIDELBERG ENGINEERING GmbH, Германия).

При обработке результатов клинического исследования использовали методы непараметрической статистики. Высчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал (25/75 процентиль) для характеристики рассеяния в выборке. Парные исследования при наличии трех независимых групп проводили после проверки их на статистически значимые различия ($p < 0,05$) с применением теста Краскела–Уоллиса. Для обработки данных использовали пакет StatPlus for Mac OS10.0

РЕЗУЛЬТАТЫ

Толщина центральной зоны сетчатки перед началом лечения составила ± 553 (347/964) мкм, средняя максимальная корригированная острота зрения по таблице Головина–Сивцева не превышала трех строчек, а минимальные зрительные функции оценивались в 0,09.

Анализ статистических данных показал, что количественное распределение между СД 1-го и 2-го типов было не равномерным, составляя 22 и 78% соответственно. В группе СД 1-го типа количество больных с гипертензией не превышало 26%, в большей части случаев (в 74%) повышенное ВГД определялось у пациентов с СД 2-го типа после первой инъекции. Однако при сопоставлении общего количества пациентов с количеством пациентов с гипертензией лидировала группа с СД 1-го типа (41%) против СД 2-го типа (31%). Стадии ретинопатии у пациентов с повышением ВГД определялись в следующем процентном соотношении: НПДР – 19,5%, ПрепДР – 44%, ПДР – 36,5%.

Для оценки влияния ИВИ препарата Озурдекс® на офтальмогипертензию был проведен анализ ВГД у всех пациентов до и после введения лекарственного препарата (рис. 1–4). Парное сравнение всех обследуемых показало, что офтальмогипертензия была выявлена у 49 пациентов (33%): после первой инъекции в 91% случаев, после второй инъекции в 9%.

Практически половина – 26 (54,4%) – пациентов с гипертензией приходилась на долю препролиферативной диабетической ретинопатии. На медикаментозную коррекцию отвечали все пациенты, из них 89% применяли монопрепараты, 11% потребовалась комбинированная терапия после первой инъекции, после второй инъекции 78% пациентов находились на монотерапии, 22% – применяли комбинированные лекарственные средства.



Рис. 2. Среднее значение ВГД 14,7 мм рт.ст. ($p < 0,05$) по сравнению со значением до лечения

Fig. 2. Average IOP was 14.7 mm Hg ($p < 0.05$) compared to the pre-treatment value

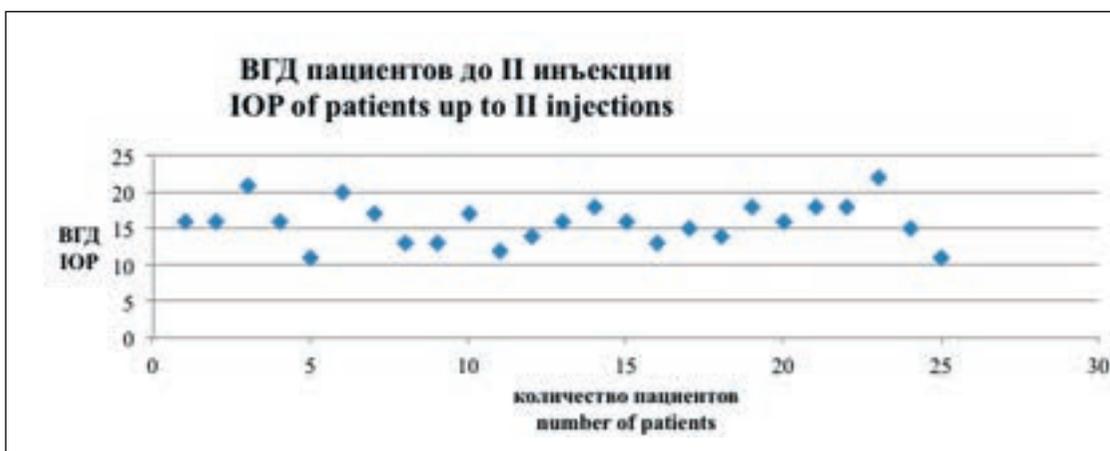


Рис. 3. Среднее значение ВГД 16,4 мм рт.ст. ($p < 0,05$) по сравнению со значением до лечения

Fig. 3. Average IOP is 16.4 mm Hg ($p < 0.05$) compared to the pre-treatment value

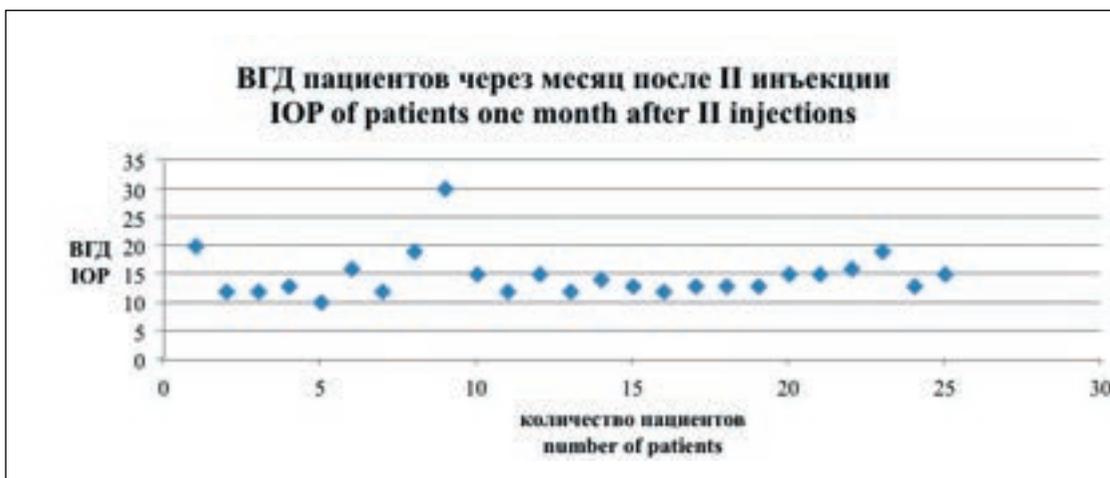


Рис. 4. Среднее значение ВГД 14,7 мм рт.ст. ($p < 0,05$) по сравнению со значением до лечения

Fig. 4. Average IOP was 14.7 mm Hg ($p < 0.05$) compared to the pre-treatment value

Представляет интерес то, что в группе НПДР использовался только один гипотензивный препарат. Также обращает на себя внимание тот факт, что в 100% случаев пациентам с гипертензией и ранее проведенной лазерной коагуляцией сетчатки не потребовалась комбинированная медикаментозная коррекция офтальмотонуса.

В относительно небольшом проценте случаев – 9% (13 глаз) – пациенты страдали первичной глаукомой: с начальной (7 глаз) и развитой (6 глаз) стадиями, из них 11 глаз к концу исследования применяли комбинированную гипотензивную терапию.

Катаракта, являясь одним из серьезных побочных эффектов применения глюкокортикоидов в факических глазах, приводит к значительному снижению зрительных функций и повышению офтальмотонуса. В данном исследовании катаракта была диагностирована в 57% случаев, при этом факоемульсификация катаракты) после первой ИВИ проведена в 7%, а после второй инъекции – в 15% случаев.

Продолжив анализ статистических данных, мы обратили внимание на то, что эпизодическое повышение ВГД (в течение не более 3 мес.) наблюдалось в 67% случаев, продолжительное – в 17% случаев. Коэффициент корреляции между уровнем ВГД до и после лечения составил: $r = -0,0221$.

Статистической взаимосвязи развития офтальмогипертензии с количеством полученных инъекций препарата Озурдекс® выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ показал, что подъем ВГД после введения интравитреально имплантата Озурдекс® диагностируется чаще на 10% у пациентов с СД 1-го типа и в 54% случаев приходился на долю пролиферативной диабетической ретинопатии.

Несмотря на то что офтальмогипертензия была выявлена в 33% случаев, она поддавалась медикаментозной коррекции и в течение 3–11 месяцев у половины больных компенсировалась самостоятельно.

Корреляции между гипертензией и количеством инъекций препарата Озурдекс® не было получено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4): 185–222. doi: 10.1159/000458539
- Gupta N, Mansoor S, Sharma A, et al. Diabetic retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J*. 2013;7: 4–10. doi: 10.2174/1874364101307010004
- Mi-crovascular and Acute complications in IDDM patients: the EURODIAB

IDDM complications study. *Diabetologia*. 1994;37: 278–285. doi: 10.1007/bf00398055

4. Audren F, Lecleire-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;142(5): 794–799.

5. Lambiase A, Abdolrahimzadeh S, Recupero SM. An update on intravitreal implants in use for eye disorders. *Drugs Today*. 2014;50(3): 239–249.

6. Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: the reldex study. *Retina*. 2017;37(4): 753–760.

7. Güler E, Totan Y and Betül Güragaç F. Intravitreal bevacizumab and dexamethasone implant for treatment of chronic diabetic macular edema. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017;36(2): 180–184.

8. Pareja-Rios A, Ruiz-de la Fuente-Rodriguez P, Bonaque- Gonzalez S, et al. Intravitreal dexamethasone implants for diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(1): 77–82.

9. Bellocq D, Akesbi J, Matonti F, et al. The pattern of recurrence in diabetic macular edema treated by dexamethasone implant: the PREDIAMEX study. *Ophthalmol Retina*. 2018;2: 567–573.

10. Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Safety of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX): the SAFODEX study. Incidence and risk factors of ocular hypertension. *Retina*. 2017;37: 1352–1359.

11. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, Liu CC, Li XY, Hollander DA, Schiffman RM, Whitcup SM. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120: 1843–1851.

12. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121: 1904–1914.

13. Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Safety of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX): the SAFODEX study. Incidence and risk factors of ocular hypertension. *Retina*. 2017;37: 1352–1359.

14. Coscas G, Augustin A, Bandello F. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24(1): 1–9. doi: 10.5301/ejo.5000376

Информация об авторах

Елена Николаевна Хомякова, к.м.н., доцент, veritas.elena@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4460-3968>

Игорь Анатольевич Лоскутов, д.м.н., профессор, Loskoutigor@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>

Диана Алеттновна Аслан, врач-ординатор, d.aslan1407@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7525-5639>

Information about the authors

Elena N. Khomyakova, MD, PhD, Associate Professor, veritas.elena@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4460-3968>

Igor A. Loskutov, MD, Professor, Loskoutigor@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>

Diana A. Aslan, resident doctor, d.aslan1407@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7525-5639>

Вклад авторов в работу:

Е.Н. Хомякова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

И.А. Лоскутов: окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Д.А. Аслан: статистическая обработка данных.

Authors' contribution:

E.N. Khomyakova: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, writing the text, statistical data processing, editing.

I.A. Loskutov: final approval of the version to be published.

D.A. Aslan: statistical data processing.

Финансирование: Авторы не получили конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Согласие пациента на публикацию: Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 16.11.2021
Переработана: 28.12.2021
Принята к печати: 24.01.2021

Originally received: 16.11.2021
Final revision: 28.12.2021
Accepted: 24.01.2021