



Коморбидный фон пациентов, применявших кортикостероиды интравитреально

Е.Н. Хомякова, к.м.н., И.А. Лоскутов, д.м.н., проф., Д.А. Аслан

Адрес для переписки: Елена Николаевна Хомякова, veritas.elena@gmail.com

Для цитирования: Хомякова Е.Н., Лоскутов И.А., Аслан Д.А. Коморбидный фон пациентов, применявших кортикостероиды интравитреально // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 37. С. 12–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-37-12-15

Цель – проанализировать кратность эндовитреального введения депонированных стероидов, офтальмогипертензии и ее коррекции у пациентов с макулярным отеком на фоне окклюзии вен сетчатки.

Материал и методы. Интравитреально выполнено 187 инъекций Озурдекса 80 мужчинам и 73 женщинам в возрасте 53,5 (39–69) года: однократно – 119 пациентам (119 глаз), два раза и более – 34 пациентам (34 глаза). Неишемический тип окклюзии вен сетчатки (ОВС) диагностирован у 83% пациентов, ишемический тип – у 17% пациентов. Уровень внутриглазного давления исследовали до интравитреальных инъекций (ИВИ), на следующий день и через месяц после введения препарата. При выявлении офтальмогипертензии использовали местные ингибиторы карбоангидразы в монорежиме или комбинации с бета-блокаторами.

Результаты. Офтальмогипертензия диагностирована у 39 пациентов. У 90% из них транзиторное повышение офтальмотонуса возникло после первой инъекции, у 10% – после второй. К концу срока наблюдения у 106 пациентов увеличилась площадь хориоидальной ишемии, 30% пациентов была проведена лазеркоагуляция сетчатки в панретинальном объеме. Прямой зависимости развития офтальмогипертензии с ишемическим типом ОВС не выявлено. На медикаментозную коррекцию ответили все пациенты. Факоэмульсификация катаракты после первой ИВИ проведена в 5%, а после второй инъекции – в 11% случаев.

Заключение. При сравнении полученных средних значений офтальмотонуса наблюдалась тенденция к повышению показателей внутриглазного давления ($p < 0,01$). В 69,3% случаев диагностировано увеличение площади хориоидальной ишемии, однако корреляции между офтальмогипертензией и ишемическим типом ОВС не установлено. Отрицательная корреляция $r = -0,9041$ свидетельствует об отсутствии связи между количеством инъекций и внутриглазным давлением.

Ключевые слова: макулярный отек, офтальмогипертензия, интравитреальные инъекции, интравитреальный биодеградируемый имплантат дексаметазона, окклюзия вен сетчатки

Введение

Заболевания сетчатки и поражения зрительного нерва с большей долей вероятности возникают при патологии сосудистого генеза (60%) [1]. Считается, что окклюзии вен сетчатки (ОВС) зани-

мают второе место среди приобретенных сосудистых заболеваний глаз [2] и приводят к стойкой утрате зрительных функций и потере профессиональной пригодности у лиц трудоспособного возраста [3].



Анализ частоты встречаемости данной патологии на 1000 человек показал, что окклюзия центральной вены сетчатки диагностируется у 0,8 пациента, окклюзия ветви центральной вены сетчатки – у 4,42 человека [4, 5]. Предположительно у 18,5% пациентов в течение семи лет от момента поражения вен сетчатки одного глаза обнаруживается аналогичное поражение сосудов на парном глазу [6].

Очевидно, зависимость локализации процесса и развитие системы коллатеральных сосудов напрямую связаны с тяжестью вероятных осложнений, таких как рецидивирующие интравитреальные геморрагии и макулярный отек, тракционная отслойка сетчатки, вторичная неоваскулярная глаукома.

По данным литературы, макулярный отек (МО) встречается у 60–100% пациентов с ОВС [7] и является ведущей причиной снижения остроты зрения.

Оценка вероятности перехода ишемической формы ОВС в ишемическую позволила определить прямую временную и процентную зависимость – 9,4 и 12,5% в течение шести и 18 месяцев соответственно [8], что подтверждает мнение исследователей о необходимости длительного наблюдения за пациентами.

Лечение ОВС сводится к двум основным задачам – определению факторов риска и их компенсации смежными специалистами, борьбе с острым периодом и глазными осложнениями [9].

Место терапии первой линии МО вследствие ОВС занимают интравитреальные лекарственные препараты (ингибиторы ангиогенеза, кортикостероиды), на фоне применения которых могут возникать осложнения (эндофтальмит, катаракта, отслойка сетчатки, кровоизлияние, офтальмогипертензия). Особый интерес представляет сохраняющаяся гипертензия при использовании Озурдекса, способствующего поддержанию фармакологически значимых концентраций в течение более длительного периода. Механизм развития гипертензии связывают с увеличением резистентности оттока внутриглазной жидкости, изменением микроструктуры трабекулярной сети, ослаблением активности протеаз, а также фагоцитозом эндотелиальных клеток трабекулярной сети [10, 11]. Важно установить связь между развитием офтальмогипертензии, возможным эффектом многократных введений и особенностями клинических проявлений ОВС.

Цель работы – проанализировать кратность эндо-витреального введения депонированных стероидов, офтальмогипертензии и ее коррекции у пациентов с МО на фоне ОВС.

Материал и методы

Одноцентровое ретроспективное исследование проведено в офтальмологическом отделении Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского. В исследование включено 153 пациента (153 глаза) с МО вследствие ОВС.

В наблюдаемой группе введение имплантата дексаметазона 0,7 мг (Озурдекс, Allergan Abbve Div., Ирландия) проведено 187 раз, однократно – 119 (77,7%) пациентам (119 глаз), два раза и более – 34 (22,3%) пациентам (34 глаза), из них 8 (5,2%) пациентов (8 глаз) получили более трех инъекций. Введение повторных инъекций осуществляли при рецидиве МО, сопровождающемся снижением остроты зрения, но не ранее шести месяцев после предыдущей инъекции.

В исследовании участвовали 80 (52,2%) мужчин и 73 (47,8%) женщины. Средний возраст составил 53,5 (39–69) года. Неишемический тип ОВС диагностирован у 83% пациентов (127 глаз), ишемический – у 17% пациентов (26 глаз). Всем пациентам проведен полный комплекс необходимого офтальмологического исследования, включавший визометрию с максимальной коррекцией, биомикроскопию, тонометрию с помощью тонометра Маклакова, грузом массой 10 г. Уровень внутриглазного давления (ВГД) исследовали до инъекции на обоих глазах, на следующий день после инъекции и через месяц после введения препарата. При выявлении офтальмогипертензии подбирали гипотензивный режим, а контроль ВГД проводили ежемесячно. В остальных случаях повторное исследование ВГД проводили 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 на 3 мм рт. ст. и более превосходило ВГД на парном глазу, без изменений в диске зрительного нерва и поле зрения. Офтальмогипертензия корректировалась медикаментозным подбором местных ингибиторов карбоангидразы в монорежиме или комбинации с бета-блокаторами по стандартной схеме. Оценку состояния макулярной зоны сетчатки и определение зон ишемии выполняли на аппарате DRI OCT Triton (SweptSource OCT +Ангио-OCT) (TOPCON). Обработку результатов клинического исследования проводили методом непараметрической статистики. Рассчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал (25/75-й процентиль) для характеристики рассеяния в выборке. Парные исследования группы пациентов выполняли после проверки на статистически значимые различия ($p < 0,05$) с помощью теста Краскела – Уоллиса. При обработке данных применяли пакет StatPlus for Mac OS10.0.

Результаты и обсуждение

Толщина центральной зоны сетчатки перед началом лечения составила ± 553 (347/964) мкм, средняя максимально корригированная острота зрения по таблице Головина – Сивцева не превышала трех строчек, а минимальные зрительные функции оценивались в 0,07.

Поскольку речь шла о гипертензии, важно было оценить потенциальное влияние кратности интравитреальных инъекций Озурдекса на колебания внутриглазного давления (ВГД) после введения ле-



карственного препарата (рис. 1–4). Сравнение полученных средних значений офтальмотонуса выявило тенденцию к повышению показателей ($p < 0,01$).

Анализ статистических данных показал, что у 37% пациентов наблюдаемой группы диагностирована

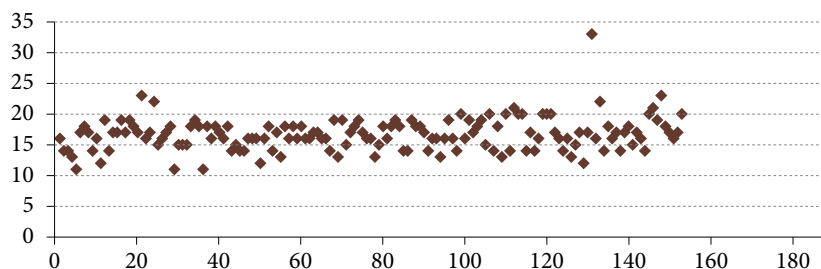


Рис. 1. ВГД до 1-й инъекции, мм рт. ст. (среднее значение ВГД до лечения – 16 мм рт. ст.)

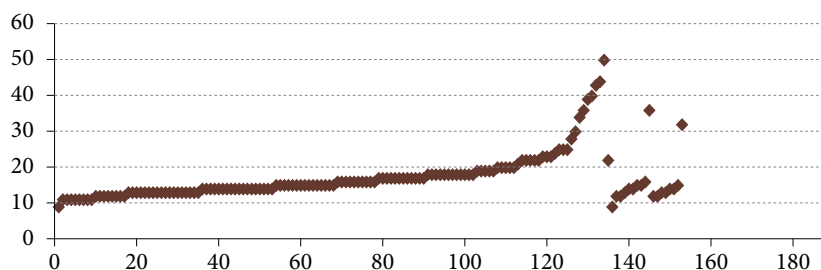


Рис. 2. ВГД через месяц после 1-й инъекции (среднее значение ВГД – 17,1 мм рт. ст. ($p < 0,01$) по сравнению со значением до лечения)

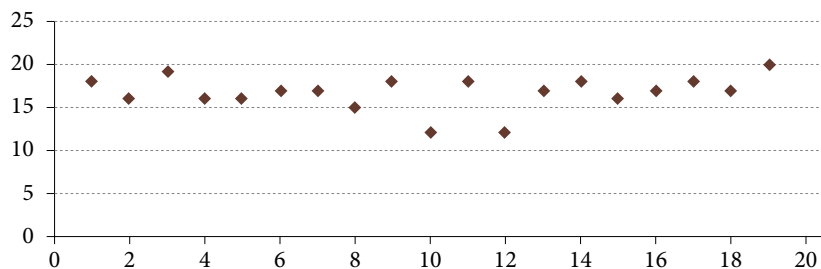


Рис. 3. ВГД до 2-й инъекции (среднее значение ВГД – 16,6 мм рт. ст.)

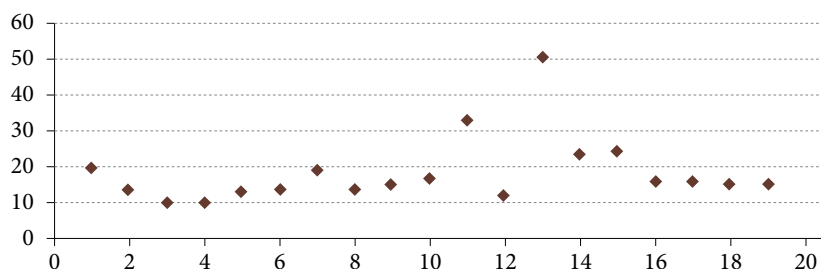


Рис. 4. ВГД через месяц после 2-й инъекции (среднее значение ВГД – 18,6 мм рт. ст. ($p < 0,01$) по сравнению со значением до 2-й инъекции)

окклюзия центральной вены сетчатки, в 63% – окклюзия ветви центральной вены сетчатки. Площадь хориоидальной ишемии в 51% случаев (78 глаз) не достигала пяти диаметров диска зрительного нерва (ДДЗН), у 32% (49 глаз) не превысила 5–9 ДДЗН, у 17% (26 глаз) превысила 10 ДДЗН. Нельзя не отметить, что к концу срока наблюдения в большинстве случаев (69,3%) выявлено увеличение площади хориоидальной ишемии, но не более 4 ДДЗН. 30% пациентов (47 глаз) проведена лазеркоагуляция сетчатки в панретинальном объеме. Прямой зависимости между развитием офтальмогипертензии и ишемическим типом ОВС не выявлено.

Попарное сравнение всех пациентов показало, что количество случаев с декомпенсацией ВГД не превысило 25,5% (39 пациентов). У 90% из них транзиторное повышение офтальмотонуса возникло после первой инъекции, у 10% – после второй.

На медикаментозную коррекцию ответили все пациенты. Из них 89,8% применяли монотерапию. Комбинированная терапия потребовалась 10,2% пациентов после первой инъекции. После второй инъекции 82,1% пациентов находились на монотерапии, 17,9% применяли комбинированные лекарственные средства.

Следует отметить, что во всех случаях пациентам с гипертензией и ранее проведенной лазерной коагуляцией сетчатки не потребовалась комбинированная медикаментозная коррекция офтальмотонуса.

8% пациентов (13 глаз) страдали первичной глаукомой: начальная стадия зарегистрирована на восьми глазах, развитая – на пяти. На 12 глазах к концу исследования применялась комбинированная гипотензивная терапия.

Катаракта, будучи одним из серьезных побочных эффектов глюкокортикоидов на факических глазах, приводит к значительному снижению зрительных функций и повышению офтальмотонуса. В данном исследовании катаракта диагностирована в 65% случаев, при этом факоэмульсификация катаракты после первой интравитреальной инъекции проведена в 5% случаев, после второй – в 11% случаев.

Анализ статистических данных показал, что увеличение количества интравитреальных инъекций обратно пропорционально количеству пациентов с вновь выявленной офтальмогипертензией – $r = -0,9041$.

Заключение

При сравнении полученных средних значений офтальмотонуса выявлена тенденция к повышению показателей ВГД ($p < 0,01$).

В 69,3% случаев диагностировано увеличение площади хориоидальной ишемии, однако корреляции между офтальмогипертензией и ишемическим типом ОВС не установлено.

Транзиторное повышение ВГД поддавалось медикаментозной коррекции и в течение 3–11 месяцев у 50% больных компенсировалось самостоятельно.

Отрицательная корреляция $r = -0,9041$ указывала на отсутствие связи между количеством инъекций и офтальмогипертензией. ●



Литература

1. Cigati S., Wang J.J., Rochtchina E. et al. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountain Eye Study // Arch. Ophthalmol. 2006. Vol. 124. № 5. P. 726–732.
2. Злобин И.В., Жукова С.И., Шуко А.Г., Юрьева Т.Н. Комплексная оценка ишемического повреждения сетчатки при окклюзии ретинальных вен // Вестник офтальмологии. 2019. Т. 135. № 2. С. 62–69.
3. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С. Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). СПб.: Эко-вектор, 2010.
4. Мошетова Л.К., Ушарова С.А., Симонова С.В., Туркина К.И. Современные представления об особенностях эпидемиологии окклюзии ретинальных вен // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2021. Т. 21. № 2. С. 86–89.
5. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Meuer S.M. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 2000. Vol. 98. P. 133–141.
6. Танковский В.Э. Тромбозы вен сетчатки. М.: Воениздат, 2000.
7. Тульцева С.Н., Нечипоренко П.А., Титаренко А.И. Использование интравитреального имплантата «Озурдекс» в терапии постокклюзионного макулярного отека // Офтальмологические ведомости. 2014. Т. 7. № 3. С. 5–16.
8. Hayreh S.S. Central vein occlusion. CRVO Lecture, 2010 // www.medicine.uiowa.edu/eye/CRVO.
9. Browning D.J. Retinal vein occlusions: evidence-based management. Springer, 2012. P. 265–275.
10. Cahill M.T., Kaiser P., Sears J.E. et al. The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular edema secondary to branch retinal vein occlusion // Br. J. Ophthalmol. 2003. Vol. 87. № 11. P. 1329–1332.
11. Остроумова О.Д., Шух Е.В., Реброва Е.В. и др. Лекарственно-индуцированная глаукома // Вестник офтальмологии. 2020. Т. 136. № 2. С. 107–116.

Comorbid Background of Patients Who Used Corticosteroids Intravitreally

Ye.N. Khomyakova, PhD, L.A. Loskutov, PhD, Prof., D.A. Aslan

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Contact person: Yelena N. Khomyakova, veritas.elena@gmail.com

Purpose. Analysis of the frequency of endovitreous administration of deposited steroids, ophthalmic hypertension and its correction in a cohort of patients with macular edema on the background of retinal vein occlusion.

Material and methods. 187 Ozurdex injections were performed intravitreally, men – 80, women – 73 at the age of 53.5 (39/69) years. One time to 119 patients (119 eyes), two or more 34 patients (34 eyes). Non-ischemic type of RVO was diagnosed in 83% of patients, ischemic type in 17% of patients. The IOP level was investigated before IVI, the next day, and 1 month after drug administration. In cases of detection of ophthalmic hypertension, local carbonic anhydrase inhibitors were used as mono- or in combination with beta-blockers.

Results. Ophthalmic hypertension was diagnosed in 39 patients; in 90% of them, a transient increase in ophthalmotonus occurred after the first injection, in 10% – after the second injection. By the end of the follow-up period, the area of choroidal ischemia increased in 106 patients, 30% of patients underwent panretinal lasercoagulation. There was no direct relationship between the development of ophthalmic hypertension and the ischemic type of RVO. All patients responded to drug correction. Phacoemulsification of cataracts (faco) after the first IVI was performed in 5%, and after the second injection in 11% of cases.

Conclusion. Comparison of the obtained mean values of ophthalmotonus of all patients revealed a tendency for the intraocular pressure to increase ($p < 0.01$). In 69.3% of cases, an increase in the area of choroidal ischemia was diagnosed, however, there was no correlation between ophthalmic hypertension and ischemic type of RVO. This negative correlation $r = -0.9041$ demonstrates the absence of a relationship between the number of injections and intraocular pressure.

Key words: macular edema, ophthalmic hypertension, intravitreal injections, dexamethasone intravitreal biodegradable implant, retinal vein occlusion