

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

AHMED M. ABU EL-ASRAR, MD, PhD

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

- Диабетическая ретинопатия (ДР) является наиболее частым микрососудистым осложнением диабета и остается одной из ведущих причин слепоты во всем мире среди населения в возрасте от 20 до 74 лет.
- Распространенность ДР увеличивается при увеличении срока заболевания диабетом, и практически у всех пациентов с диабетом тип 1 и более чем у 60% страдающих диабетом тип 2 имеются какие-либо признаки ДР после 20 лет течения диабета.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Научно-обоснованное лечение пациентов

Пять крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований обеспечивают научную основу для лечения пациента с диабетом, призванного сохранить ему зрение:

1. The Diabetes Control and Complications Trial
2. The United Kingdom Prospective Diabetes Study
3. The Diabetic Retinopathy Study
4. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
5. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Научно-обоснованное лечение пациентов

The Diabetes Control and Complications Trial

- В исследовании DCCT был рандомизирован 1441 пациент с диабетом тип 1 на интенсивный контроль гликемии или общепринятую терапию.
- Через 6,5 лет наблюдения, интенсивное лечение (среднее значение HbA1c 7,2%) снизило частоту ДР на 76% и прогрессирование ДР на 54%, по сравнению с общепринятой терапией.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group.
N Engl J Med. 1995;332:977-87

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Научно-обоснованное лечение пациентов

The Diabetes Control and Complications Trial

- Данные долгосрочного наблюдения в исследовании DCCT показали, что несмотря на постепенное выравнивание значений HbA1c после окончания исследования, скорость прогрессирования ДР в группе, ранее получавшей интенсивное лечение, оставалась значительно ниже, чем в группе, ранее получавшей общепринятую терапию ("метаболическая память"). Это подчеркивает значение установления жесткого контроля в ранние сроки течения диабета.

Wolpin KI, et al. Diabetes Care. 2007;30:131-39

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Научно-обоснованное лечение пациентов

The Diabetes Control and Complications Trial

Жесткий контроль гликемии имеет два клинически важных побочных эффекта

(1) Риск раннего ухудшения ДР:

- Подвергается обратному развитию к 18 месяцам, и ни один из случаев раннего ухудшения не привел к серьезной потере зрения.
- Долгосрочные преимущества интенсивной инсулинотерапии значительно превышают риск раннего ухудшения.
- У тех пациентов, у кого ретинопатия уже приближается к стадии высокого риска, отсрочьте начало интенсивного лечения до завершения лазеркоагуляции, в особенности, если HbA1c высокий.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group.
N Engl J Med. 1995;332:977-87

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Научно-обоснованное лечение пациентов

The Diabetes Control and Complications Trial

Жесткий контроль гликемии имеет два клинически важных побочных эффекта

- (2) Жесткий контроль гликемии сопровождался более частыми эпизодами тяжелой гипогликемии, по сравнению с группой общепринятого лечения.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1995;333:977.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Научно-обоснованное лечение пациентов

The United Kingdom Prospective Diabetes Study

- 3867 пациентов с впервые установленным диабетом тип 2 рандомизировано на интенсивную или общепринятую терапию.
- Через 12 лет наблюдения в группе интенсивной терапии, по сравнению с группой общепринятой терапии, прогрессирование ДР снизилось на 21%, а необходимость в лазеркоагуляции – на 29%.

UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet. 1998;352:853-7.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Научно-обоснованное лечение пациентов

The United Kingdom Prospective Diabetes Study

- В целом 1148 пациентов с артериальной гипертензией и диабетом тип 2 рандомизировали на менее жесткий (<180/105 мм рт.ст.) и строгий контроль артериального давления (<150/85 мм рт.ст.).
- При среднем сроке наблюдения, составившем 8,4 года, пациенты, подвергнутые жесткому контролю, имели уменьшение прогрессирования ретинопатии, равное 34%, и риска значительного снижения остроты зрения на 3 строки, равное 47%, по сравнению с группой менее жесткого контроля.

UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet. 1998;352:837-53.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Научно-обоснованное лечение пациентов

The Diabetic Retinopathy Study

- Исследовалось, может ли панретиальная лазеркоагуляция, по сравнению с неопределенной отсрочкой, снизить риск потери зрения вследствие пролиферативной ДР (ПДР).
- Через 2 года было показано, что лазеркоагуляция снижает риск значительной потери зрения (острота зрения с наилучшей коррекцией 5/200 или ниже) вследствие ПДР.
- Благоприятный эффект сохранялся в течение всего срока наблюдения и был наибольшим среди пациентов, на глазах которых имелись характеристики высокого риска.

DRS Group. N Engl J Med. 1982;307:2549-58.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Научно-обоснованное лечение пациентов

Diabetic Retinopathy Clinical Research Network

- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network сравнило влияние панретиальной лазеркоагуляции (ПРЛКС), выполненной за один или за 4 сеанса, на макулярный отек у пациентов с тяжелой непролиферативной или ранней ПДР с относительно хорошей остротой зрения и отсутствием макулярного отека или легким макулярным отеком с вовлечением центра. Результаты свидетельствуют о том, что клинически значимые различия по толщине сетчатки при оптической когерентной томографии или по остроте зрения при 1 сеансе по сравнению с 4 сеансами маловероятны.

Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Arch Ophthalmol. 2009;127:1227.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Научно-обоснованное лечение пациентов

The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

- Фокальная/по типу решетки лазеркоагуляция снижала риск умеренно выраженной потери зрения (т.е. удвоения зрительного угла) вследствие клинически значимого макулярного отека на 50% или более.
- Для пациентов с диабетом тип 2 особенно важно решать вопрос о панретиальной лазеркоагуляции при развитии тяжелой непролиферативной или ранней пролиферативной ретинопатии.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol. 1985;103:1796.

Form. Trans Am Ophthalmol Soc. 1984;82:1021.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Научно-обоснованное лечение пациентов

The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

- Рандомизированное контролируемое клиническое исследование сравнило при диабетическом макулярном отеке (ДМО) модифицированную методику ETDRS прямой/по типу решетки лазеркоагуляции и методику легкой макулярной решетки (mild macular grid, MMG), при которой на микроаневризмы непосредственно не воздействуют, а мелкие легкие коагуляты наносят по всей макуле. Через 12 месяцев после лечения методика MMG была менее эффективной в отношении уменьшения толщины сетчатки, измеренной методом оптической когерентной томографии, чем применяемая в настоящее время методика модифицированной лазеркоагуляции по ETDRS.

Милл Стивенс, доктор наук, доктор медицины, доктор философии
 Клиника для диабетиков, 2007-125-469

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Научно-обоснованное лечение пациентов

The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

- Модифицированная фокальная лазеркоагуляция по ETDRS должна оставаться стандартным методом лечения ДМО.

Милл Стивенс, доктор наук, доктор философии, доктор медицины
 Клиника для диабетиков, 2007-125-469

- Фокальная/по типу решетки лазеркоагуляция остается стандартом лечения при диабетическом макулярном отеке.

Милл С, доктор наук, доктор философии, доктор медицины

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Научно-обоснованное лечение пациентов

The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study

- Рандомизировали 616 глаз со свежим кровоизлиянием в стекловидное тело, снижающим остроту зрения до 5/200 или менее в течение, как минимум, одного месяца, на раннюю витрэктомии в течение 6 месяцев или отсрочку витрэктомии на 1 год.
- Через два года наблюдения 25% из группы ранней витрэктомии имели остроту зрения 0,5 или выше, по сравнению с 15% пациентов из группы отсроченной витрэктомии.

Клиника для диабетиков, 2007-125-469
 Клиника для диабетиков, 2007-125-469

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Научно-обоснованное лечение пациентов

The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study

- У пациентов с диабетом тип 1, которые были в среднем моложе и имели более тяжелую ПДР, отмечено четкое преимущество ранней витрэктомии, что выразилось в процентном соотношении глаз, в которых острота зрения восстанавливалась до 0,5 или выше (36% против 12% в группе отсроченной витрэктомии). Такого преимущества в группе с диабетом тип 2 выявлено не было (16% в группе ранней витрэктомии против 18% в группе отсроченной витрэктомии).

Клиника для диабетиков, 2007-125-469
 Клиника для диабетиков, 2007-125-469

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Научно-обоснованное лечение пациентов

- Исследования DRS и ETDRS показали, что лазеркоагуляция по поводу ДР эффективна в отношении замедления прогрессирования ретинопатии и уменьшении потери зрения, но лечение обычно не приводит к восстановлению утраченного зрения.
- Поскольку эти методы лечения направлены на предупреждение потери зрения, а ретинопатия может быть бессимптомной, важно идентифицировать и лечить пациентов на ранней стадии заболевания.
- Для достижения этой цели пациентов с диабетом следует регулярно обследовать, чтобы выявить заболевание, требующее лечения.

Клиника для диабетиков, 2007-125-469

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Из-за ограничений применяемых в настоящее время методов лечения развиваются новые подходы к лечению.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Интравитреальное введение триамцинолона ацетонида

- Интравитреальное введение триамцинолона ацетонида, как сообщалось, приводит к положительным результатам при лечении диффузного ДМО. Однако, основным ограничением интравитреального введения триамцинолона ацетонида являются рецидивы ДМО, которые развиваются после относительно короткого времени действия, что требует повторных интравитреальных инъекций триамцинолона, которые имеют определенный риск и неудобны для пациентов.

Chen et al. Ophthalmology 2006;114:653.
Mansoor et al. Ophthalmology 2004;111:218.

- Можно ожидать, что измеряемые концентрации триамцинолона сохраняются не дольше 3 месяцев в глазах, в которых не производилась витректомия.

Chen et al. Ophthalmology 2006;114:653.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Интравитреальное введение триамцинолона ацетонида

- В проспективном рандомизированном клиническом исследовании в глаза с персистирующим ДМО после фокальной / по типу решетки лазеркоагуляции производилась либо инъекция 4 мг триамцинолона ацетонида, либо производилась симуляция инъекции (субконъюнктивная инъекция физиологического раствора).

Chen et al. Ophthalmology 2006;113:1533.

- Через 2 года 19 из 34 (56%) глаз, в которые производились повторные инъекции триамцинолона ацетонида, имели улучшение остроты зрения на 5 букв или более, по сравнению с 9 из 35 (26%) глаз из группы плацебо.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Интравитреальное введение триамцинолона ацетонида

- Повышение внутриглазного давления на ≥ 5 мм рт.ст. наблюдалось в 23 из 34 (68%) пролеченных глаз, по сравнению с 3 из 30 (10%) нелеченных глаз. Закапывание антиглаукомного препарата потребовалось в 15 из 34 (44%) пролеченных глаз, по сравнению с 1 из 30 (3%) нелеченных глаз.
- Операция по поводу катаракты была выполнена на 15 из 28 (54%) пролеченных глаз, по сравнению с 0 из 21 (0%) нелеченных глаз.
- На 2 глазах из группы интравитреального введения триамцинолона ацетонида потребовалась трабекулектомия.

Chen et al. Ophthalmology 2006;113:1533.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Интравитреальное введение триамцинолона ацетонида

Недавно опубликованные систематические обзоры и мета-анализ рандомизированных контролируемых клинических исследований, посвященных интравитреальному введению триамцинолона ацетонида при рефрактерном к лазерному лечению ДМО, делают вывод о том, что интравитреальное введение триамцинолона ацетонида эффективно в отношении улучшения остроты зрения у пациентов с рефрактерным ДМО в короткие сроки, но преимущество, очевидно, не сохраняется при долгосрочном наблюдении. Максимальный положительный эффект, составляющий около 3 строк по остроте зрения, был достигнут через 1 месяц после инъекции.

Chen et al. Ophthalmology 2006;114:587.
Chen et al. Ophthalmology 2006;113:930.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Интравитреальное введение триамцинолона ацетонида

- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network сообщило о 2-летних результатах многоцентрового рандомизированного клинического исследования, в котором сравнивали интравитреальную инъекцию триамцинолона ацетонида без консерванта и фокальную / по типу решетки лазеркоагуляцию при ДМО. В этом исследовании 840 рандомизировали на фокальную / по типу решетки лазеркоагуляцию, focal / grid photocoagulation, интравитреальную инъекцию 1 мг триамцинолона ацетонида или 4 мг триамцинолона ацетонида. Повторное лечение выполнялось при персистирующем или вновь возникшем отеке с интервалами 4 месяца.

Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Ophthalmology 2009;116:1147.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Интравитреальное введение триамцинолона ацетонида

[Diabetic Retinopathy Clinical Research Network:]

- В срок 4 месяца средняя острота зрения была выше в группе интравитреальной инъекции 4 мг триамцинолона ацетонида, по сравнению и с группой лазерного лечения и с группой интравитреальной инъекции 1 мг триамцинолона ацетонида.
- Средняя острота зрения через 2 года после начала лечения была выше в группе лазерного лечения, по сравнению с группами, в которых выполнялись инъекции стероидов. Результаты оптической когерентной томографии обычно соответствовали результатам по остроте зрения.

Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Ophthalmology 2009;116:1147.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Интравитреальное введение триамцинолона ацетонида

- Операция по поводу катаракты, выполненная до визита через 2 года, наиболее часто встречалась в группе интравитреального введения 4 мг триамцинолона ацетонида (51%), по сравнению с группой интравитреального введения 1 мг триамцинолона ацетонида (23%) и группой лазерного лечения (13%).
- Повышение внутриглазного давления на 10 мм рт. ст. по сравнению с исходным или выше на любом из визитов было более частым в группе интравитреального введения 4 мг триамцинолона ацетонида (33%) по сравнению с группой интравитреального введения 1 мг триамцинолона ацетонида (16%) и группой лазерного лечения (4%).

Thygesen K, et al. Ophthalmology 2009; 116:144

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Интравитреальное введение триамцинолона ацетонида

- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network сообщило, что результаты по остроте зрения через 3 года соответствуют ранее опубликованным двухлетним результатам.
- Кумулятивная вероятность операции по поводу катаракты через 3 года была равна 31%, 46% и 83% в группе лазерного лечения, в группах интравитреального введения 1 мг и 4 мг триамцинолона ацетонида, соответственно.
- Внутриглазное давление было увеличено более чем на 10 мм рт. ст. на любом из визитов было выявлено в 4%, 18% и 33% глаз, соответственно.
- Это рандомизированное исследование четко показало, что фокальная / по типу решетки лазеркоагуляция является лучшим, по сравнению с интравитреальным введением триамцинолона ацетонида методом лечения для глаз с ДМО, захватывающим центр макулы, с остротой зрения от 20/40 до 20/320.

Thygesen K, et al. Ophthalmology 2009; 116:144

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Интравитреальное введение триамцинолона ацетонида

Diabetic Retinopathy Clinical Research Network сообщило, что интравитреальное введение триамцинолона ацетонида (4 мг), очевидно, снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии. Однако, исследование сделало вывод о том, что использование интравитреального введения триамцинолона ацетонида для снижения вероятности прогрессирования ретинопатии не оправдано из-за увеличения риска глаукомы и катаракты, связанного с интравитреальным введением триамцинолона ацетонида, а также потому, что ПДР уже можно успешно и безопасно лечить с помощью ПРЛК.

Thygesen K et al. Ophthalmology 2009; 116:144

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Интравитреальное введение триамцинолона ацетонида

- Комбинация лазеркоагуляции (панретинальной и макулярной) с интравитреальным введением триамцинолона ацетонида сопровождалась улучшением остроты зрения с наилучшей коррекцией и уменьшением толщины сетчатки в центре макулы и общего объема макулы, по сравнению с одной лазеркоагуляцией для лечения ПДР и макулярного отека.

Lam et al. Ophthalmology 2007; 114:2162.
Maia et al. Ophthalmol 2009; 147:291.

- Не было выявлено положительного эффекта интравитреального введения триамцинолона ацетонида в сочетании с панретинальной лазеркоагуляцией и макулярной лазеркоагуляцией на глазах с сопутствующей ПДР с высоким риском и клинически значимым макулярным отеком, по сравнению с панретинальной лазеркоагуляцией и макулярной лазеркоагуляцией в качестве стандартного лечения у таких пациентов.

Thygesen K et al. Ophthalmology 2009; 116:144

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Интравитреальное введение триамцинолона ацетонида

- Исследования сравнивали морфологические исходы и исходы в отношении остроты зрения при одной интравитреальной инъекции триамцинолона ацетонида, по сравнению с бевацизумабом для лечения ДМО.
- Одна интравитреальная инъекция триамцинолона продемонстрировала лучшие результаты в отношении уменьшения ДМО и улучшения остроты зрения, чем результаты инъекции бевацизумаба в краткосрочном лечении ДМО.
- Интравитреальное введение бевацизумаба имеет преимущество стабильности внутриглазного давления, по сравнению с инъекцией триамцинолона.

Sharma V et al. Ophthalmology 2009; 116:76.
Sharma V et al. Ophthalmology 2009; 116:834

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Лечение, направленное против сосудистого эндотелиального фактора роста (Анти-VEGF лечение)

Анти-VEGF средства, которые использовались в лечении ДР:

1. Пераптаниб (Macugen; Pfizer, Inc., New York, США)
2. Ранибизумаб (Lucentis; Genentech, Inc., South San Francisco, California, США)
3. Бевацизумаб (Avastin; Genentech, Inc.)
4. VEGF Trap-Eye [«ловушка» VEGF] (Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, New York, США).

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Анти-VEGF лечение

Пегаптанаб

- Пегилированный аптамер РНК, направленный против изоформы VEGF-A 165.
- Повторное интравитреальное введение пегаптанаба пациентам с ДМО приводило к лучшим исходам в отношении остроты зрения, уменьшению толщины сетчатки в центральной зоне и уменьшению необходимости дополнительной лазеркоагуляции.

Yamamoto et al. Ophthalmology 2005;112:1747.
Yamamoto et al. Ophthalmol 2009;87:623.

- Регресс неоваскуляризации после интравитреального введения пегаптанаба.

Chen et al. Ophthalmology 2006;113:23.
Chen et al. Ophthalmol 2009;93:1474.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Анти-VEGF лечение

Ранибизумаб

- Рекombинантный гуманизированный моноклональный фрагмент антитела со специфичностью для всех изоформ человеческого VEGF-A.
- Уменьшение толщины фoveа и сохранение или улучшение остроты зрения у пациентов с ДМО.

Chen et al. Ophthalmology 2006;113:1706.

- В течение 6 месяцев повторные интравитреальные инъекции ранибизумаба приводили к лучшим исходам в отношении зрения, чем фокальное / по типу решетки лазерное воздействие у пациентов с ДМО.

Chen et al. Ophthalmology 2009;116:2112.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Анти-VEGF лечение

«Ловушка» VEGF

- Рекombинантный гибридный белок 115 кДа, состоящий из VEGF-связывающих доменов человеческих VEGF-рецепторов 1 и 2, слитых с доменом Fc человеческого IgG1.
- Единичная интравитреальная инъекция VEGF Trap-Eye хорошо переносилась и была эффективной у пациентов с ДМО.

Boockvar et al. Ophthalmol 2009;93:1474.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Анти-VEGF лечение

Бевацизумаб

- Бевацизумаб – это полноразмерное рекombинантное гуманизированное антитело, активное против всех изоформ VEGF-A.
- Разрешено FDA в качестве дополнительного системного лечения метастатического колоректального рака.
- Целый ряд исследований сообщал об интравитреальном введении бевацизумаба off-label для лечения ДМО, осложнений ПДР и неоваскуляризации радужки.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Анти-VEGF лечение

Бевацизумаб

- Все исследования, посвященные интравитреальному введению бевацизумаба (1.25 мг) для лечения ДМО, показали преходящий характер благоприятного эффекта и необходимость повторных инъекций.

Yamamoto et al. Arch Clin Exp Ophthalmol 2009a;247:735;
Fang et al. Retina 2008;28:314; Fang et al. Acta Ophthalmol 2008; 86:800;
Lam et al. Retina 2009;29:23.

- Увеличение остроты зрения с уменьшением макулярного отека после однократной интравитреальной инъекции бевацизумаба сохраняется в течение 4-6 недель с ухудшением остроты зрения и рецидивированием макулярного отека к сроку 8-12 недель, что требует еще одной инъекции.

Chen et al. Ophthalmology 2007;114:124.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Анти-VEGF лечение

Бевацизумаб

- Улучшение остроты зрения и уменьшение макулярного отека сохранялись в течение 6 недель на глазах, где ранее лечение не проводилось, и в течение 2-4 недель в ранее пролеченных глазах.

Fang et al. Acta Ophthalmol 2008;86:800.

- Интравитреальная инъекция бевацизумаба при ДМО не оказывала никакого эффекта на остроту зрения и макулярный отек на глазах с ранее выполненной витректомией.

Chen et al. Ophthalmol 2007;114:124.

- Интравитреальная инъекция бевацизумаба была более эффективной в глазах без предшествовавшего лечения ДМО, которое включало фокальную лазеркоагуляцию или лазеркоагуляцию по типу решетки.

Chen et al. Retina 2009;29:23.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Анти-VEGF лечение

Бевацизумаб

- Интравитреальные инъекции бевацизумаба в дозах 1,25 и 2,5 мг имеют, очевидно, одинаговую эффективность лечения у пациентов с ДМО.
Retina 2009;29:292.
Arch Ophthalmol; Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009a;247:735.
- Интравитреальная инъекция бевацизумаба по поводу ДМО в сочетании с выраженным отсутствием капиллярной перфузии сопровождалась положительным влиянием на остроту зрения, толщину сетчатки в макулярной зоне и объем макулярной сетчатки.
Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;147:1022.
- Повторные интравитреальные инъекции бевацизумаба у пациентов с ДМО приводили к лучшему исходу в отношении зрения в срок 24 недели по сравнению с лазеркоагуляцией макулы.
Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;150:1149.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Анти-VEGF лечение

Бевацизумаб

- Интравитреальная инъекция бевацизумаба приводила к значительному регрессу неоваскуляризации сетчатки и радужки и к быстрому рассасыванию кровоизлияния в стекловидное тело у пациентов с ПДР.
Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;150:1177. Jiang et al: *Acta Ophthalmol* 2008 Sep 18. [Epub ahead of print]. Nakabayashi et al: *Ophthalmology* 2008;115:1571.
- Интравитреальная инъекция бевацизумаба, как было показано, является эффективным дополнением к ПРЛКС при лечении ПДР с высоким риском и неоваскулярной глаукомы.
Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;149:1515. [Epub ahead of print]. 2008;149:1516. Nakabayashi et al: *Ophthalmology* 2008;115:1571.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Анти-VEGF лечение

Бевацизумаб

- Интравитреальная инъекция бевацизумаба перед ПРЛКС, как было обнаружено, оказывала положительный эффект в плане предупреждения нарушения зрительных функций в результате ПРЛКС и утолщения фовеа и сопровождалась более выраженным уменьшением площади дающих активное просачивание новообразованных сосудов у пациентов с ПДР высокого риска, чем только ПРЛКС.
Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;149:516. *Arch Ophthalmol* 2008; 86:385. *Surv Ophthalmol* 2009;29:516.
- Интравитреальная инъекция бевацизумаба с ПРЛКС были эффективны в отношении индуцирования быстрого регресса кровоизлияния в стекловидное тело и могут уменьшить потребность в витректомии для глаз с ПДР, осложненной кровоизлиянием в стекловидное тело.
Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;150:1131.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Анти-VEGF лечение

Бевацизумаб

- Предоперационное выполнение интравитреальной инъекции бевацизумаба за несколько дней до планируемой витректомии через плоскую часть цилиарного тела для лечения осложнений ПДР, как было выявлено, эффективно и безопасно в качестве дополнительного воздействия для облегчения хирургического вмешательства, предупреждения повторного кровоизлияния и ускорения просветления стекловидного тела в послеоперационном периоде.
Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;150:1131. Lauro et al: *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;48:1343-1347.
- Тракционная отслойка сетчатки может произойти или прогрессировать вскоре после выполнения интравитреального введения бевацизумаба у таких пациентов.
Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;150:1131.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Анти-VEGF лечение

Бевацизумаб

- Интравитреальная инъекция бевацизумаба перед выполнением витректомии у пациентов с диабетом не влияла на частоту послеоперационных кровоизлияний в стекловидное тело или окончательную остроту зрения.
Retina 2009;29:926. Romano et al: *Eur J Ophthalmol* 2009;19:618. Lo et al: *Retina* 2009;29:926.
- Клиническая эффективность интравитреальной инъекции бевацизумаба в сочетании с операцией по поводу катаракты для лечения послеоперационного утолщения сетчатки у пациентов с ДМО. Краткосрочные результаты свидетельствуют о том, что интравитреальная инъекция бевацизумаба имеет потенциал не только в отношении профилактики утолщения сетчатки, но и уменьшения толщины сетчатки в глазах с ДМО после операции по поводу катаракты.
Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;150:1151. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;150:1151.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Витректомия при персистирующем диффузном макулярном отеке

- Витректомия с удалением премакулярной задней гиалоидной мембраны при персистирующем диффузном макулярном отеке быстро завоевала широкое признание.
- Исследования, оценивавшие эффективность витректомии (с отслаиванием внутренней пограничной мембраны или без него), дали противоречивые результаты.
- Витректомия с отслаиванием внутренней пограничной мембраны дала лучшие результаты, чем наблюдение, для глаз с персистирующим макулярным отеком, которые ранее не реагировали на общепринятое лазерное лечение.
Retina 2009;29:926.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Витрэктомия при персистирующем диффузном макулярном отеке

- Другие исследования свидетельствовали о том, что витрэктомия с удалением внутренней пограничной мембраны или без него может давать положительный эффект, как анатомический, так и функциональный, в глазах с диффузным не тракционным, не поддающимся лечению ДМО, рефрактерным к лазеркоагуляции.
- Другие исследования показали, что положительные эффекты витрэктомии по поводу ДМО в плане остроты зрения и толщины сетчатки в макулярной зоне ограничиваются теми пациентами, у которых имеются признаки макулярной тракции, клинические и/или по данным оптической когерентной томографии.

Shimizu et al. Ophthalmol 2009;116:300-33.
Kumagai et al. Retina 2009;29:464.
Yoshimoto et al. Jpn J Ophthalmol 2007;51:285.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Витрэктомия при персистирующем диффузном макулярном отеке

В некоторых исследованиях сообщалось о том, что не было различий в степени регресса макулярного отека или в функциональных исходах после витрэктомии, как с отслаиванием внутренней пограничной мембраны, так без него.

Kimura et al. Retina 2009;29:464.
Shimizu et al. Jpn J Ophthalmol 2009;53:120.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Фармакологический витреолизис в лечении ДР

- Углубление нашего понимания роли стекловидного тела при диабетической ретинопатии привело исследователей к использованию фармакологического витреолизиса в лечении диабетической ретинопатии.
- Клиническое исследование III фазы показало, что 55 ME высоко-очищенной овечьей гиалуронидазы (витразы) помогает рассасыванию кровоизлияния в стекловидное тело через месяц после интравитреального введения.
- Ни о каких серьезных проблемах в плане безопасности не сообщалось.

Hariprasad et al. Am J Ophthalmol 2009;148:73.
Hariprasad et al. Am J Ophthalmol 2009;148:100.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Фармакологический витреолизис в лечении ДР

- Интравитреальная инъекция микроплазмина с индукцией комбинированного эффекта – задней отслойки стекловидного тела и его разжижения повышало парциальное давление кислорода в стекловидном теле.
- Индуцированное гиалуронидазой разжижение стекловидного тела без индукции его задней отслойки не повышало парциальное давление кислорода в стекловидном теле.
- Положительные эффекты витрэктомии в плане повышения парциального давления кислорода в полости стекловидного тела могут быть воспроизведены при ферментной индукции задней отслойки стекловидного тела и его разжижения.

Chakrabarti et al. Retina 2007;27:1090.

Chakrabarti et al. Ophthalmol 2009;116:207-14.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Фармакологический витреолизис в лечении ДР

- Аутологичный плазмин был безопасным и эффективным дополнением к витрэктомии по поводу ДМО и ПДР.
- Интравитреальная инъекция аутологичного фермента плазмина до операции была полезной в плане индуцирования фармакологической задней отслойки стекловидного тела, и таким образом, задняя отслойка стекловидного тела не была необходимой в глазах с ДМО, вторичным по отношению к сокращению задних отделов коры стекловидного тела.

Sakuma et al. Eur J Ophthalmol 2009;19:739.
Sakuma et al. Am J Ophthalmol 2009;148:100.
Sakuma et al. Ophthalmol 2009;116:207-14.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Фармакологический витреолизис в лечении ДР

- Витрэктомия с применением плазмина позволяла выполнять более полное и менее травматичное удаление задних отделов коры стекловидного тела с гладкой поверхностью сетчатки.
- У внутренней пограничной мембраны, удаленной при витрэктомии с применением плазмина из глаз с диабетическим макулярным отеком, отмечали более чистые и плоские поверхности, в то время как внутренняя пограничная мембрана, удаленная без использования аутологичного фермента плазмина, более часто имела остатки коры стекловидного тела.

Sakuma et al. Ophthalmol 2009;116:207-14.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Фармакологический витреолизис в лечении ДР

- Аутологичный фермент плазмина оказывал также благоприятный эффект при хирургическом лечении ПДР.
- Прлиферативные мембраны размягчались и легко отслаивались без разрывов сетчатки.

Chhabra et al. Retina 2007;27:1074.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Фармакологический витреолизис в лечении ДР

- Интравитреальная инъекция аутологичного фермента плазмина без проведения витрэктомии индуцировала полную заднюю отслойку стекловидного тела и эффективно уменьшала утолщение сетчатки, вызванное рефрактерным диффузным диабетическим макулярным отеком, а также улучшала остроту зрения.
- Атравматичное фармакологическое разделение задних отделов коры стекловидного тела с чистым разделением между внутренней пограничной мембраной и задней гиалоидной мембраной без выполнения витрэктомии может снизить риск ятрогенного повреждения во время операции, например, разрывов сетчатки и поражения нервных волокон и послеоперационных осложнений.

Chhabra et al. J Clin Pharmacol 2009;49:100.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Фибраты

- Широко назначаемый препарат для снижения содержания липидов при лечении дислипидемии.
- Их основные клинические эффекты зависят от активации альфа-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом.
- Умеренно выраженное снижение уровней общего холестерина и холестерина низкой плотности, значительное снижение содержания триглицеридов и увеличение холестерина высокой плотности.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Фибраты

- Исследование Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) показало, что долгосрочная липид-снижающая терапия фенофибратом снижала прогрессирование диабетической ретинопатии и необходимость в лазерном лечении у пациентов с диабетом тип 2, хотя механизм этого эффекта, очевидно, не связан с концентрацией липидов в плазме.

Knudsen et al. Lancet 2009;374:1687.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы

- Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы могут уменьшить бремя ДР.
- Eurodiab Controlled trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes (EUCLID) сделало вывод о том, что блокада ренин-ангиотензиновой системы при помощи ингибитора ангиотензин-превращающего фермента лизиноприла может снизить как частоту, так и прогрессирование ретинопатии при диабете тип 1.

Chakrabarti et al. Lancet 1998;351:125.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы

- Diabetic Retinopathy Candesartan Trials показало, что антагонист к рецепторам к ангиотензину кандесартан уменьшает частоту ретинопатии у пациентов с диабетом тип 1 и может индуцировать улучшение ретинопатии у пациентов с диабетом тип 2 с ретинопатией от легкой до умеренно выраженной.

Chakrabarti et al. Lancet 2008;372:1394.
Sudo et al. Lancet 2005;365:1385.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Агонисты гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом

- Агонист гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, - розиглитазон ингибирует лейкостаз и патологическую проницаемость сосудов сетчатки, наблюдаемые у крыс с экспериментальным диабетом.
- Снижение экспрессии эндогенного агониста гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ), у мышей приводит к углублению лейкостаза и патологической проницаемости сосудов сетчатки у мышей с экспериментальным диабетом.

Macular edema. Ophthalmol 1997; 106:11-144

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Агонисты гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом

- Розиглитазона малеат (Avandia; GlaxoSmithKline, NC, США) – это препарат, назначаемый внутрь, используемый для улучшения контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом.
- Он активирует гамма-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR γ), и приводит к сенсбилизации инсулина в жировой и других тканях, с потенциальной антиангиогенной активностью.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Агонисты гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом

- Розиглитазон может отсрочить начало ПДР у пациентов с тяжелой непролиферативной ДР в начале наблюдения.

Shen et al. Arch Ophthalmol 2008; 126:793.

- Использование класса препаратов глитазона сопровождалось ДМО.

Tanaka et al. Ophthalmol 2009; 117:583.

- Другое ретроспективное исследование сделало вывод о том, что розиглитазон не имеет связи с ДМО.

Chen et al. Ophthalmol 2007; 116:2271.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Рубоксισταурин

- Гипергликемия активирует протеин-киназу C, индуцируя синтез диацилглицерола, физиологического активатора протеин-киназы C.
- β -изоформа может играть важную роль в развитии диабетических микрососудистых осложнений.
- Повышенная активность β -изоформы протеин-киназы C усиливает проницаемость ретинальных сосудов и неоваскуляризацию в моделях на животных.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Рубоксισταурин

- Рубоксισταурин (RBX) (UY333531; Lilly Research Laboratories, Indianapolis, IN, США) – это селективный ингибитор протеин-киназы C с адекватной биодоступностью, позволяющей применять его внутрь 1 раз в день.
- В исследовании применения ингибитора протеин-киназы C β при диабетической ретинопатии (Protein Kinase C β inhibitor-Diabetic Retinopathy Study 2, PKC-DRS2), применение RBX внутрь (32 мг в день) снижало умеренно выраженную потерю зрения, необходимость в лазерном лечении по поводу макулярного отека и прогрессирования макулярного отека, при этом возрастала частота улучшения остроты зрения у пациентов с непролиферативной ретинопатией.

PKC-DRS2 Study Group. Ophthalmol 2006; 115:2222.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Рубоксισταурин

- В исследовании применения ингибитора протеин-киназы C β при диабетическом макулярном отеке (Protein Kinase C β inhibitor Diabetic Macular Edema Study, PKC-DMES), лечение рубоксισταурином также продемонстрировало положительный эффект в отношении прогрессирования ДМО, по сравнению с плацебо.
- Лечение рубоксισταурином, очевидно, уменьшает снижение остроты зрения, обусловленное ДМО.

PKC-DMES Study Group. Arch Ophthalmol 2007; 125:318.

Chen et al. Arch Ophthalmol 2006; 124:1025.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Новые методы лечения

Трансплантация островковых клеток

- Улучшения исходов трансплантации островковых клеток можно достичь при улучшении выделения островков, иммуносупрессии без глюкокортикоидов и обеспечении адекватной массы островков из более чем 10 000 островковых эквивалентов / кг веса тела.
- Эти усовершенствования привели к благоприятным эффектам в отношении пациентов с диабетом тип 1, включая долгосрочную секрецию с-пептида, улучшение контроля гликемии и уменьшение количества гипогликемических эпизодов.
- Пересадка островковых клеток приводит к снижению уровня HbA1c и прогрессирования ретинопатии, по сравнению с интенсивной медикаментозной терапией, в течение 3 лет наблюдения.

Минималин Т. Трансплантация островковых клеток
Патриксис В. Трансплантация островковых клеток

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Выводы

- ДР является наиболее частым хроническим осложнением сахарного диабета.
- ДР остается одной из ведущих причин слепоты во всем мире.
- Строгий метаболический контроль, нормализация артериального давления, лазеркоагуляция и витректомия остаются стандартом лечения ДР.
- Фокальная/по типу решетки лазеркоагуляция является лучшим лечением, чем интравитреальное введение триамцинолона ацетонида для глаз с ДМО, и его следует рассматривать как метод лечения первого ряда.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Выводы

- Современные данные свидетельствуют о том, что интравитреальное введение триамцинолона ацетонида или анти-VEGF агентов приводит ко временному улучшению остроты зрения и уменьшению толщины сетчатки в макулярной зоне у пациентов с рефрактерным ДМО и являются эффективным дополнением к лазеркоагуляции или витректомии.
- Введение триамцинолона сопровождается риском повышения внутриглазного давления и прогрессирования катаракты.

Достижения в лечении диабетической ретинопатии

Выводы

- Витректомия с удалением задней гиалоидной мембраны без удаления внутренней пограничной мембраны, очевидно, является эффективной для глаз с персистирующим диффузным ДМО (в частности, для глаз с сопутствующей витреомакулярной тракцией).
- Новые методы лечения включают трансплантацию островковых клеток, фенофибрат, рубоксистаурин, фармакологический витреолизис, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и агонисты гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом