

***СОВРЕМЕННЫЕ ПОХОДЫ К ВЕДЕНИЮ
ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКИМИ
ПОРАЖЕНИЯМИ СЕТЧАТКИ***

ШАДРИЧЕВ Ф.Е.

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ТЕРРИТОРИАЛЬНЫЙ
ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР**

13 мая 2021 года

НИЖНИЙ НОВГОРОД

ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

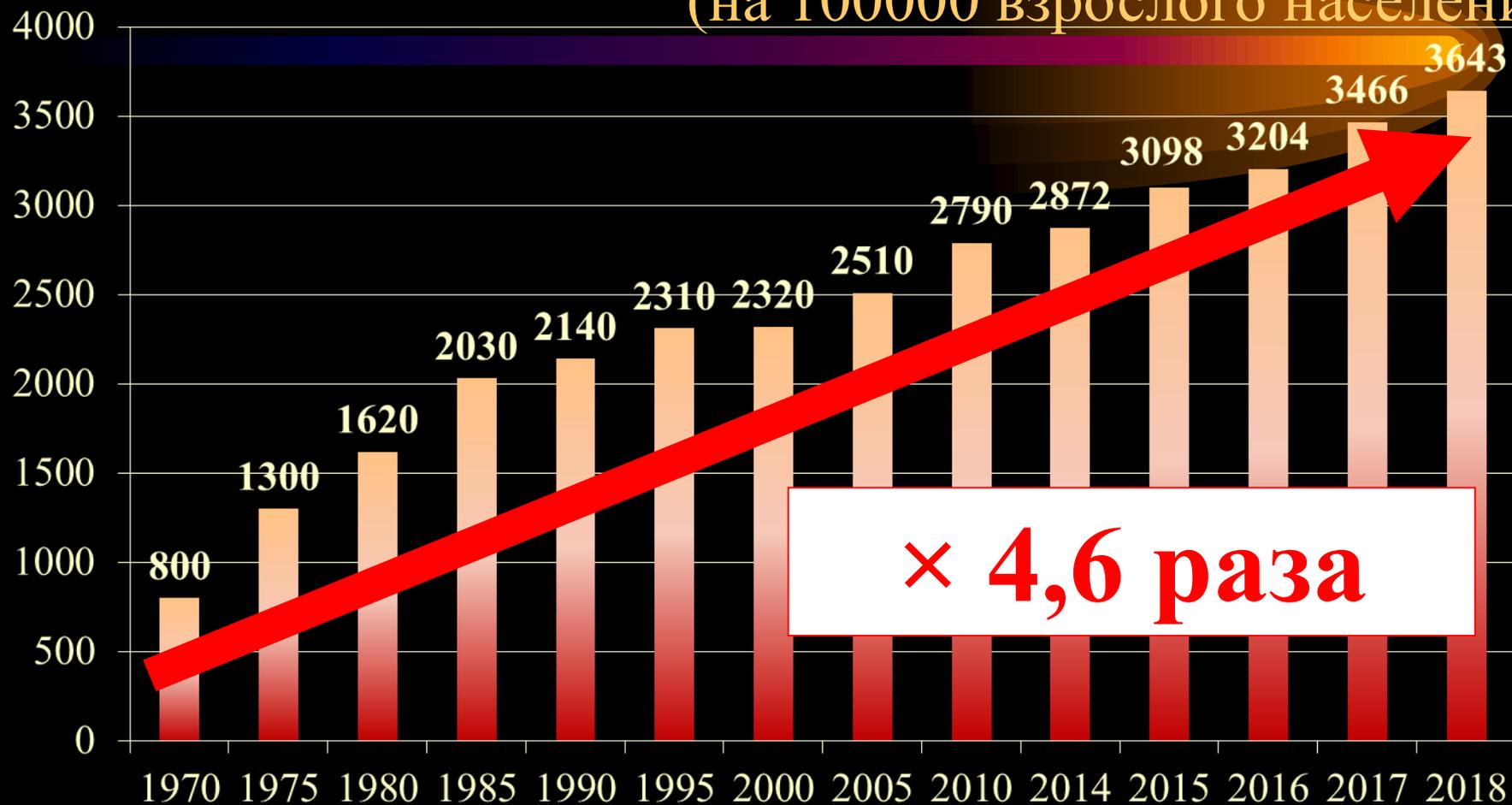
- дексаметазон (имплантат)
- флуоцинолон ацетонид*
- триамцинолон ацетонид**

* не зарегистрирован в Российской Федерации

** не зарегистрирован в офтальмологии

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

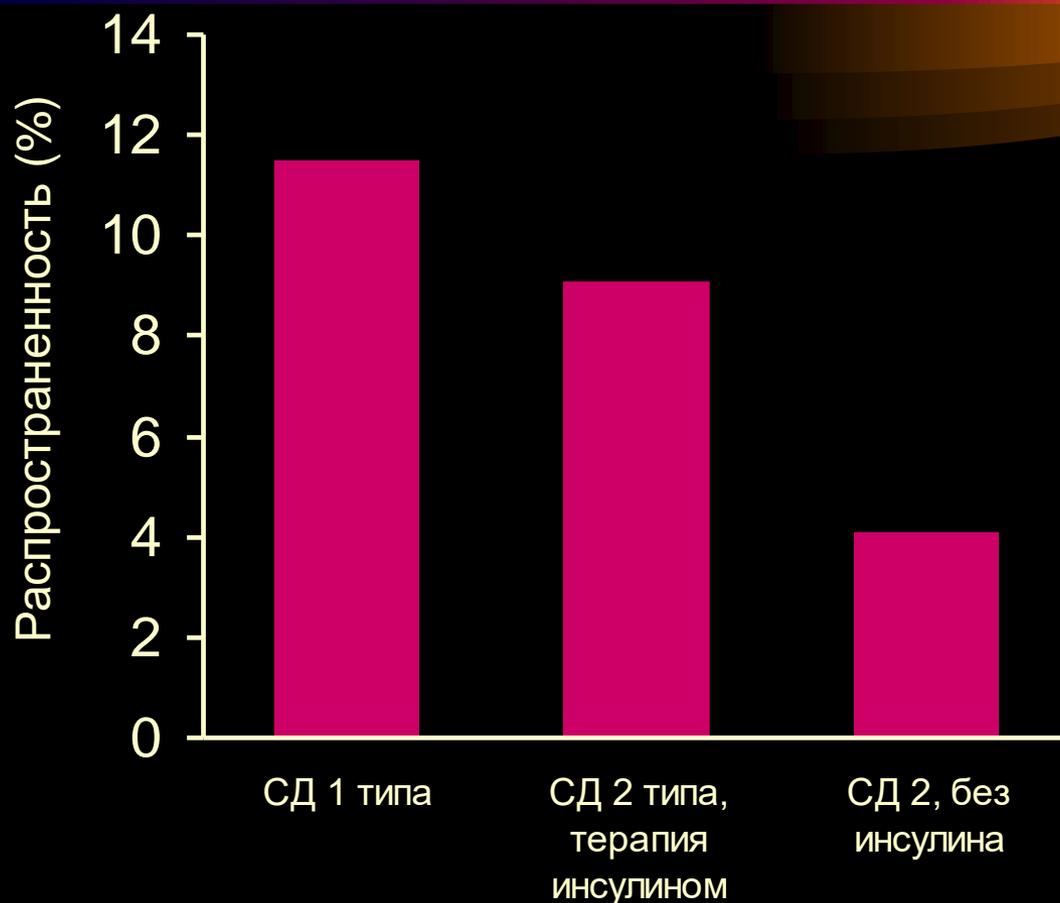
(на 100000 взрослого населения)



× 4,6 раза

Данные Санкт-Петербургского подразделения
Государственного регистра сахарного диабета на 01.01.2019 года

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА



Ling et al. Eye 2002; 16: 140-145

Figure adapted and reprinted with permission from Macmillan Publishers Ltd: EYE. Ling et al. Eye 2002; 16: 140-145

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ И МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

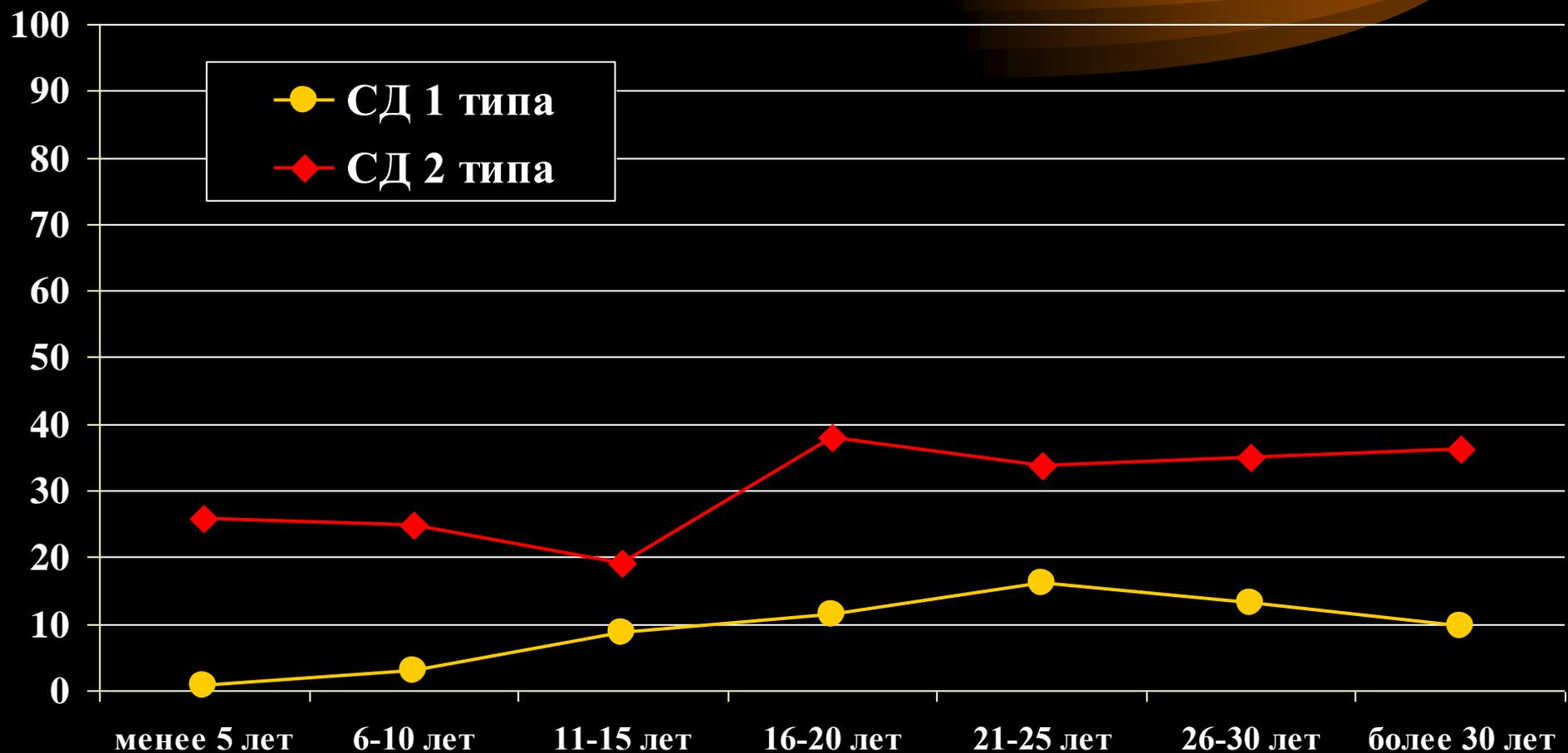
- сахарный диабет 1 типа (n = 5004)
 - ретинопатия (все стадии) – 65,4%
 - макулярный отек – 7,4%
 - пролиферативная ретинопатия – 14,2%
 - далекозашедшая пролиферативная – 2,3%
- сахарный диабет 2 типа на инсулине (n = 2249)
 - ретинопатия (все стадии) – 83,9%
 - макулярный отек – 30,3%
 - пролиферативная ретинопатия – 20,9%
 - далекозашедшая пролиферативная – 4,1%

7253

пациента

Шадричев Ф.Е., Астахов Ю.С., Григорьева Н.Н., Шклярков Е.Б.,
Александрова О.Н., Крянева О.Я., Рутенбург Е.Л., Карпова И.А.
Офтальмологические ведомости. - 2009. - Т. 2. - № 4. - С. 13-18.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА (%)



ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ

ПАТОГЕНЕЗ

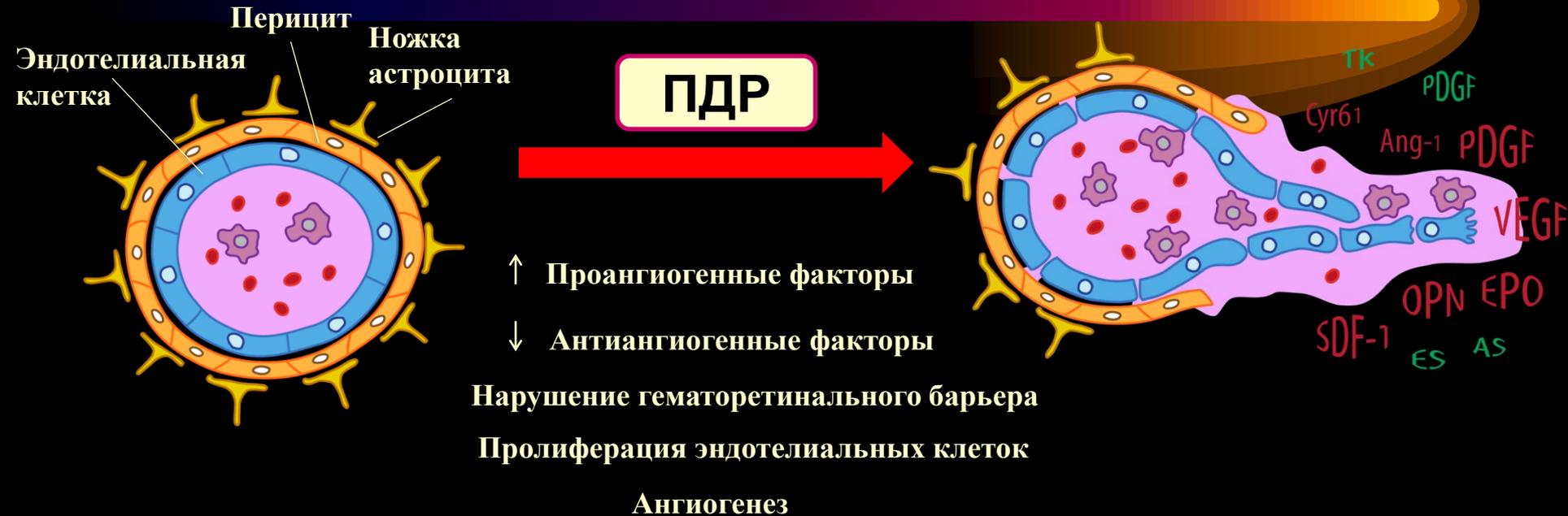
- ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

- усиление ретинальной перфузии
- нарушение регуляции синтеза NO
- эндотелиальная дисфункция

- ИШЕМИЯ

- выброс провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8)
- высвобождение VEGF, PlGF, FGF, TGF- α
- увеличение сосудистой проницаемости
- *макулярный отек*
- увеличение митоза эндотелиальных клеток
- *неоваскуляризация*
- разрастание новообразованных сосудов по задней поверхности стекловидного тела
- сокращение стекловидного тела
- тракция новообразованных сосудов
- рецидивирующие витреальные кровоизлияния
- фиброз стекловидного тела
- тракционная отслойка сетчатки
- вторичная неоваскулярная глаукома

ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ



Изображение с изменениями из: Abcouwer SF. *J Clin Cell Immunol* 2013;Suppl.1:1–12.



**ВОСПАЛЕНИЕ ВСЕГДА
СОПРОВОЖДАЕТ ИШЕМИЮ!!!**

ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА



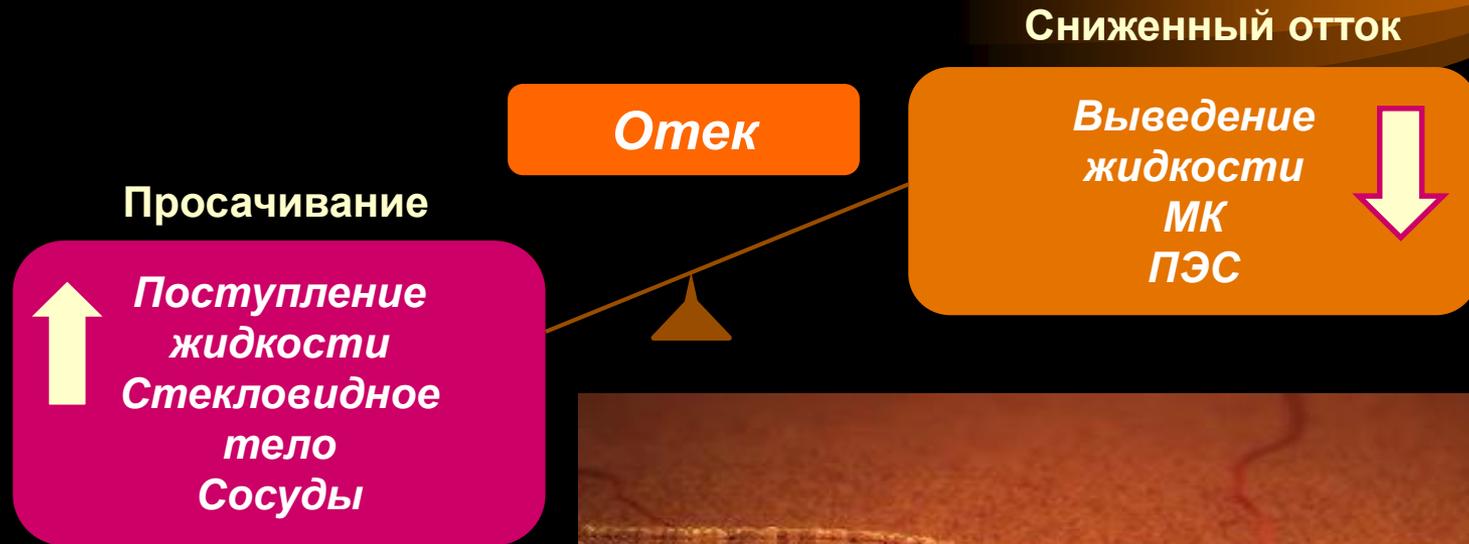
IL = интерлейкин

MCP = моноцитарный хемотактический белок

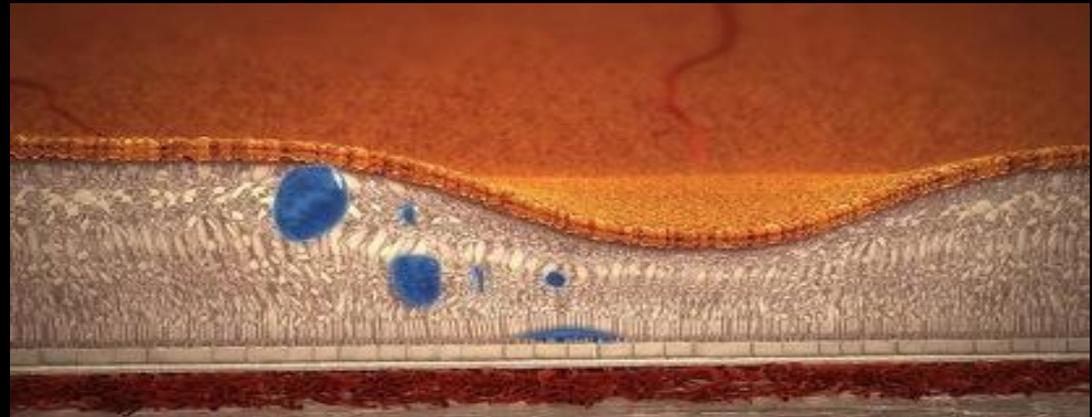
ICAM = молекула межклеточной адгезии

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ МАКУЛЯРНЫЙ ОТЕК

утрата белков межклеточных контактов



МК — мюллеровские клетки
ПЭС — пигментный эпителий



предоставлено Ф. Бехар-Коэн,
Научно-исследовательский центр Кордельеров

МАКУЛЯРНЫЙ ОТЕК

связан с диффузией жидкости через стенку капилляров и нарушенной способностью пигментного эпителия к ее реабсорбции

ВОСПАЛЕНИЕ

- лейкостаз связан с увеличением продукции молекул внутриклеточной адгезии (ICAM) и сопровождается нарушением плотных контактов между клетками эндотелия
- лейкоциты влияют на эндотелий, образуют активные формы кислорода и воспалительные цитокины, увеличивая проницаемость сосудистой стенки
- лейкостаз вносит основной вклад в нарушение функции гематоретинального барьера

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ И МАКУЛЯРНЫЙ ОТЕК

Системные провоспалительные факторы	Провоспалительные факторы в стекловидном теле и внутриглазной жидкости
IL-1beta, IL-6, IL-8	IL-6, IL-8 (CXL8), IL-10 (CXL10), IL-13, IP-10
ФНО- α	IL-13, IP-10
VEGF	ФНО- α
С-реактивный белок (СРБ)	VEGF
Селектины, растворимые ICAM-1 и VCAM-1	RANTES, MCP-1 (CCL2), MIP-1 β (CCL4)
MCP-1/CCL2, RANTES и SDF-1 α	Липополисахарид-связывающий белок и sCD14
Растворимые IL-2R и IL-8	

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ В ВОДЯНИСТОЙ ВЛАГЕ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Взаимосвязь между концентрацией анализируемых цитокинов и степенью тяжести ДР

Уровень ^a	N	VEGF (СО)	IL-1 β (СО)	IL-6 (СО)	IL-8 (СО)	MCP-1 (СО)	IP-10 (СО)
10	28	967,0 (425,1)	10,0 (12,4)	32,1 (33,8)	22,8 (22,1)	252,5 (227,6)	2,1 (1,73)
20	23	952,8 (355,9)	11,0 (18,4)	33,5 (37,1)	20,6 (25,5)	303,6 (159,32)	2,5 (2,7)
35	26	956,4 (378,7)	9,2 (14,4)	33,1 (40,6)	22,7 (31,1)	339,5 (244,8)	5,6 (4,0)
43	18	1084,7 (349,9)	10,7 (16,4)	33,2 (43,3)	24,4 (33,1)	468,8 (273,9)	5,5 (3,9)
47	13	1172,6 (423,1)	18,8 (15,3)	56,6 (51,4)	29,2 (33,7)	645,2 (318,7)	9,5 (12,1)
53	8	1177,3 (534,5)	22,7 (17,1)	106,7 (52,7)	49,4 (41,5)	921,2 (391,1)	22,3 (16,7)
65	7	1142,7 (573,3)	23,7 (29,0)	116,8 (60,4)	51,0 (22,8)	1215,1 (435,9)	31,3 (24,4)
75	8	1051,4 (296,6)	27,6 (36,0)	147,0 (97,1)	75,7 (58,9)	1286,6 (383,4)	34,3 (20,1)
81	5	1165,4 (326,8)	45,8 (33,1)	188,6 (106,6)	74,4 (59,3)	1630,8 (601,2)	29,2 (18,6)
Значение p		0,733	0,003	< 0,001	0,001	< 0,001	< 0,001

Концентрации IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1 и IP-10 в водянистой влаге статистически значимо возрастали при повышении степени тяжести ДР

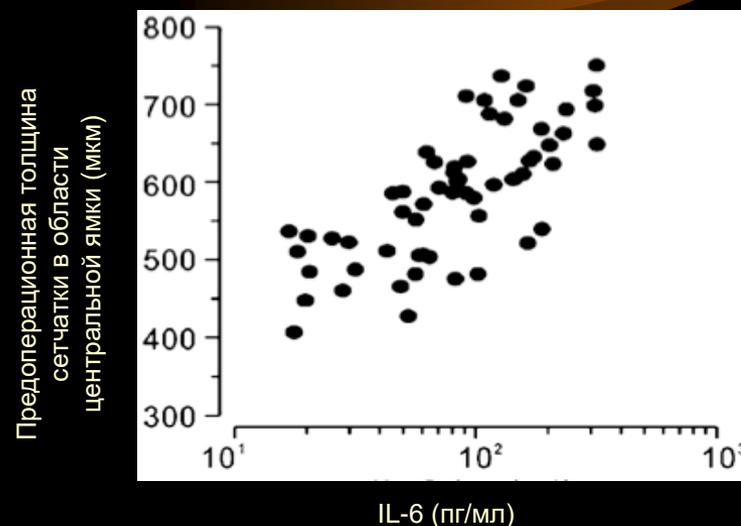
Существенной корреляции между концентрацией VEGF в водянистой влаге и степенью тяжести ДР не наблюдалось

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ И МАКУЛЯРНЫЙ ОТЕК

Характеристика водянистой влаги
и стекловидного тела у пациентов
с макулярным отеком^{1, 2}

- **Повышение уровня:**
 - VEGF-A
 - Эритропоэтина
 - IL-6
 - IL-8
 - MCP-1
 - IP-10
 - Интерферона- γ
 - Mig
 - HGF (фактор роста гепатоцитов)
 - PGE2
 - Карбоангидразы
 - ICAM-1
- **Снижение уровня:**
 - TGF β (трансформирующий фактор роста бета)
 - sVEGFR-1 (растворимый рецептор VEGF1)
 - PEDF (фактор пигментного эпителия)

Уровень IL-6 отвечает приблизительно за 50 % изменений толщины сетчатки³



Shimura et al. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 377–84

HGF — фактор роста гепатоцитов; ICAM — молекула межклеточной адгезии; IL — интерлейкин; IP — интерферон- γ индуцированный белок; MCP — моноцитарный хемотаксический белок; Mig — монокин, индуцированный интерфероном-гамма; PGE2 — простагландин E2; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

1. Dong N, et al. *Mol Vis* 2013;19:1734–46;
2. Funatsu H, et al. *Ophthalmology* 2009;116:1–7;
3. Shimura M, et al. *Acta Ophthalmol* 2008;86:377–84.

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

- полиоловый путь (накопление сорбитола)
- гексозаминовый путь (истощение глутатиона)
- активации протеинкиназы C (повышение проницаемости сосудов)
- накоплением конечных продуктов гликирования
- активации транскрипционного фактора Nf-κB (повышение экспрессии провоспалительных цитокинов)

Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)

Ursula Schmidt-Erfurth^a Jose Garcia-Arumi^b Francesco Bandello^c
Karina Berg^d Usha Chakravarthy^e Bianca S. Gerendas^a Jost Jonas^f
Michael Larsen^g Ramin Tadayoni^h Anat Loewensteinⁱ

В исследовании FIELD также было показано, что потребность в первом лазерном лечении любой ретинопатии была достоверно ниже у исследуемых пациентов получавших фенофибрат, чем у пациентов без терапии фенофибратом

В исследовании FIELD фенофибрат, липид-модифицирующий препарат, снижал потребность в лазерном лечении угрожающей зрению ретинопатии на 31% у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

logical therapy of choice in these patients [155].

In the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study, 9,795 patients aged 50–75 years with type 2 diabetes mellitus were randomly assigned to receive fenofibrate 200 mg/day ($n = 4,895$) or matching placebo ($n = 4,900$) [157]. At each clinic visit, information concerning laser treatment for DR – a prespecified tertiary endpoint of the main study – was gathered. It revealed that laser treatment was needed more frequently in participants with poorer glycemic or blood pressure control than in those with good control of these factors and in those with a greater burden of clinical microvascular disease, but the need for such treatment was not affected by plasma lipid concentrations. The FIELD Study also showed that the requirement for the first laser treatment for any retinopathy was significantly lower in study participants taking fenofibrate than in study participants without fenofibrate therapy.

glycemic control with an HbA1c of <6.9% on DR outcomes after 5 years of follow-up [163]. The reason for the difference between these studies and the UKPDS could be related to the differences in the study populations, the length of follow-up, the timing of the therapy and the influence of other contributing factors such as the control of arterial hypertension.

Lowering elevated serum lipid levels has been shown to decrease the risk of cardiovascular morbidity. The ETDRS data suggested that lipid lowering may also decrease the risk of hard exudate formation and associated vision loss in patients with DR [146, 147]. The DCCT study revealed that the severity of DR was correlated with increasing blood concentrations of triglycerides and negatively associated with the concentration of high-density lipoprotein cholesterol [164]. In the FIELD study, fenofibrate, a lipid-modifying drug, reduced the need for laser treatment of vision-threatening DR by 31% in patients

with type 2 diabetes [157, 165]. Interestingly, this observation did not seem to be attributable to measurable changes in blood lipid concentrations, suggesting that other as yet unknown mechanisms could have played a role.

approach. Interestingly, HbA1c levels do not correspond tightly to anti-VEGF treatment effects in the eye, and neither the absolute benefit nor the prognosis is associated with HbA1c levels. Timing of ocular therapy on the other hand is very important, suggesting early ocular intervention and systemic workup should not substantially delay

157. Keech A.C., Mitchell P., Summanen P.A. et al. Lancet 2007; 370:1687-1697

165. Cheung N, Wong T.Y. Lancet 2008; 371:721-722

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ФЕНОФИБРАТА

- **гиполипидемические**¹ → уменьшение прогрессирования атеросклеротической бляшки и значимое снижение макро- и микрососудистых осложнений
- **нелипидные (плейотропные)**² → главным образом восстановление микроциркуляции и уменьшение воспаления

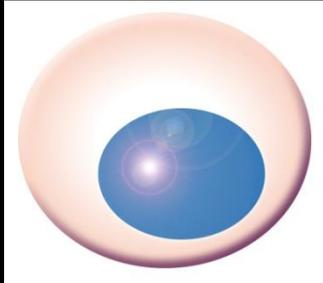
1. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. Curr Med Res Opin. 2002;18(5):269-76.

2. Feher MD, Caslake M, Foxon J, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. Diabetes Metab Res Rev 1999; 15: 395-399.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ СТЕРОИДОВ

Лимфоциты

Цитокины (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ФНО- α , ГМКСФ, интерферон- γ)



Эндотелиальные клетки

Молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1, E-селектин), цитокины (ИЛ-1, ГМКСФ), метаболиты арахидоновой кислоты

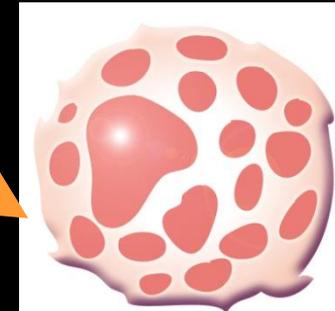


Кортико-
стероиды



Моноциты и клетки микроглии

Цитокины (ИЛ-1, ФНО- α), синтез и взаимодействие простагландинов и лейкотриенов, Fc- и C3-рецепторы



Базофильные гранулоциты

Взаимодействие гистамина и лейкотриенов

ГМКСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ СТЕРОИДОВ

Изменения концентраций (пг/мл) воспалительных
и ангиогенных цитокинов в водянистой влаге после введения
триамцинолона и бевацизумаба при ДМО¹

	Триамцинолон* (n = 11)			Бевацизумаб* (n = 11)		
	До введения	После введения	Значение p*	До введения	После введения	Значение p*
IL-6	29,9 (10,1–82,5)	13,8 (2,8–36,3)	<u>< 0,01</u>	26,7 (13,8–107,0)	24,0 (6,5–147,0)	0,477
IL-8	28,2 (6,23–77,5)	25,3 (12,4–95,8)	0,597	23,9 (11,1–39,7)	23,6 (11,0–74,2)	0,374
IP-10	366,0 (171,0–1380)	249,0 (28,7–717,0)	<u>0,013</u>	401,0 (126,0–1990)	433,0 (268,0–4570)	0,110
MCP-1	3850 (2060–4380)	1090 (351–4150)	<u>0,010</u>	3770 (2660–4490)	3840 (1790–4490)	0,594
PDGF-AA	68,7 (31,4–141,0)	37,1 (10,9–89,7)	<u>0,016</u>	81,0 (14,3–140,0)	72,7 (23,8–117,0)	0,722
VEGF	55,0 (36,0–262,0)	10,5 (0,1–372,0)	<u>0,050</u>	61,5 (31,8–200,1)	0,1 (0,1–28,3)	<u>< 0,01</u>

*значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым

**Бевацизумаб не снижает уровень провоспалительных цитокинов,
но снижает уровень VEGF¹**

**Триамцинолон снижает уровень многих цитокинов и лишь умеренно
снижает уровень VEGF^{1,2}**

1. По материалам публикации Sohn HJ, et al. *Am J Ophthalmol* 2011;152:686–94;
2. Kunikata H, et al. *Acta Ophthalmol* 2012;90:162–67.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ СТЕРОИДОВ

Противовоспалительные эффекты^{1, 2, 3}

- Блокируют активность фосфолипазы A2 (PLA2) (ингибируют выработку простагландинов и лейкотриенов)
- Подавляют экспрессию TNF- α , IL6, iNOS... путем репрессии NF- κ B.
- Стабилизируют противовоспалительные молекулы
- Деактивируют клетки микроглии и резидентные клетки

Сосудистые эффекты

- Мощные вазоконстрикторы .¹
- Подавляют экспрессию цитокинов, участвующих в нарушении ГРБ:¹ IL8, MCP1, TNF, IL1b, IL6, ICAM1, SDF-1
- Повышают содержание окклюдина в плотных контактах.⁴
- Стабилизация нейроваскулярного взаимодействия (астроциты)

Влияние на глиальные клетки сетчатки^{4–6}

- Снижают набухание мюллеровских глиальных клеток сетчатки
- Восстанавливают распределение калиевых и водных каналов: влияние на отток

ГРБ — гематоретинальный барьер; ICAM — молекула межклеточной адгезии; IL — интерлейкин; ВПМ — внутренняя пограничная мембрана; ВЯС — внутренний ядерный слой; iNOS — индуцибельная синтаза оксида азота; MCP — моноцитарный хемотаксический белок; PLA2 — фосфолипазы A2; SDF — фактор стромальных клеток; TNF — фактор некроза опухоли

1.Nehme A, et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2008;49:2030–2028; 2.Grigsby JG et al .*Journal of Ophthalmology* 2014;Article ID 705783:1–15; 3. Bousquet E, et al. *PLoS One* 2012;7(11):e49036; 4. Bringmann A et al.. *Progress in Retinal and Eye Research* 2006; 25:397–424; 5. Uckermann, O et al. *Pharmacol Exp Ther* 2005; 315:1036–45; 6. Reichenbach A et al. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:627–636.

ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ МАКУЛЯРНОМ ОТЕКЕ

- ранибизумаб («Lucentis»)
- афлиберцепт («Eylea»)
- бевацизумаб («Avastin»)*
- дексаметазон («Ozurdex»)
- триамцинолон ацетонид («Kenalog»)*

* не зарегистрирован в офтальмологии

ЛЕЧЕНИЕ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

РЕКОМЕНДАЦИИ DRCR.net

Первые 6 месяцев:

- инъекции следует выполнять ежемесячно
- отложить инъекцию можно только в случае о остроты зрения 20/20 или выше и «нормальной» центральной толщины сетчатки по данным ОКТ

После 6 месяцев:

- если после 2-х последних инъекций нет улучшения, то инъекцию нужно отложить и добавить лазеркоагуляцию сетчатки (фокальную или по типу «решетки»)

После 12 месяцев:

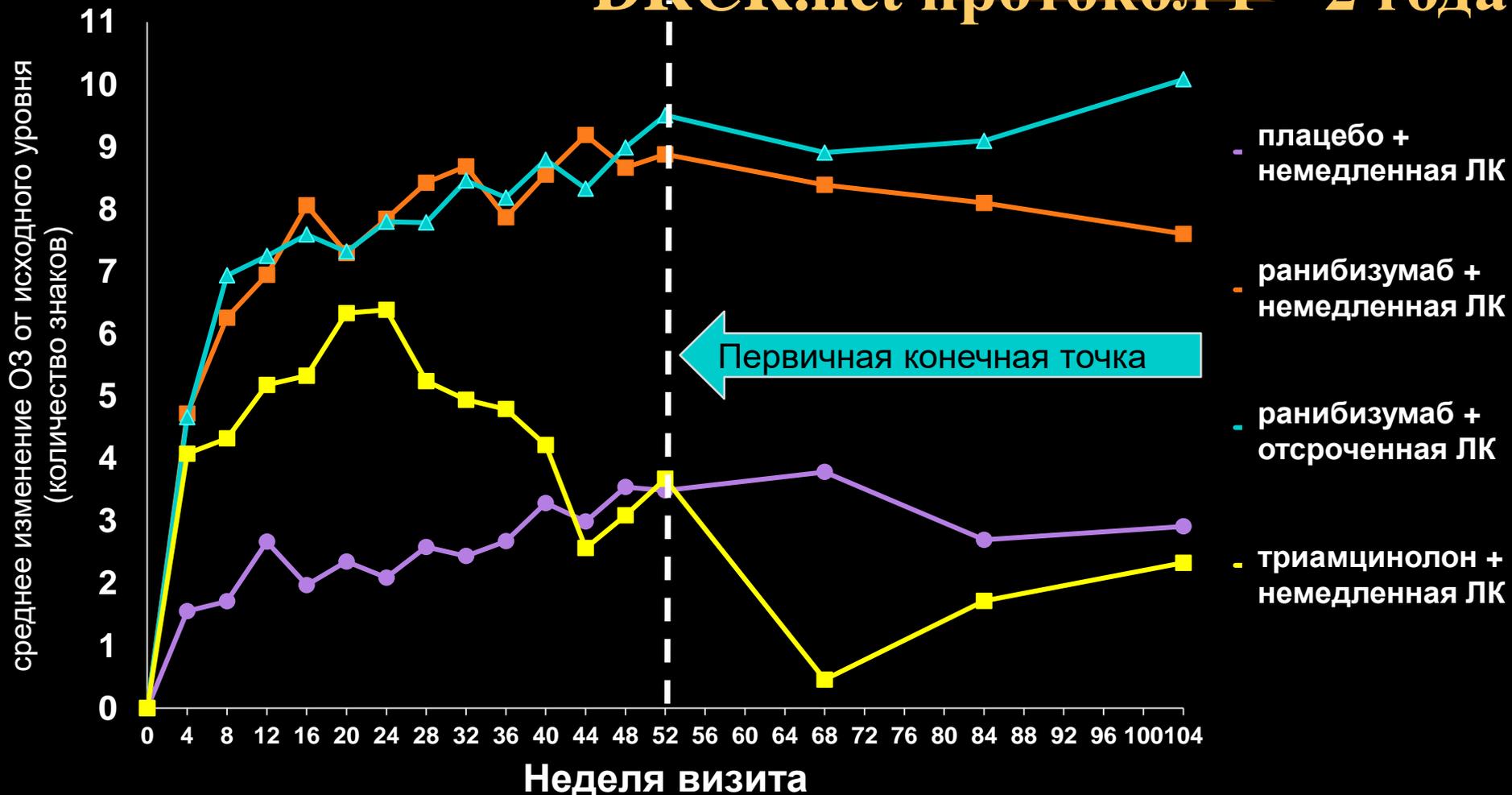
- если инъекция была отложена и нет ухудшения, то опять отложить инъекцию и увеличить интервал между осмотрами до 2-х месяцев
- если при осмотре через 2 месяца не произошло ухудшения, то увеличить интервал между осмотрами до 4-х месяцев
- если инъекция была отложена, то ее следует выполнить при снижении остроты зрения или ухудшения по данным ОКТ

* улучшение или ухудшение по сравнению с двумя последними последовательными инъекциями:

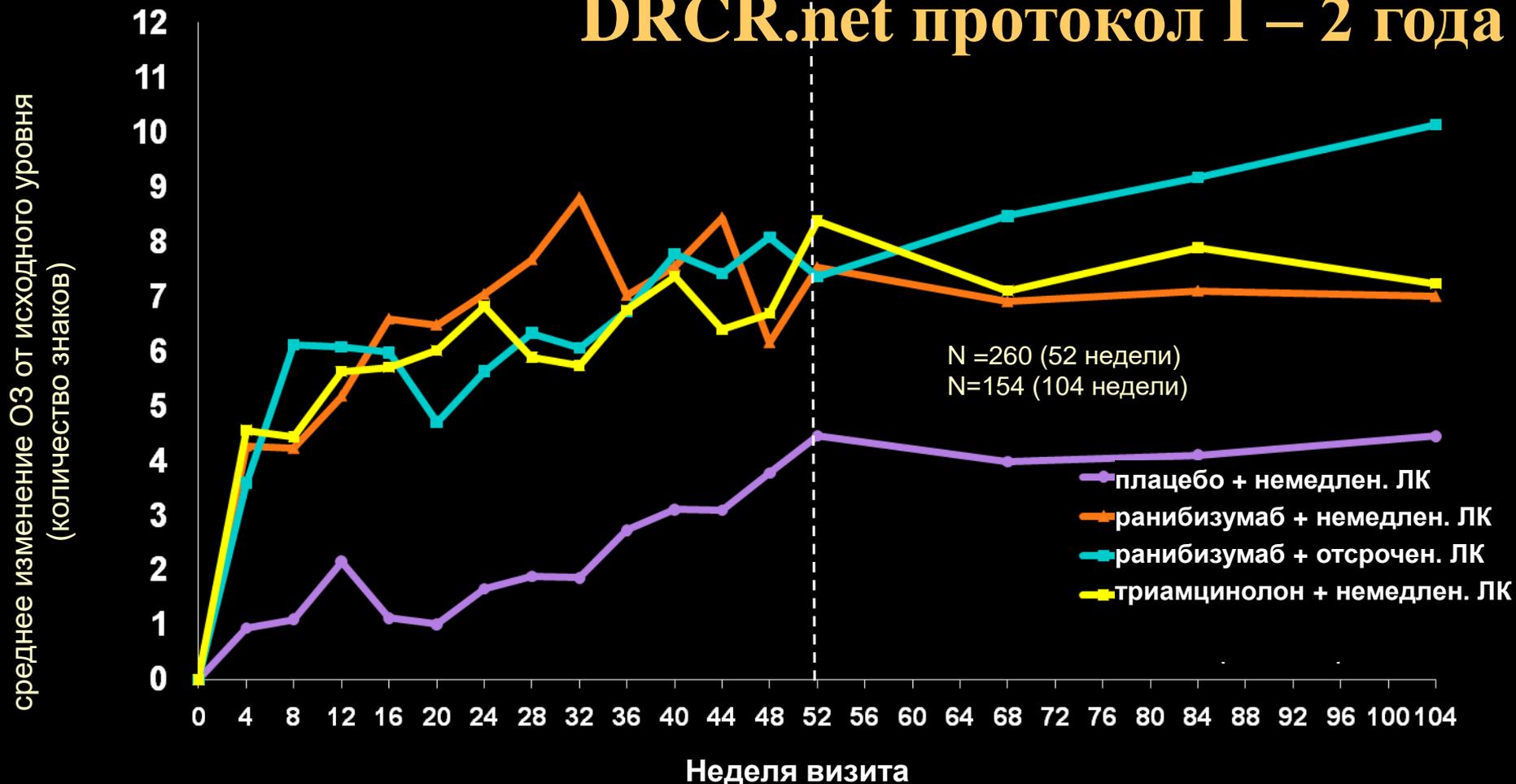
- изменение центральной толщины сетчатки по данным ОКТ на $\geq 10\%$ или
- изменение МКОЗ в буквах по ETDRS на ≥ 5 букв ($\sim \geq 1$ строка таблицы ETDRS)

ДИНАМИКА ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ

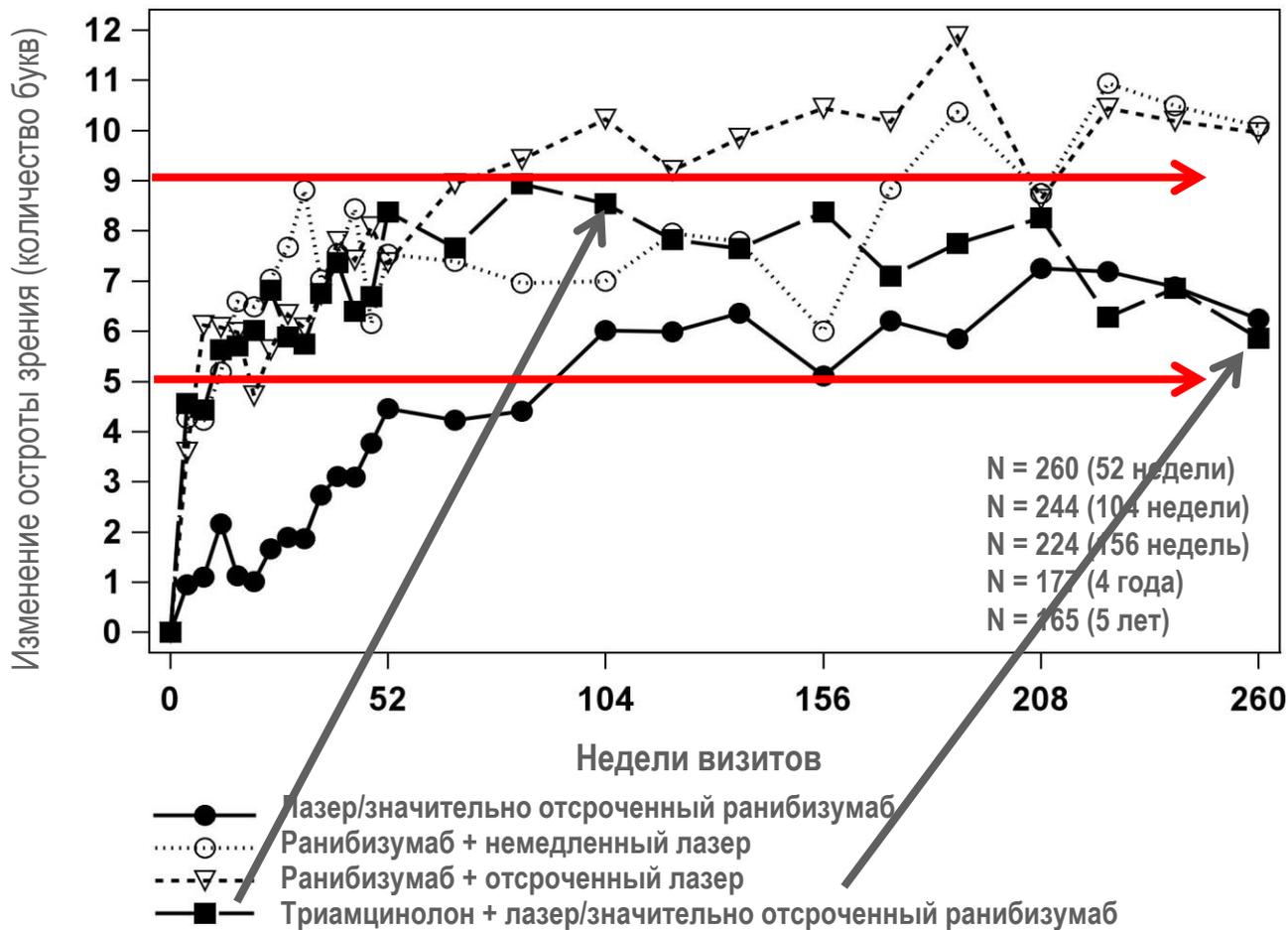
DRCR.net протокол I – 2 года



ДИНАМИКА ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ НА ИСХОДНО АРТИФАКИЧНЫХ ГЛАЗАХ DRCR.net протокол I – 2 года



ДИНАМИКА ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ НА ИСХОДНО АРТИФАКИЧНЫХ ГЛАЗАХ DRCR.net протокол I – 5 лет

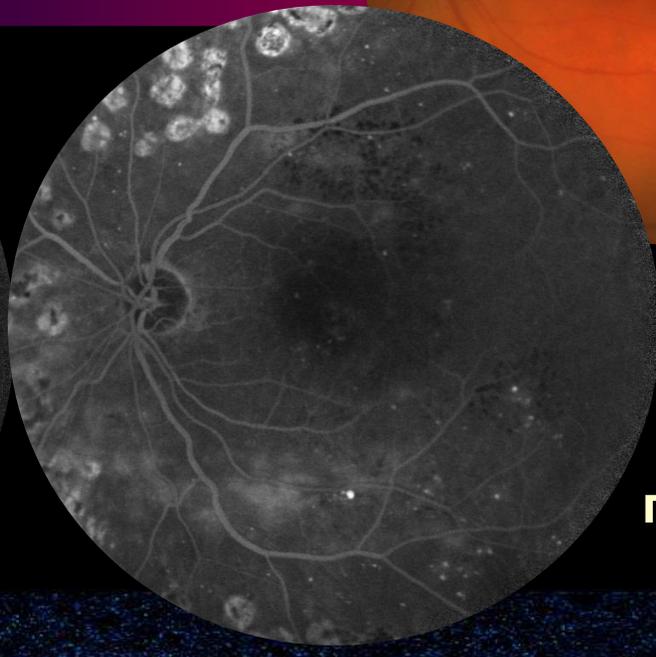
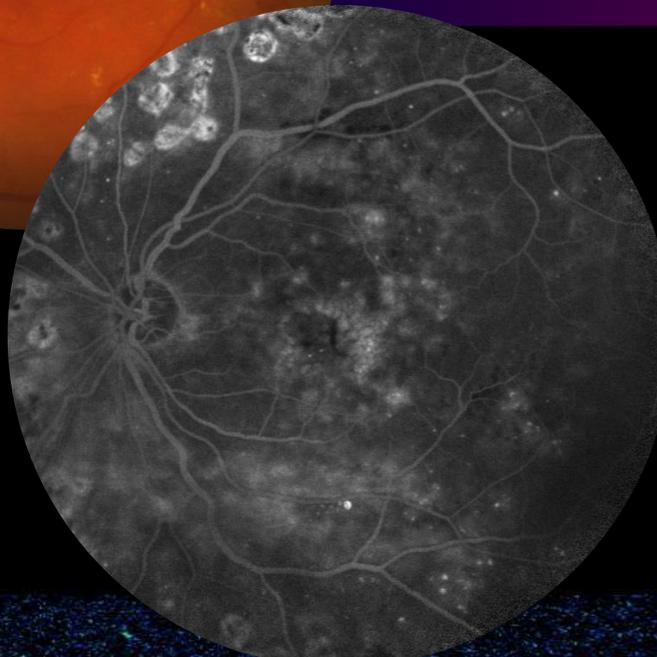
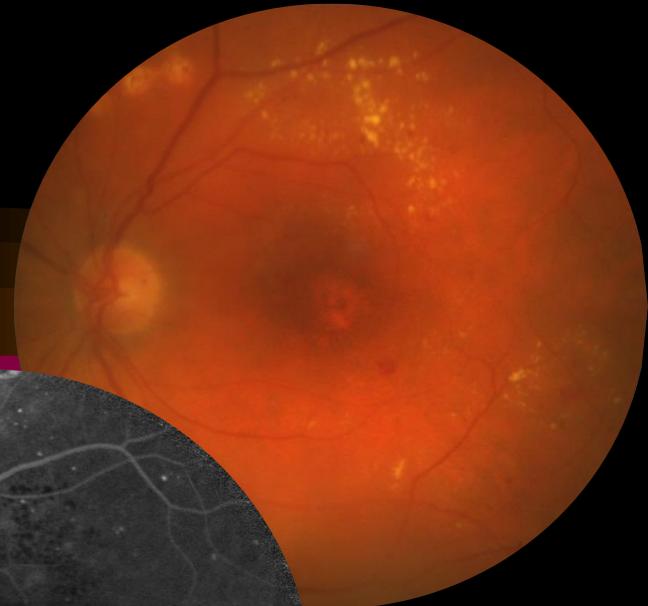
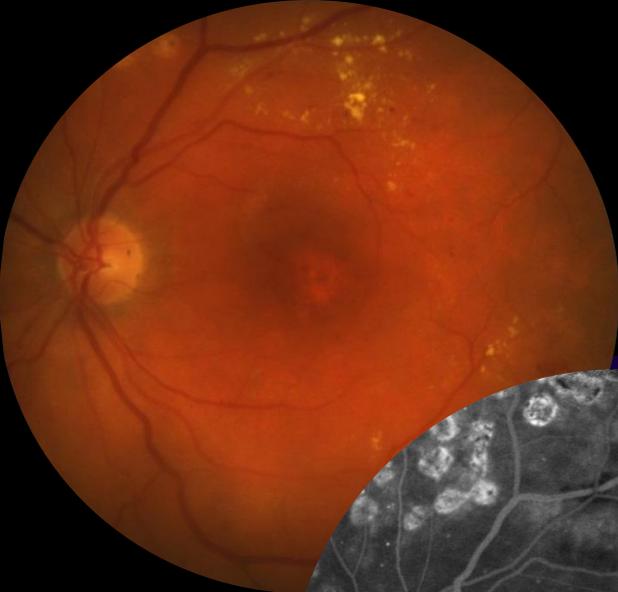


«ОЗУРДЕКС» ДЕКСАМЕТАЗОН

Показания к применению: нарушения зрения вследствие диабетического макулярного отека у пациентов с псевдофакией, пациентов, имеющих недостаточный ответ на терапию, или тех, кому не подходит терапия препаратами отличными от кортикостероидов

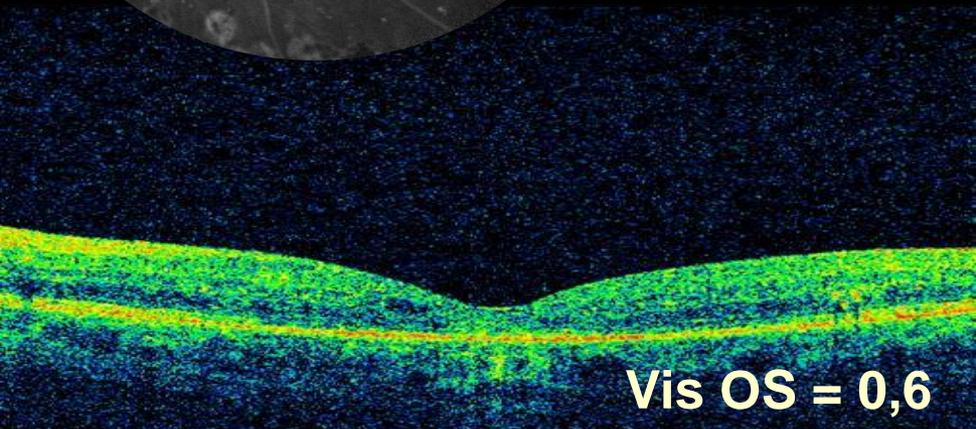
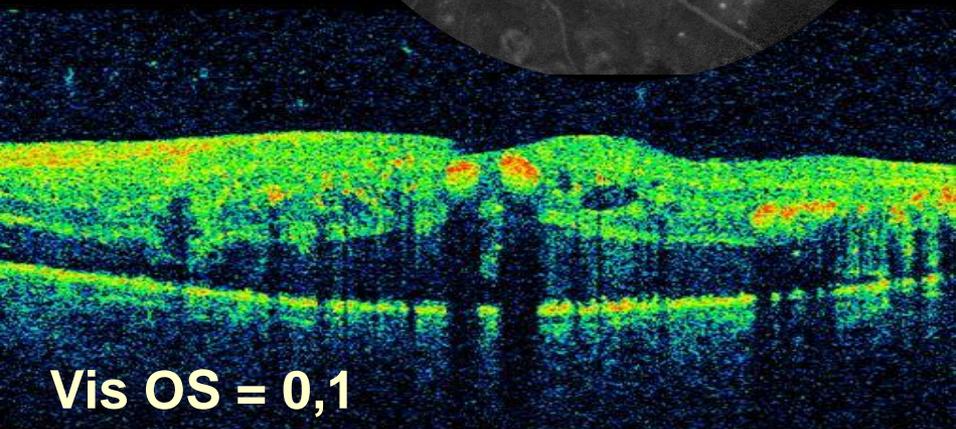
«ОЗУРДЕКС» ДЕКСАМЕТАЗОН

- макулярный отек резистентный к лечению ингибиторами ангиогенеза
- макулярный отек у пациентов, перенесших в недавнем прошлом сердечно-сосудистые события
- макулярный отек у беременных
- макулярный отек и авитреальная полость
- макулярный отек на артефакичных глазах
- макулярный отек у пациентов не имеющих возможность ежемесячно приезжать на инъекции



до ИВВО

после ИВВО



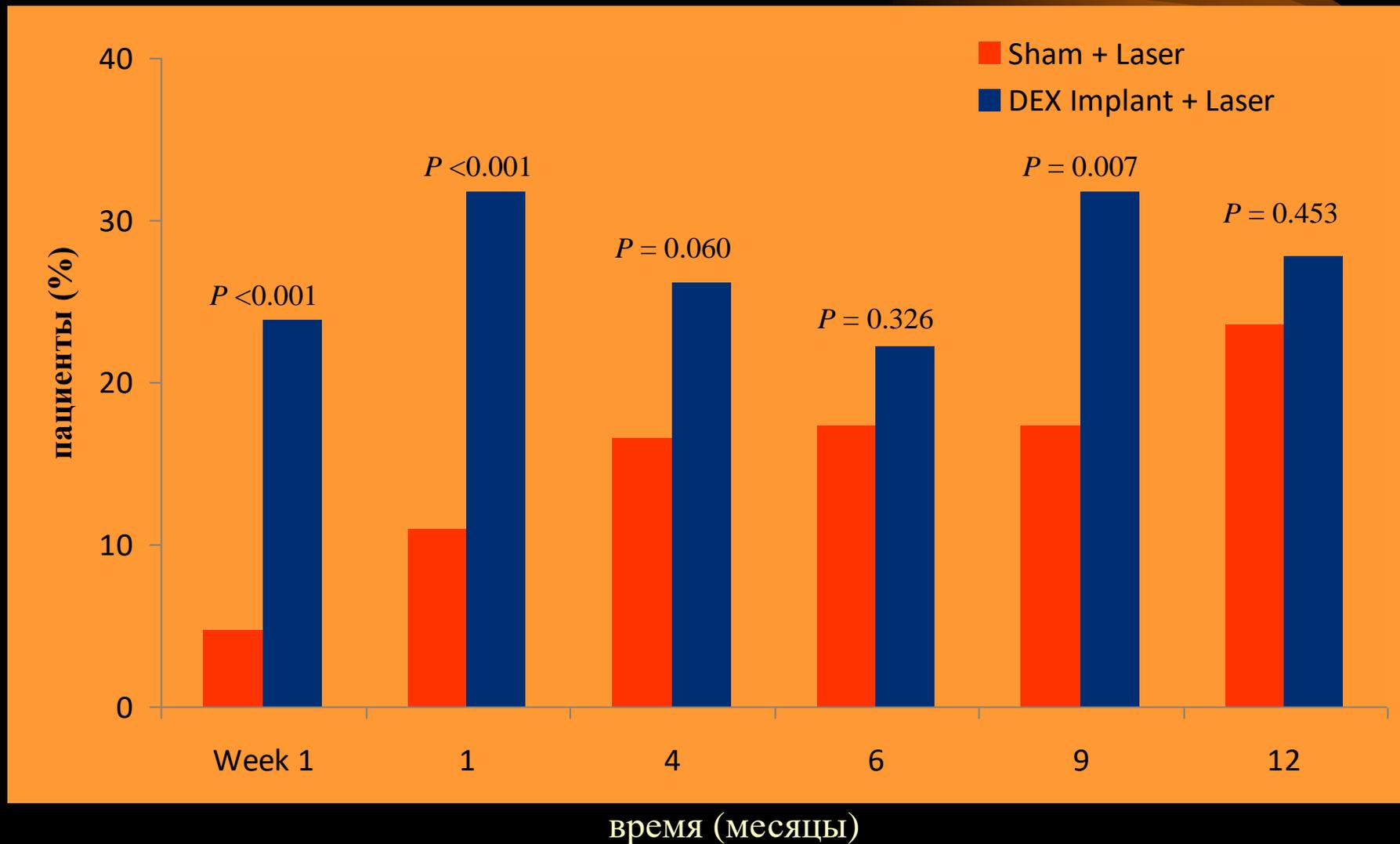
Vis OS = 0,1

Vis OS = 0,6

УЛУЧШЕНИЕ ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ

≥10 ЗНАКОВ ПО ТАБЛИЦАМ ETDRS

PLACID

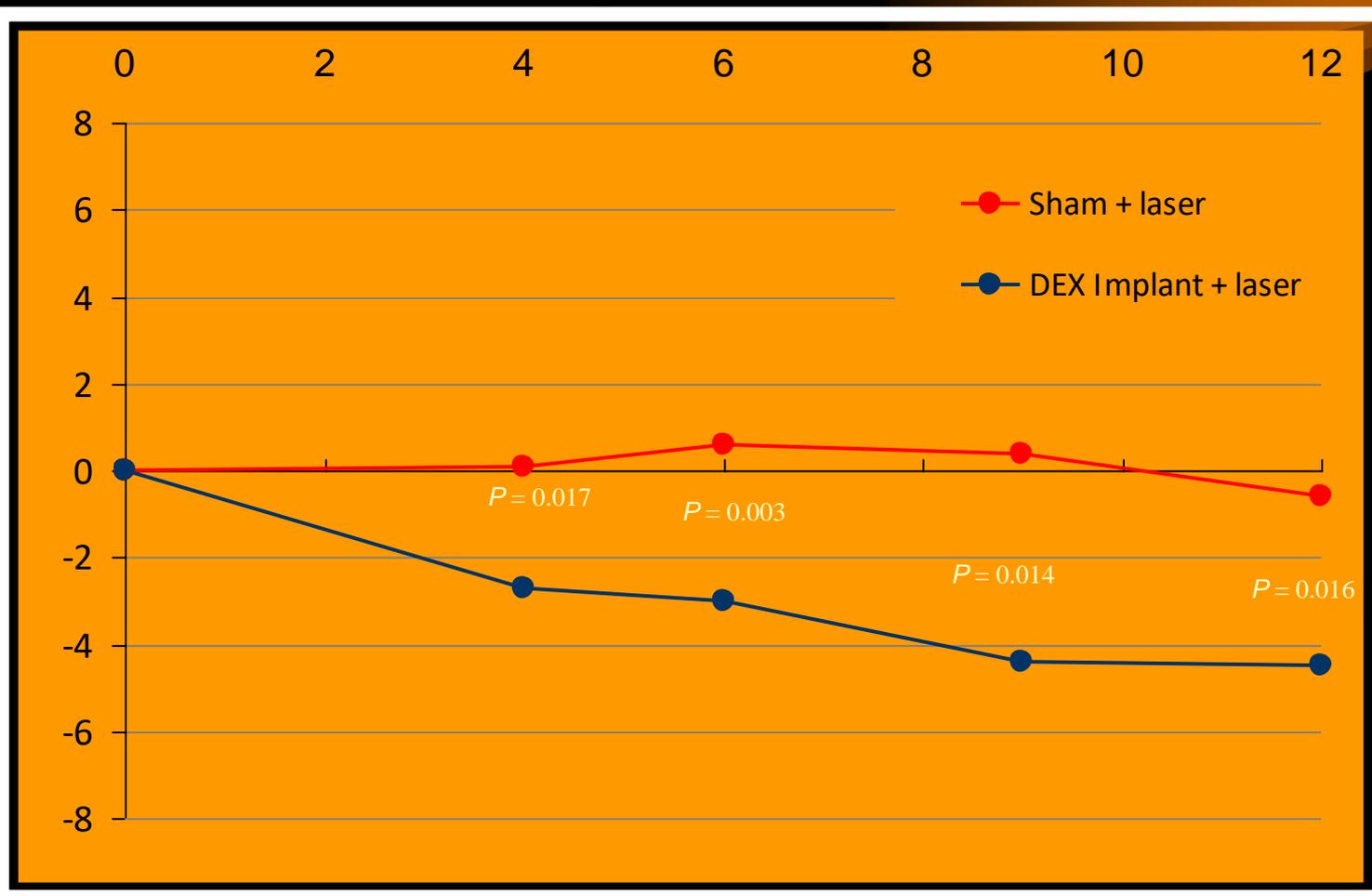


ИЗМЕНЕНИЕ ПЛОЩАДИ ДИФФУЗНОГО ПРОСАЧИВАНИЯ (мм²)

PLACID

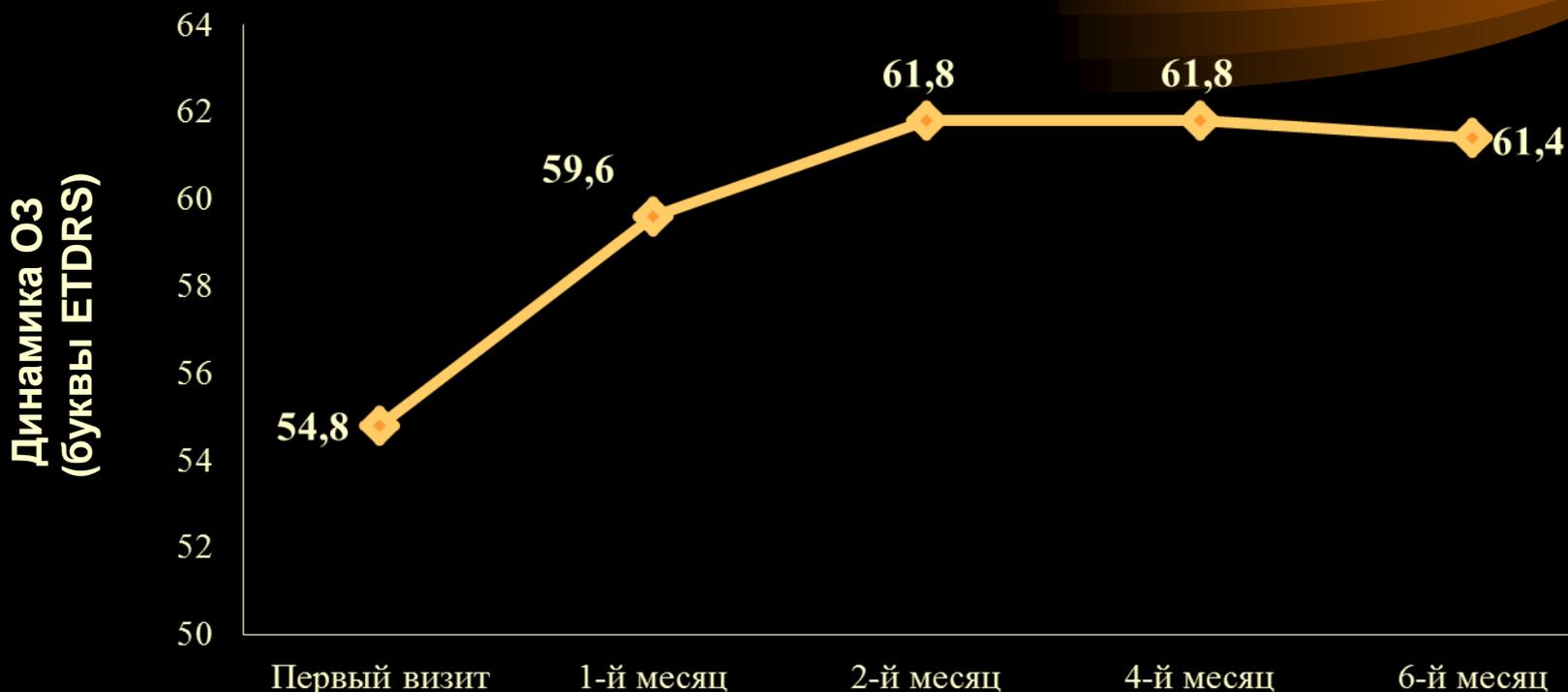
Время (месяцы)

Среднее изменение площади диффузного
просачивания (мм²)



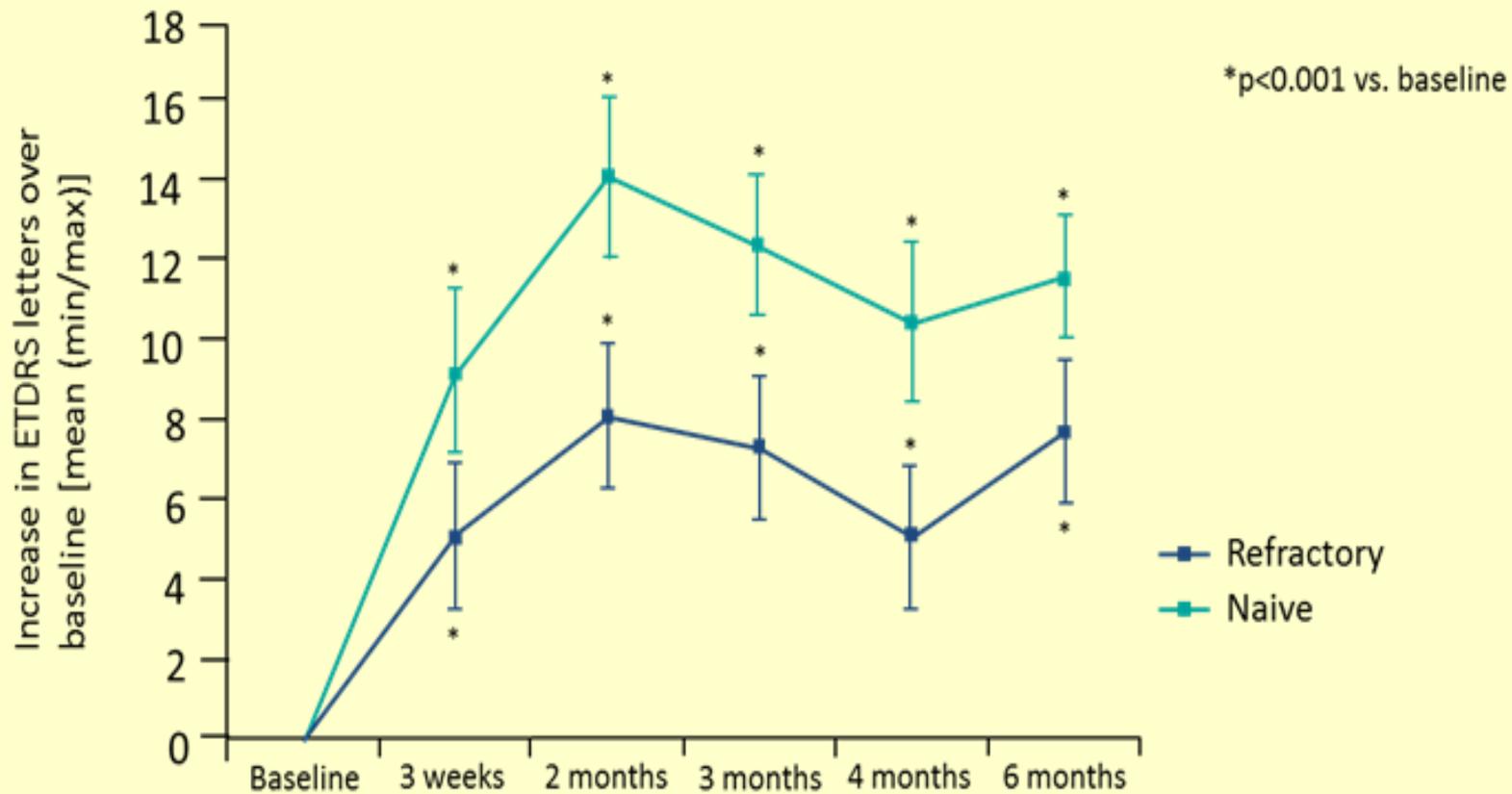
ИССЛЕДОВАНИЕ MOZART ДИНАМИКА ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ

динамика МКОЗ после применения имплантата дексаметазона

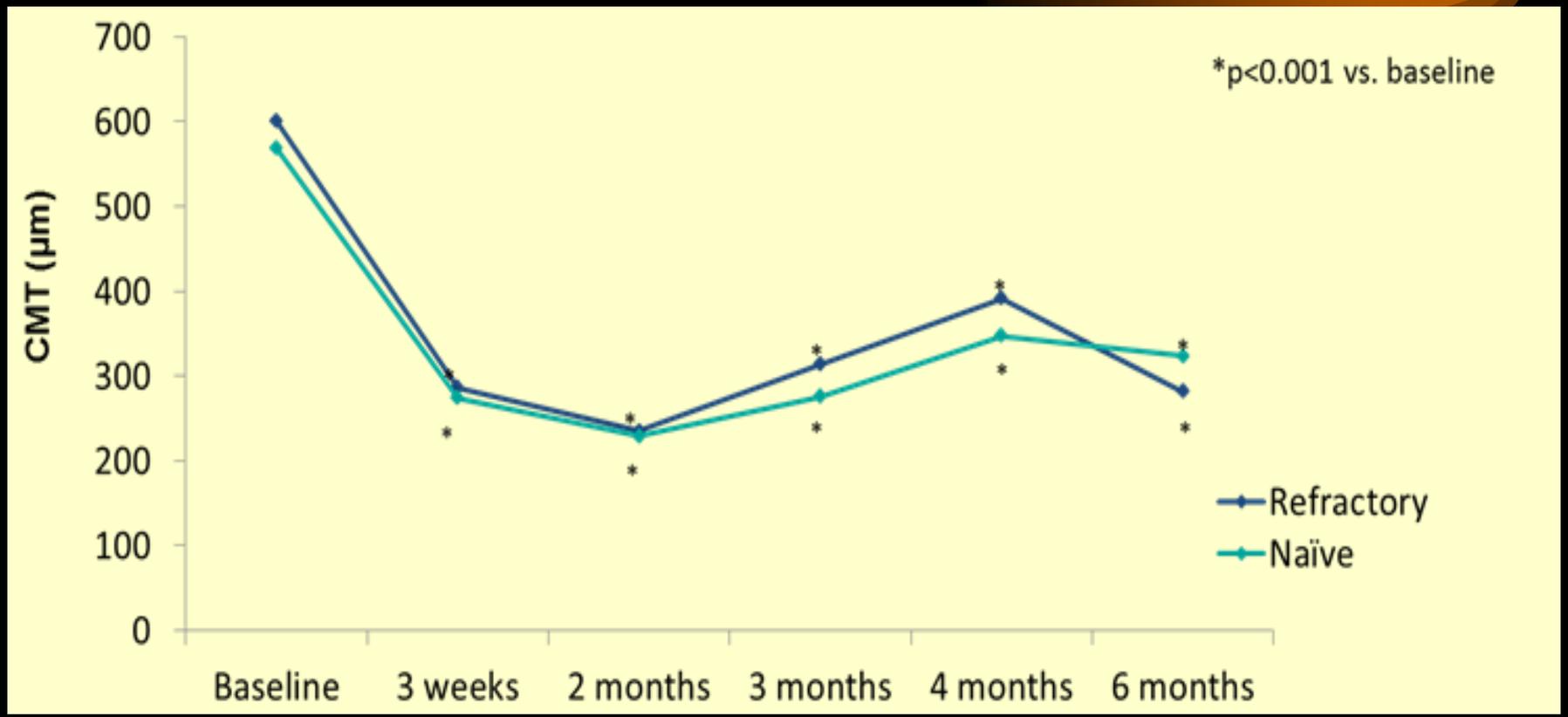


МКОЗ возростала на 8,5 букв ко 2 месяцу и на 7,6 букв к 6 месяцу

ДИНАМИКА ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА



ДИНАМИКА ТОЛЩИНЫ СЕТЧАТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА





S & S

SWITCH and SANDWICH

«ОЗУРДЕКС»

ИМПЛАНТАТ ДЕКСАМЕТАЗОНА

- смена терапии макулярного отека, резистентного к лечению ингибиторами ангиогенеза, на глюкокортикоиды может привести к **улучшению ответа при последующем возврате к антиангиогенным препаратам**
- смена терапии макулярного отека у пациентов, длительно получавших лечение ингибиторами ангиогенеза, на глюкокортикоиды **способствует повышению комплаентности**

«ОЗУРДЕКС»

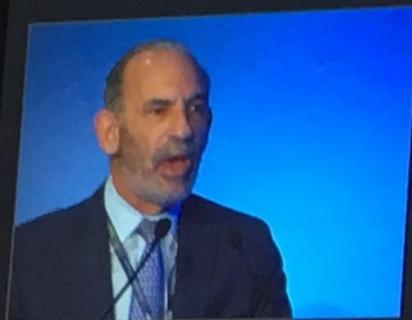
ИМПЛАНТАТ ДЕКСАМЕТАЗОНА

- добавление ингибиторов ангиогенеза к терапии дексаметазоном через 3-4 месяца после введения имплантата способствует пролонгированию терапевтического эффекта глюкокортикоида, что будет сопровождаться более плавным профилем зрительных функций
- при наличии макулярного отека с обширной отслойкой нейроэпителия на фоне пролиферативной ретинопатии комбинация ингибиторов ангиогенеза, дексаметазона и лазерной коагуляции сетчатки позволит улучшить зрение уже на стадии активного лечения



10:00 - 11:00 Allergan: New Perspectives in DME Management

Chairs: Baruch Kuppermann, Marc de Smet



Baruch Kuppermann

Debate: early intervention with corticosteroids in DME? Yes/No

Early Intervention with Corticosteroids in DME: Conclusions

- Steroid implant therapy should be considered as an early option therapy for DME
 - Pseudophakic eyes ¹
 - Suboptimal response after 3 anti-VEGF injections regardless of phakic status ²
 - Vitrectomized eyes ³
 - Eyes with extensive exudates ⁴
 - Chronic DME ²
 - Patients with recent MI/stroke ²
 - Patients unable to come into office monthly ²

1. Ozurdex SmPC, March 2015;
2. Schmidt-Erfurth U, et al. *Ophthalmologica* 2017;7:237(4):185-222.
3. Boyer DS, et al. *Retina* 2011; 31: 915-923;
4. Fraser-Bell S, et al. *Ophthalmology* 2016;123(6):1399-401.

17th EURETINA Congress
BARCELONA

ТЕРАПИЯ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

МЕТААНАЛИЗ 2018

Ингибиторы ангиогенеза (32 исследования – 6842 глаза):

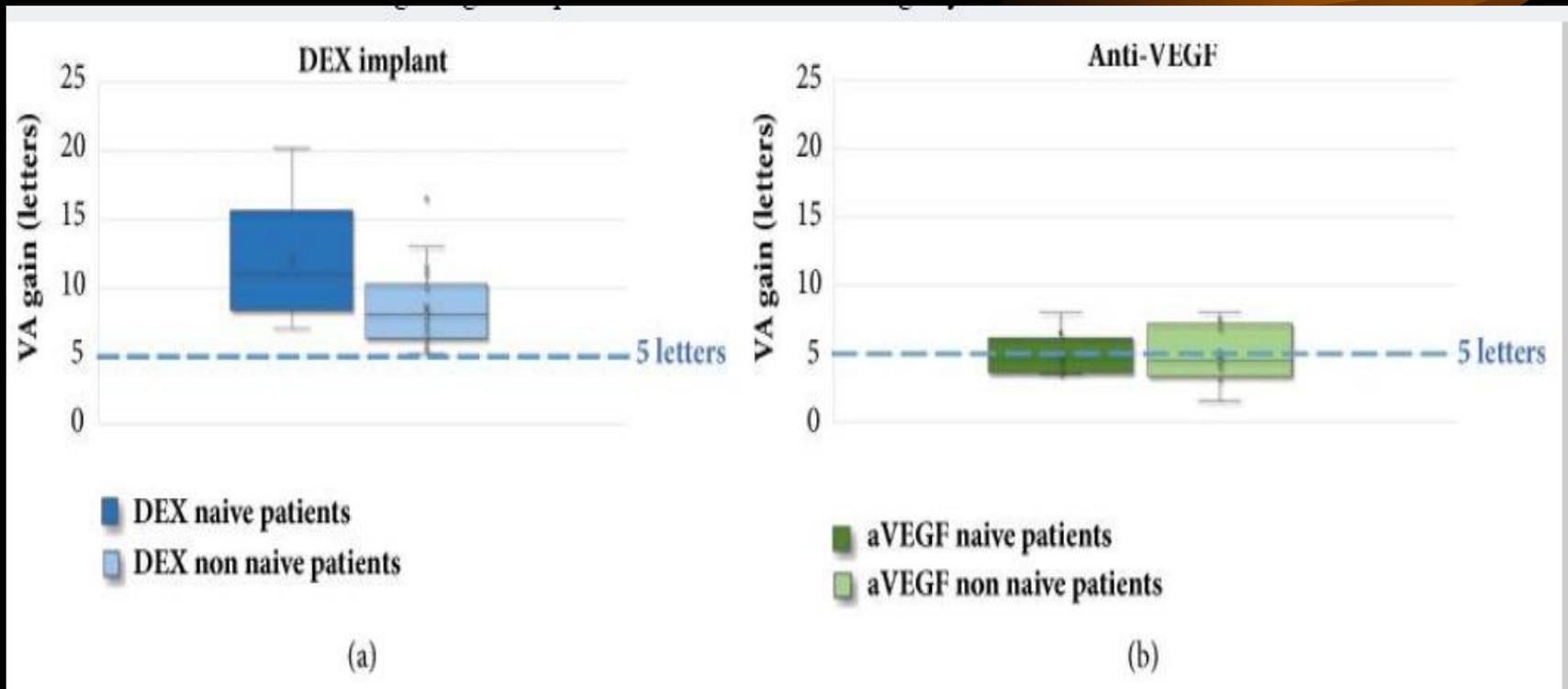
- средняя продолжительность наблюдения – 15.6 мес.
- среднее количество инъекций – 5.8
- среднее увеличение МКОЗ – + 4.7

Имплантат дексаметазона (31 исследование – 1703 глаза):

- средняя продолжительность наблюдения – 10.3 мес.
- среднее количество инъекций – 1.6
- среднее увеличение МКОЗ – + 9.6

ТЕРАПИЯ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

МЕТААНАЛИЗ 2018



НЕПРОЛИФЕРАТИВНАЯ РЕТИНОПАТИЯ С МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ толщиной менее 350 микрон

- стандартное офтальмологическое обследование
- дополнительно - оптическая когерентная томография (ОКТ), периметрия - макулярный тест, флюоресцентная ангиография (ФАГ)**
- фокальная и/или по типу «решетки» лазеркоагуляция сетчатки
- повторный осмотр через 2-3 месяца с обязательным ОКТ-контролем

**** ФАГ не является обязательной процедурой!!!**

НЕПРОЛИФЕРАТИВНАЯ РЕТИНОПАТИЯ С МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ толщиной более 350 микрон

- стандартное офтальмологическое обследование
- дополнительно - ОКТ, периметрия, ФАГ по необходимости
- ингибиторов ангиогенеза (ИВВИА) или интравитреальное введение кортикостероидов* (ИВВКС)
- фокальная (и/или по типу «решетки» лазеркоагуляция сетчатки через 4 недели после ИВВКС и через 2 недели после ИВВИА при ОКТ-контроле
- повторный осмотр через 3-4 месяца с обязательным ОКТ-контролем
- * контроль внутриглазного давления 1 раз в месяц, при повышении – назначение гипотензивной терапии

ПРЕПРОЛИФЕРАТИВНАЯ ИЛИ ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ РЕТИНОПАТИЯ С МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ толщиной менее 350 микрон

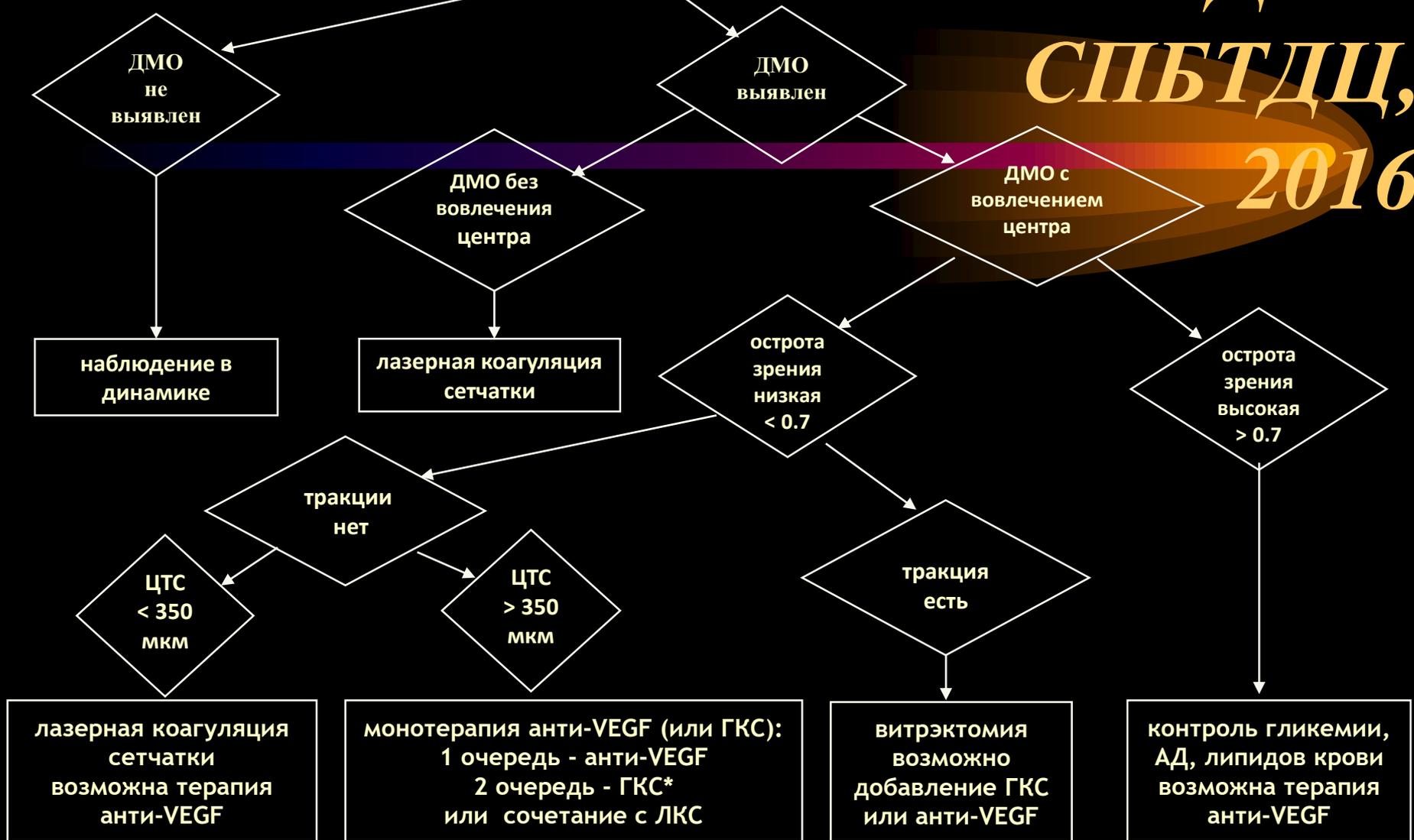
- стандартное офтальмологическое обследование
- дополнительно - ОКТ, ФАГ при необходимости
- фокальная и/или по типу «решетки» лазеркоагуляция сетчатки
- ПРЛК – первый сеанс через 3-6 недель после выполнения коагуляции в макулярной зоне, интервал между сеансами 2-3 недели
- повторный осмотр через 3 месяца после завершения ПРЛК, при отсутствии стабилизации дополнительная коагуляция

ПРЕПРОЛИФЕРАТИВНАЯ ИЛИ ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ РЕТИНОПАТИЯ С МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ толщиной более 350 микрон

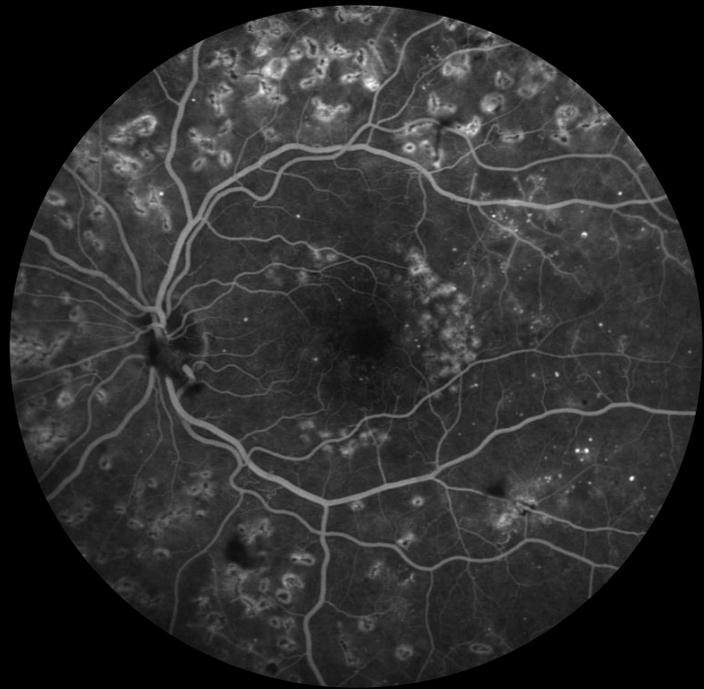
- стандартное офтальмологическое обследование
- дополнительно - ОКТ, ФАГ при необходимости
- ИВВИА или ИВВКС
- фокальная и/или по типу «решетки» лазеркоагуляция сетчатки через 4 недели после ИВВКС и через 2 недели после ИВВИА при ОКТ-контроле
- ПРЛК – первый сеанс через 2 недели после выполнения коагуляции в макулярной зоне (первый сеанс ПРЛК может сочетаться с коагуляцией в макулярной зоне), интервал между сеансами 2-3 недели
- повторный осмотр через 3 месяца после завершения ПРЛК, при отсутствии стабилизации дополнительная коагуляция.

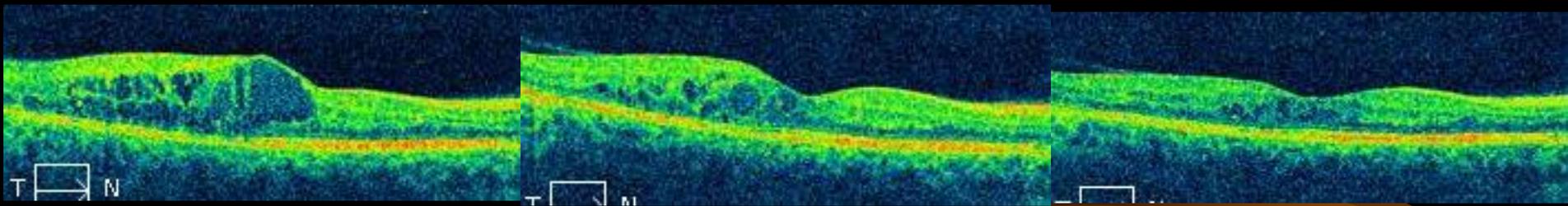
ОЦЕНКА ОБЩЕГО И ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА

ДМО
СПБТДЦ,
2016



* ГКС 1 очередь - у беременных, при предшествующей витрэктомии, при наличии факторов риска развития острых сосудистых нарушений или перенесенные острые нарушения мозгового и/или коронарного кровообращения в течение последних трех месяцев

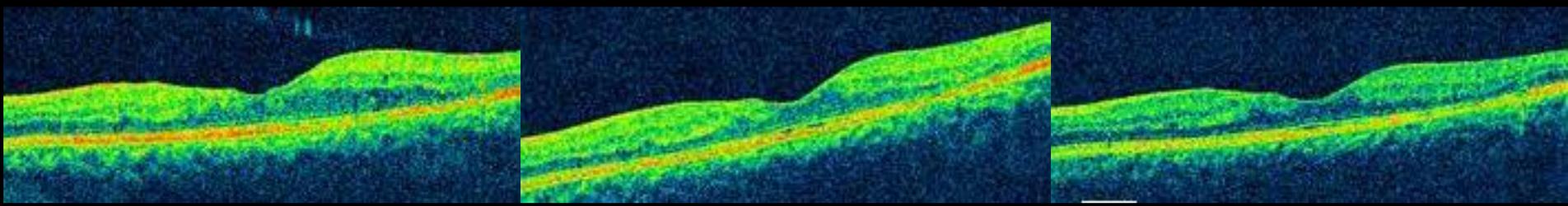




MBBO №1

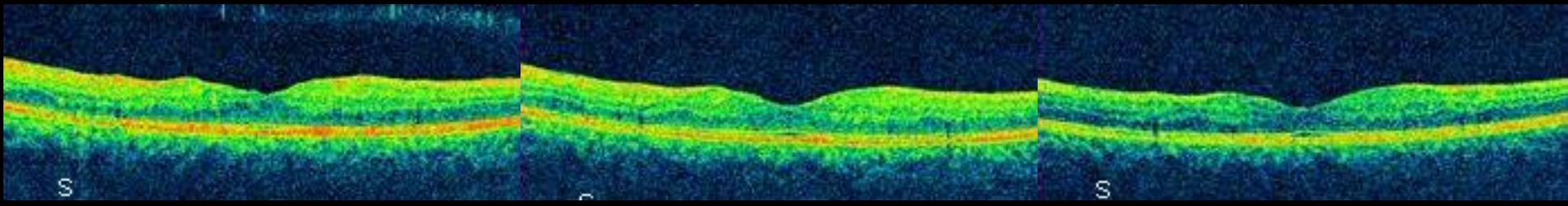
Vis OD = 0,3

Vis OD = 0,8



Vis OS = 0,7

Vis OS = 0,9



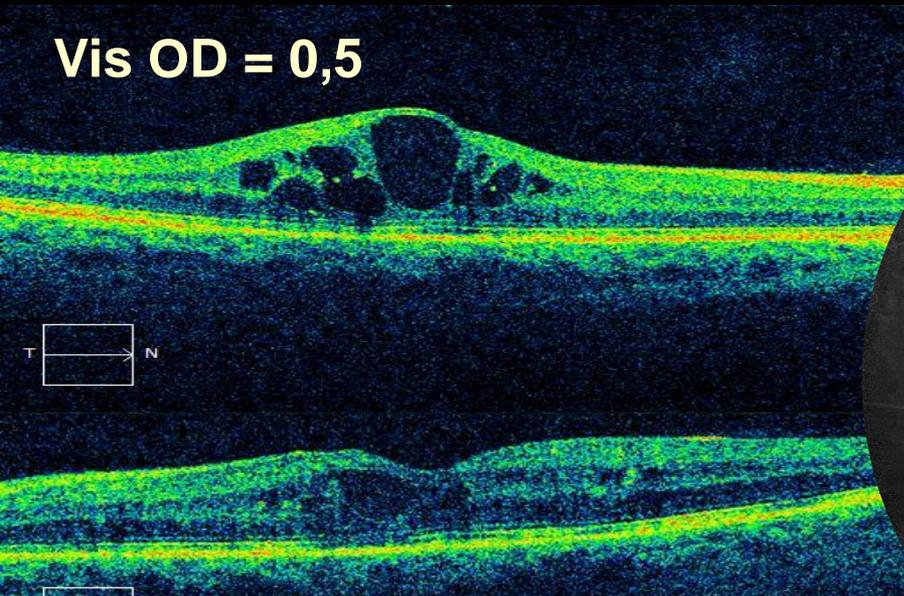
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №1

- Больной К. 1960 г.р.
- СД 2 типа (выявлен в 2014 году) ПССП
- АД – 147/89 мм рт.ст.
- HbA_{1c} – 6,5 %
- Креатинин – 74 мкмоль/л
- Холестерин – 5,8 ммоль/л
- Триглицериды – 1,66 ммоль/л
- ЛПВП – 1,42 ммоль/л
- ЛПНП – 3,36 ммоль/л
- ЛПОНП – 0,76 ммоль/л

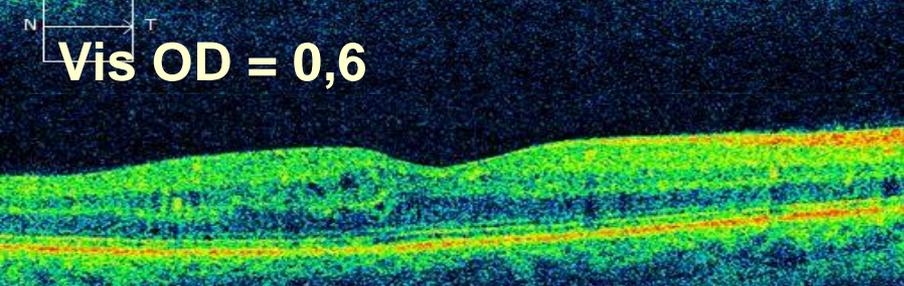
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №1

- Vis OD – 0,5 н/к
- Vis OS – 0,3 н/к
- ВГД OD (p₀) – 17 мм рт.ст.
- ВГД OS (p₀) – 19 мм рт.ст.
- Толщина сетчатки OD – 337-583 микрон
- Толщина сетчатки OS – 415-647 микрон
- OD 2015-2017 – 11 ИВВИА
- OS 2015-2017 – 14 ИВВИА

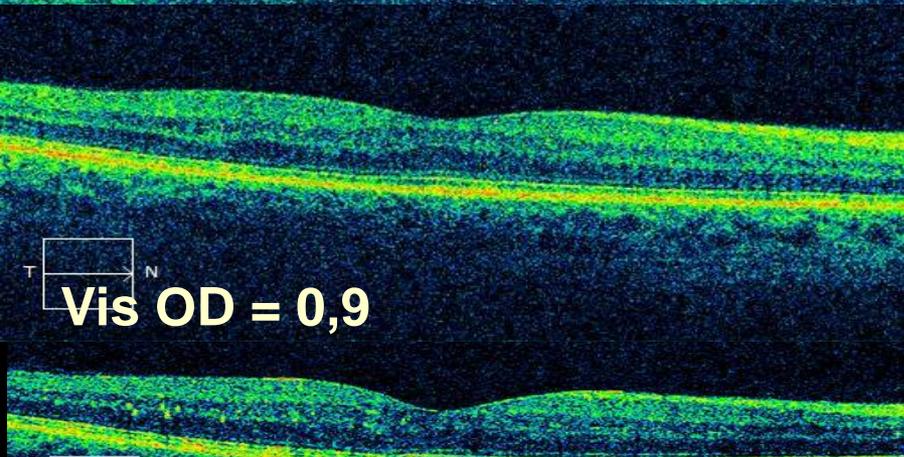
Vis OD = 0,5



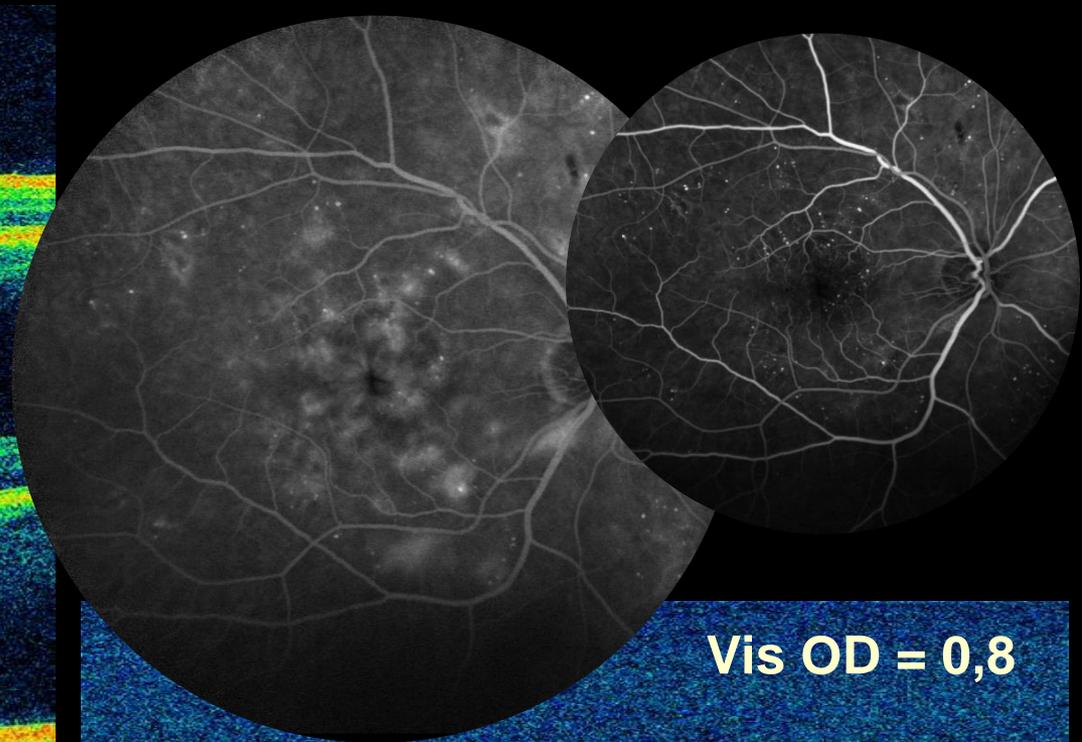
Vis OD = 0,6



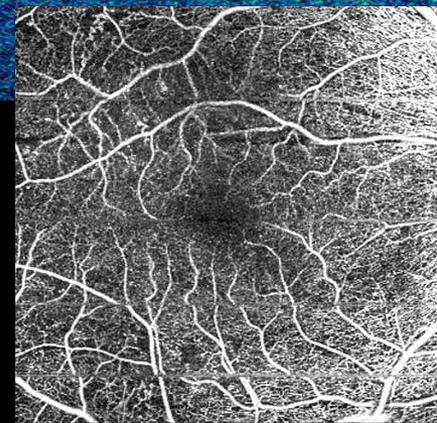
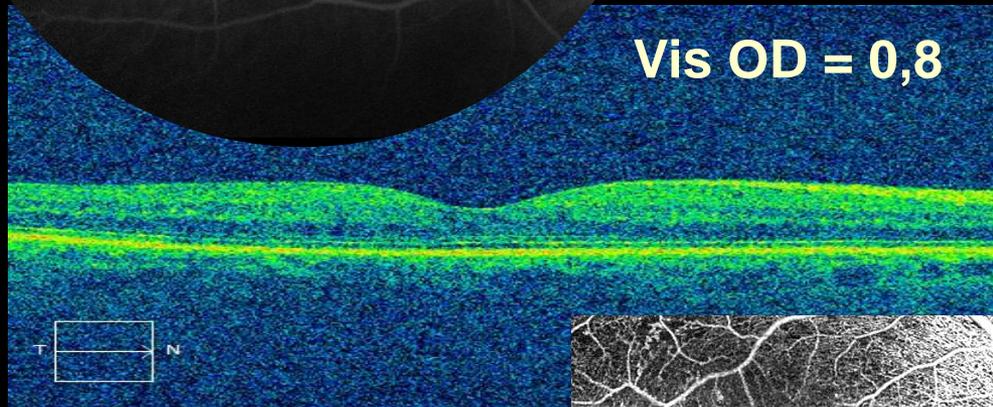
Vis OD = 0,9



ИВВО декабрь 2017, май 2018, октябрь 2018, февраль 2019

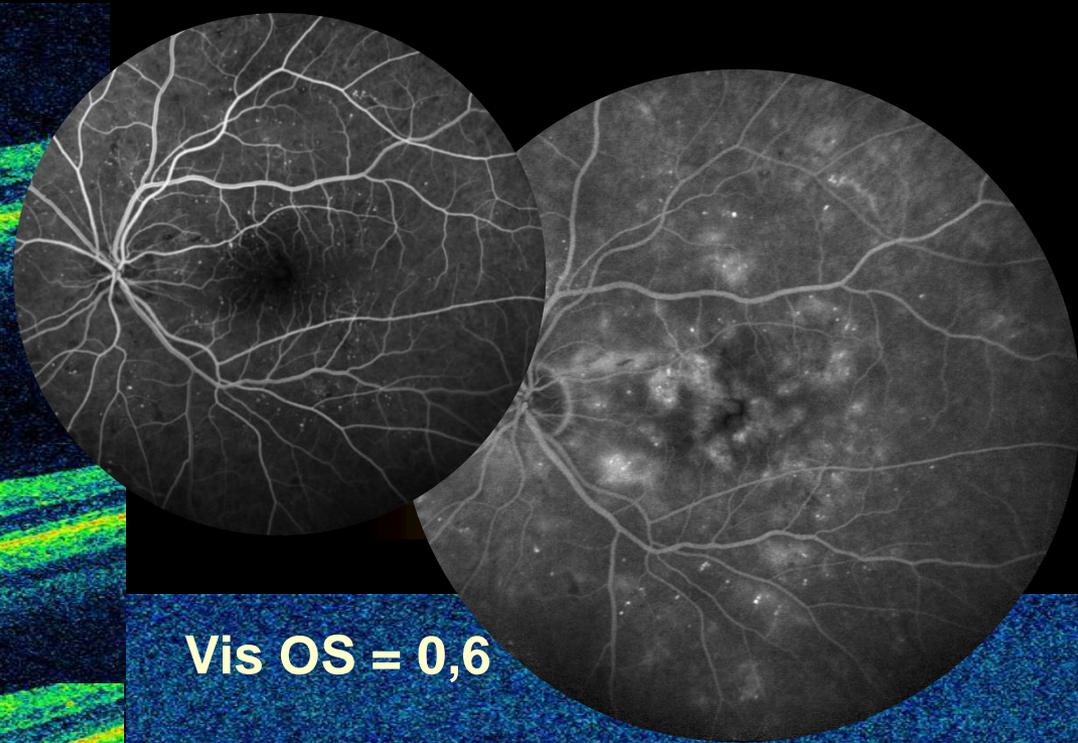
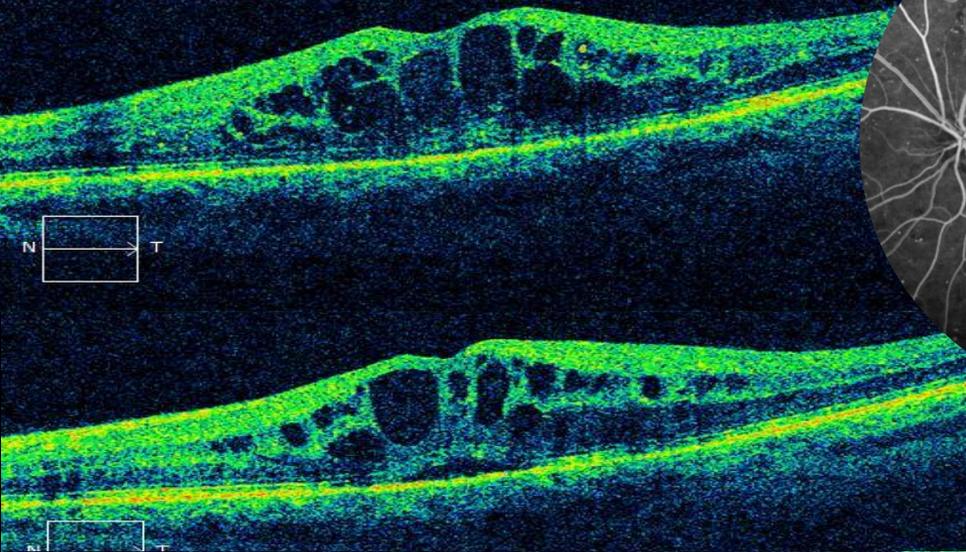


Vis OD = 0,8

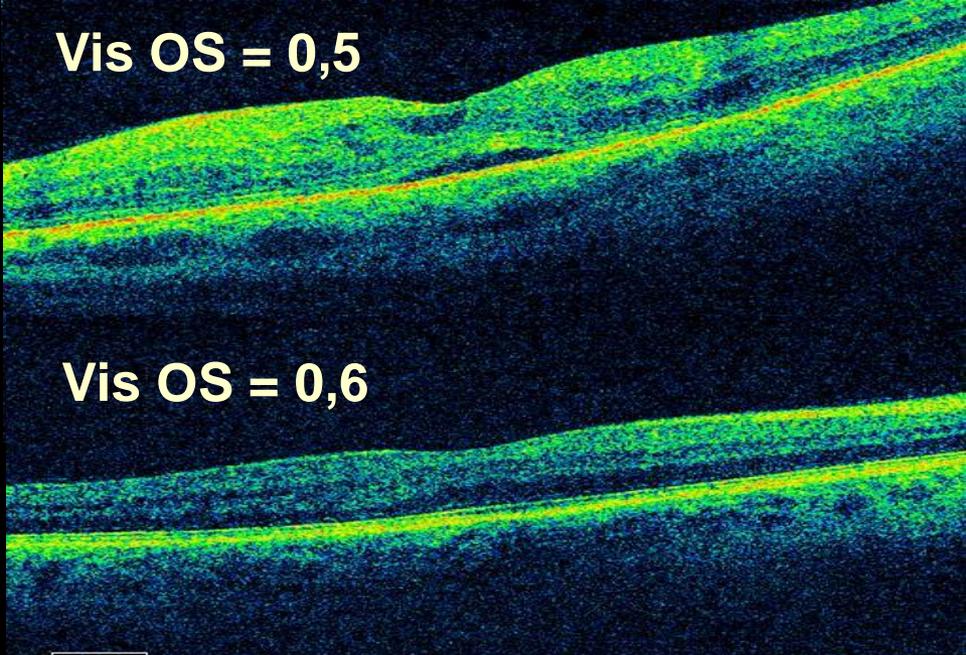


Трусопт 1к x 3р/д

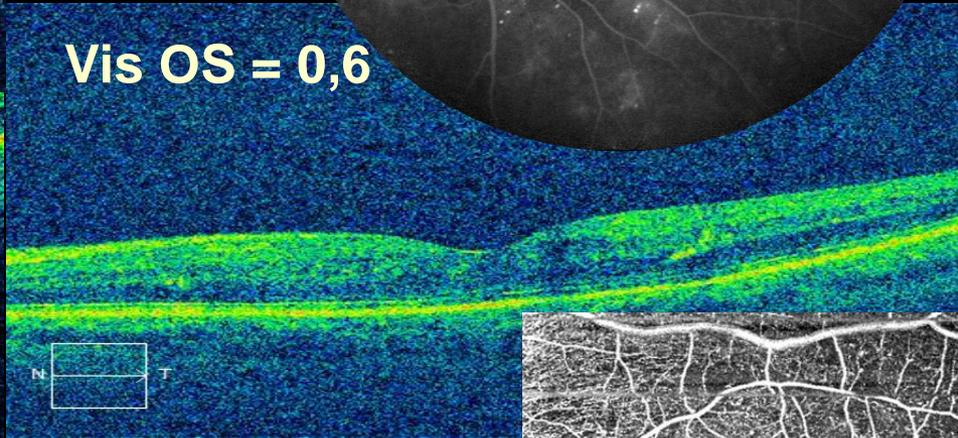
Vis OS = 0,3



Vis OS = 0,5

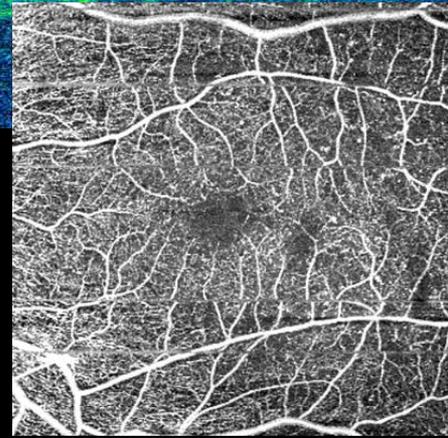


Vis OS = 0,6



Vis OS = 0,6

Трусопт 1к x 3р/д

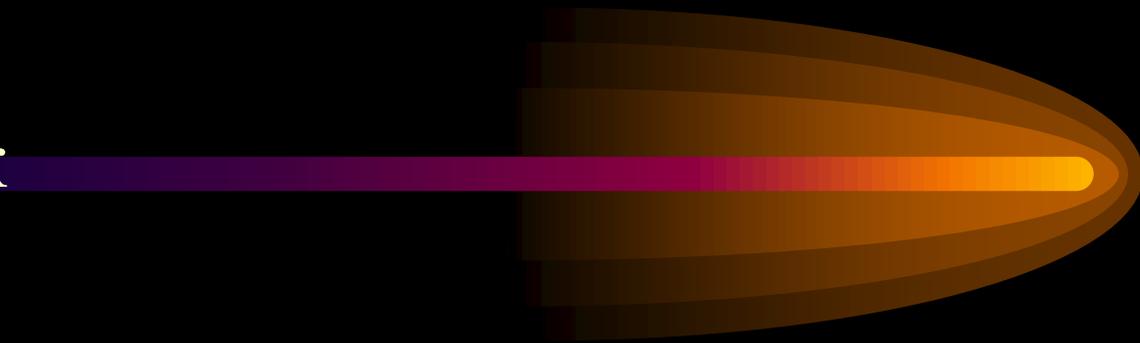


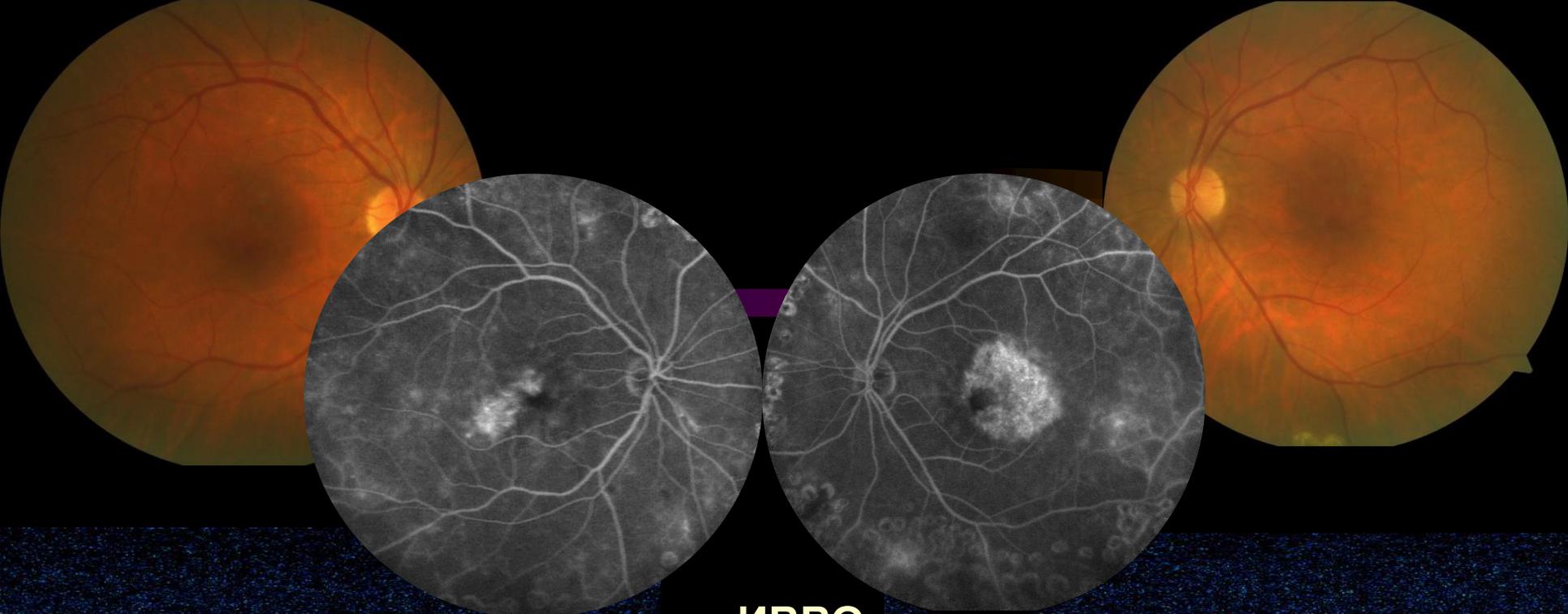
ИВВО декабрь 2017, май 2018, октябрь 2018, февраль 2019

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №2

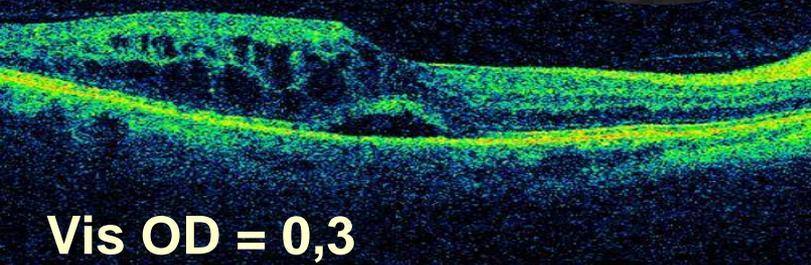
- Больной В. 1954 г.р.
- СД 2 типа (выявлен в 2011 году) ПССП
- ИБС: ИМ 2 месяца назад
- АД – 171/94 мм рт.ст.
- HbA_{1c} – 8,8 %
- Креатинин – 95 мкмоль/л
- Холестерин – 7,3 ммоль/л
- Триглицериды – 2,4 ммоль/л
- ЛПВП – 1,03 ммоль/л
- ЛПНП – 4,13 ммоль/л
- ЛПОНП – 0,89 ммоль/л

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №2

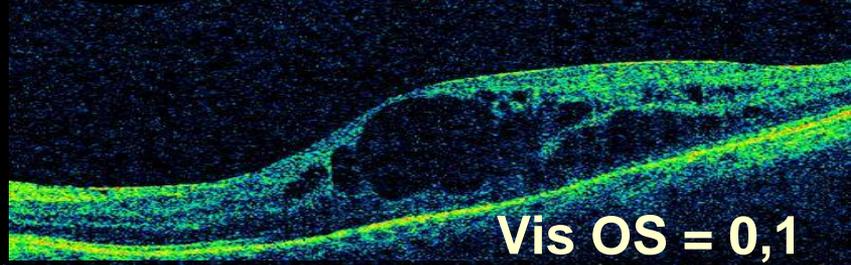
- Vis OD – 0,3 н/к
 - Vis OS – 0,1 н/к
 - ВГД OD – 20 мм рт.ст.
 - ВГД OS – 21 мм рт.ст.
 - Толщина сетчатки OD – 351 микрон
 - Толщина сетчатки OS – 437 микрон
- 



до ИВВО

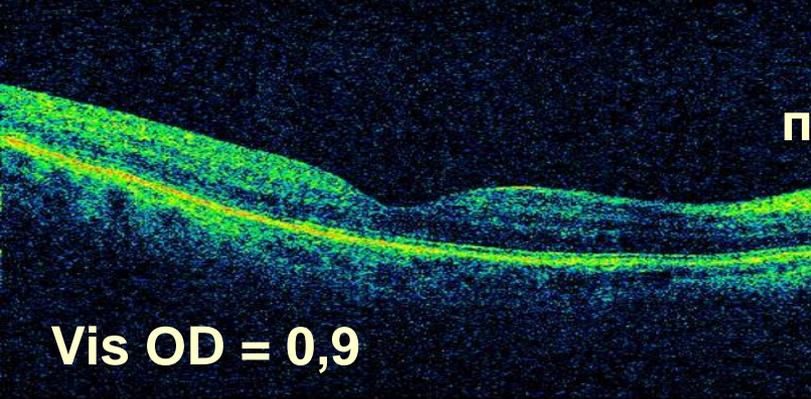


Vis OD = 0,3

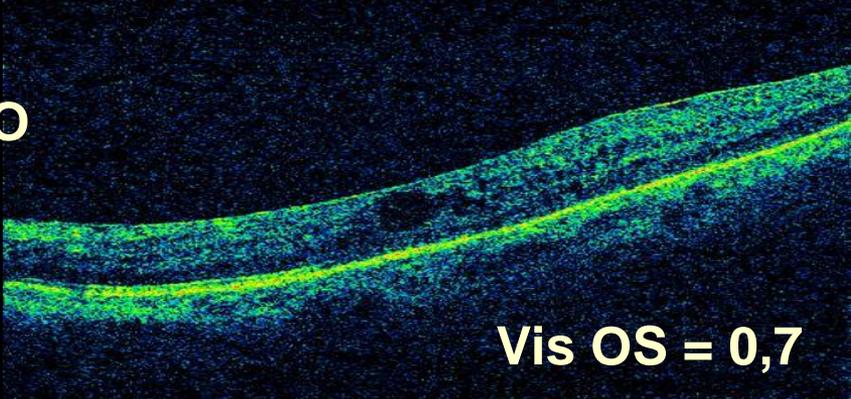


Vis OS = 0,1

после ИВВО



Vis OD = 0,9



Vis OS = 0,7

ВЫВОДЫ

Применение ингибиторов ангиогенеза и кортикостероидов при диабетическом поражении сетчатки бесспорно является патогенетически оправданным

Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза и кортикостероидов может применяться в виде монотерапии, а может сочетаться с лазерной коагуляцией сетчатки или витреальной хирургией

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ (EURETINA) – 2017

Применение анти-VEGF препаратов в качестве монотерапии пациентов с макулярным отеком позволяет значительно повысить остроту зрения, а также улучшить течение диабетической ретинопатии

Согласно протоколу Т к концу 1 года афлиберцепт был более эффективен в отношении повышения остроты зрения по сравнению с препаратом ранибизумаб. Несмотря на то, что результаты 2 года демонстрируют сопоставимую эффективность, препарату ранибизумаб потребовалось более длительное время для достижения сопоставимого с препаратом афлиберцепт эффекта

Афлиберцепт – препарат выбора для терапии пациентов с макулярным отеком с исходной остротой зрения менее 69 букв по шкале ETDRS



Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Ophthalmologica. 2017 Apr 20. doi: 10.1159/000458539. [Epub ahead of print]

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ (EURETINA) – 2017

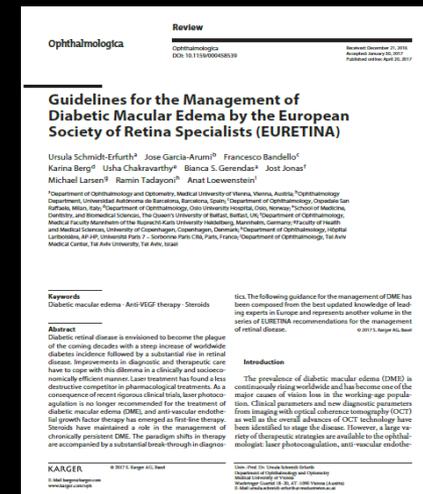
Кортикостероиды – важная группа препаратов для лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком. Целесообразно подключать терапию стероидами при отеках резистентных к анти-VEGF терапии.

В качестве первой очереди кортикостероиды могут использоваться для лечения пациентов с кардио-васкулярными изменениями в анамнезе.

В первую очередь нужно использовать дексаметазон.

Флуоцинолон может быть полезен при хронических отеках, не отвечающих ни на какое лечение.

Триамцинолон необходимо использовать в последнюю очередь из-за высокого риска повышения внутриглазного давления и прогрессирования катаракты.



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ (EURETINA) – 2017

Лечение диабетического макулярного отека значительно продвинулось с появлением интравитреальной анти-VEGF терапии и дексаметазоновых имплантов, которые отодвинули хирургические вмешательства на второй план. Показанием к PPV могут служить наличие передне-задних тракций.

Тангенциальные тракции за счет эпиретинальной и задней гиалоидной мембраны могут учитываться только тогда, когда нет ответа на анти-VEGF терапию и имплант дексаметазона. Не консенсуса по поводу преимуществ PPV в тех случаях когда тракция отсутствует.

PPV улучшает BCVA и оправдана в тех случаях, когда нет ответа на интравитреальную терапию. Необходимо помнить, что анатомический результат будет лучше, чем функциональный.



Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Ophthalmologica. 2017 Apr 20. doi: 10.1159/000458539. [Epub ahead of print]

Safety of 6000 intravitreal dexamethasone implants

Bindu Rajesh,¹ Javier Zarranz-Ventura,² Adrian T Fung,^{3,4} Catharina Busch,⁵ Niroj Kumar Sahoo,⁶ Patricio J Rodriguez-Valdes⁷ Valentina Sarao, Sanjay Kumar Mishra,⁹ A Osman Saatci,¹⁰ Patricia Udaondo Mirete,¹¹ Giuseppe Querques,¹² Michel Eid Farah,¹³ Paolo Lanzetta,¹⁴ J Fernando Arevalo,¹⁵ Laurent Kodjikian,^{16,17} Jay Chhablani,⁶ for International Ozurdex Study Group

- 25 центров
- 6015 инъекций «Озурдекса»
- 1441 пациентов
- 2736 глаз
- период наблюдения - 2012-2017 годы

Safety of 6000 intravitreal dexamethasone implants

КРИТЕРИИ

- не менее 6 месяцев после последнего введения имплантата дексаметазона
- две группы пациентов: наивные пациенты и пациенты, которые ранее могли получать антиангиогенную терапию
- фактический статус
- динамика внутриглазного давления
- динамика остроты зрения
- особенности терапии побочных эффектов
- кратность и количество введения имплантата дексаметазона

Safety of 6000 intravitreal dexamethasone implants

ВСЕГО ГЛАЗ – 2736

- наивные – 1555

- ранее получавших ангиогенную терапию – 1181

ВСЕГО ИНЪЕКЦИЙ – 6015

- окклюзии вен сетчатки – 1861

- диабетический макулярный отек – 3104

- увеиты – 381

- прочие – 305

Safety of 6000 intravitreal dexamethasone implants

повышение ВГД более 25 мм.Нг

Наивные пациенты – 1555

Повышение внутриглазного давления – 24,8%

- гипотензивная терапия – 91,16%
- хирургическое лечение – 3,1%

Ранее получавших ангиогенную терапию – 1181

Повышение внутриглазного давления – 25,7%

- гипотензивная терапия – 91,4%
- хирургическое лечение – 4,3%

Safety of 6000 intravitreal dexamethasone implants

ФАКТОРЫ РИСКА ПОВЫШЕНИЯ ВГД

- МОЛОДЫЕ ПАЦИЕНТЫ
- МУЖСКОЙ ПОЛ
- САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА
- ГЛАУКОМА , ТРЕБУЮЩАЯ ПРИЕМА 2-3 ПРЕПАРАТОВ
- УВЕИТЫ

Safety of 6000 intravitreal dexamethasone implants

ПОВЫШЕНИЕ ВГД ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДМО

Повышение внутриглазного давления – 20,0%

- без лечения – 15,4%

- гипотензивная терапия – 81,0%

- хирургическое лечение – 3,8%

ВНУТРИГЛАЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ И КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Table 1. Summary of ocular side effects reported in major randomized clinical trials of intravitreal steroid therapy for diabetic macular oedema.

Clinical trial	Steroid agent	Dose	Duration	Intraocular pressure rise	Cataract	Endophthalmitis	
TDMO	Triamcinolone Kenacort 40	4 mg	2 years	Method for recording IOP rise varied across trials 68% (>5 mmHg from baseline)	Incisional glaucoma surgery 5.9%	Cataract surgery 54%	1 case reported
TDMO extension	Triamcinolone Kenacort 40	4 mg	5 years	79% (>5 mmHg from baseline)	9.0%	71%	Nil additional
DRCRnet Protocol B	Triamcinolone Trivaris	1 and 4 mg	3 years	18% 33% (>10 mmHg from baseline)	0% 5%	46% 86%	Nil Nil
DRCRnet Protocol I	Triamcinolone Trivaris	4 mg	2 years	42% (>10 mmHg from baseline)	1%	55%	Nil
Retisert for DMO	Fluocinolone Retisert	0.59 mg	4 years	61% (IOP > 30 mmHg)	33.8%	91%	Nil
FAME	Fluocinolone Iluvien	0.2 µg per day	3 years	38.2% (IOP lowering medication)	4.8%	80%	Nil
PLACID	Dexamethasone Ozurdex	0.7 mg	1 year	15.2% (>10 mmHg from baseline)	0%	3.2%	Nil
MEAD	Dexamethasone Ozurdex	0.35 and 0.7 mg	3 years	24.8% 27.7% (>10 mmHg from baseline)	0.3% 0.6%	52.3% 59.2%	Nil 1 case reported
BEVORDEX	Dexamethasone Ozurdex	0.7 mg	1 year	46% (>5 mmHg from baseline)	0%	6.5%	Nil 1 case of syphilitic chorioretinitis

Note that there are inherent limitations to comparing complications across trials, particularly different entry requirements, baseline characteristics, duration of trials, methods for recording IOP rise and threshold for considering incisional glaucoma surgery. IOP, intraocular pressure.

Dexamethasone implant in the management of diabetic macular edema from clinician's perspective

This article was published in the following Dove Press journal:
Clinical Ophthalmology

Mojca Urbančič¹
Ivana Gardašević Topčić²

Abstract: The aim of this article is to provide an overview of characteristics and principles of use of dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema (DME). The condensed

- Озурдекс продемонстрировал эффективность в лечении ДМО, резистентного к антиангиогенной терапии, у пациентов после проведенной витрэктомии.

- Озурдекс можно рассматривать как лечение первой линии на артефакичных глазах, у пациентов, которым не подходит терапия ингибиторами ангиогенеза, беременных женщин и маломобильных пациентов.

- максимальный эффект после имплантации наблюдается через 2 месяца

- интервалы введения обычно меньше 6 месяцев (количество необходимых повторных инъекций со временем уменьшается)

- алгоритмы лечения должны быть персонализированы

ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

- ПЕРВОЕ ПОСТИНЪЕКЦИОННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ СЛЕДУЕТ ПРОВОДИТЬ ЧЕРЕЗ 6-8 НЕДЕЛЬ ПОСЛЕ КАЖДОЙ ИНЪЕКЦИИ, А ВТОРОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ НА 16 НЕДЕЛЕ
- ЕСЛИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ СОХРАНЯЕТСЯ БОЛЕЕ 4 МЕСЯЦЕВ, ПАЦИЕНТА МОЖНО КОНТРОЛИРОВАТЬ КАЖДЫЕ 4-8 НЕДЕЛЬ
- ПРИ РЕЦИДИВЕ ОТЕКА НА 16 НЕДЕЛЕ, НО СТАБИЛЬНОЙ МКОЗ, ПАЦИЕНТ МОЖЕТ ПОЛУЧИТЬ СЛЕДУЮЩУЮ ИНЪЕКЦИЮ ИЛИ ИНЪЕКЦИЯ МОЖЕТ БЫТЬ ОТЛОЖЕНА ЕЩЕ НА 4 НЕДЕЛИ ПОД КОНТРОЛЕМ СИТУАЦИИ
- ЕСЛИ ЕСТЬ РЕЦИДИВ ОТЕКА И СНИЖЕНИЕ МКОЗ ПАЦИЕНТ ДОЛЖЕН ПОЛУЧИТЬ СЛЕДУЮЩУЮ ИНЪЕКЦИЮ
- ЕСЛИ НАБЛЮДАЕТСЯ ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ НАРАСТАНИЕ ОТЕКА И СНИЖЕНИЕ МКОЗ, НЕОБХОДИМО СОКРАЩЕНИЕ ИНТЕРВАЛА МЕЖДУ ПОСТИНЪЕКЦИОННЫМИ ПРОВЕРКАМИ И, ВОЗМОЖНО, СОКРАЩЕНИЕ ИНТЕРВАЛА МЕЖДУ ПОВТОРНЫМИ ИНЪЕКЦИЯМИ

СТЕРОИДНАЯ ОФТАЛЬМОГИПЕРТЕНЗИЯ

- на глазах с повышенным внутриглазным давлением после интравитреального введения кортикостероидов наблюдается более стойкий регресс диабетического макулярного отека

- Данная информация предоставлена в качестве информационной поддержки врачам.
- Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ САРЛ» Российская Федерация, 109004, г. Москва, ул. Станиславского, д. 21, стр. 2, помещение №I. по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный), по факсу: 8-800-250-98-26, по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com
- Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.
- Озурдекс ЛП-001913, Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд, Ирландия.
- Адрес: ООО «Аллерган СНГ САРЛ»: Российская Федерация, 109004, г. Москва, ул. Станиславского, дом 21, строение 2, Тел.: +7(495)9740353 www.allergan.ru

A grid of 40 fundus photographs, arranged in 4 rows and 10 columns. The top three rows are filled with 30 individual images, each showing a different view of the retina with various vascular patterns and lesions. The fourth row is partially obscured by a large, bold, yellow text overlay that reads "СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ". The text is centered horizontally and spans across the width of the grid. The background of the entire image is black, making the colorful fundus images and the yellow text stand out.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

**Санкт-Петербургский
территориальный
диабетологический центр**

194354, Санкт-Петербург

ул. Сикейроса д.10 Д

(812) 655-39-43

(812) 607-44-28

e-mail: shadrichev_dr@mail.ru

www.10glazsikeyrosa.ru