

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДИФFUЗНОГО ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИЕЙ ТРИАМЦИНОЛОНА АЦЕТОНИДА И ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИЕЙ**

**Р. Э. Бабаева, М. И. Керимов**

Национальный Офтальмологический Центр им. акад. З.Алиевой, Баку

*Наведені результати спостереження 99 хворих (99 очей) з діабетичним макулярним набряком, які одержували лікування в Національному офтальмологічному центрі ім. акад. З.Алієвої в 2007–2008 рр.*

*Хворі були розподілені на три групи в залежності від методу лікування.*

*I група — 34 хворих (34 ока) одержували тільки інтравітреальну ін'єкцію 4 мг триамцинолона ацетоніду (кеналога); II група — 31 хворий (31 око), яким через 2–3 тижня ін'єкції 4 мг кеналога проводили лазеркоагуляцію макули; III група — 34 хворих (34 ока) одержували тільки лазеркоагуляцію макули.*

*Найбільш значні та стійкі результати у вигляді зменшення макулярного набряку через 1 рік після початку лікування спостерігались в групі з комбінованою терапією (товщина центральної зони макули в I, II та III групах дорівнювала відповідно:  $532,47 \pm 108,5$ ;  $375,58 \pm 125,0$ ; та  $(443,76 \pm 139,1)$  мм.*

*Гострота зору в одиницях Log MAR на цей термін була відповідно:  $1,06 \pm 0,086$ ;  $0,83 \pm 0,074$  та  $1,05 \pm 0,043$  ( $p = 0,041$ ).*

*Процент хворих з поліпшенням зору після комбінованої терапії становив 67,7%, в той час як після ін'єкції кеналога — 29,4%, а після лазерного лікування — 8,8%.*

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, макулярный отек, лазеркоагуляция, триамцинолона ацетонид

**Ключові слова:** діабетична ретинопатія, макулярний набряк, лазеркоагуляція, триамцинолона ацетонід

**Введение.** Диабетический макулярный отек продолжает оставаться ведущей причиной снижения зрения у больных сахарным диабетом [3, 7]. По данным ETDRS, лазеркоагуляция при диабетическом макулярном отеке позволяет стабилизировать зрительные функции только в 50 % случаев [5]. Начиная с 2001 г., в литературе появились сообщения об успешных результатах применения различных препаратов — триамцинолона (Кеналог), бевацизумаа (Авастин) и ранибизумаа (Луцентис) в лечении макулярных отеков диабетического происхождения [1, 4, 8, 13, 15]. Главным недостатком лечения интравитреальными инъекциями является временный характер терапевтического эффекта. По данным различных источников, эффект от интравитреального введения триамцинолона длится от трех до шести месяцев [9]. Повторные инъекции позволяют восстановить терапевтический эффект, однако с повторными инъекциями повышается риск осложнений. Кроме того, по данным некоторых авторов, эффект от повторных инъекций ниже, чем при первом введении препарата из-за токсического воздействия стероидных препаратов на клетки фоторецепторного слоя и пигментный эпителий сетчатки [16].

В последнее время появилось несколько работ, посвященных изучению применения лазеркоагуляции после интравитреального введения триамци-

нолона ацетонида у больных с макулярным отеком [2, 10, 12]. По мнению авторов, проведение лазеркоагуляции после интравитреального введения триамцинолона позволяет получить более стойкий терапевтический эффект.

**Целью** настоящей работы является изучение результатов комбинированной терапии диффузного диабетического макулярного отека интравитреальной инъекцией триамцинолона ацетонида и лазеркоагуляцией.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Работа выполнена на базе Национального Центра Офтальмологии им. акад. З.Алиевой в 2007–2008 гг. Под наблюдением находились 99 больных (99 глаз) с диффузным макулярным отеком на фоне сахарного диабета II типа. Больные были разделены на три группы согласно задачам исследования:

В первую группу вошли 34 глаза (34 больных), которым была проведена первичная интравитреальная инъекция триамцинолона ацетонида.

Во вторую группу вошли 31 глаз (31 больной) с комбинированным лечением (интравитреальная инъекция триамцинолона и лазеркоагуляция).

В третью группу вошли 34 глаза (34 больных), которым было проведено классическое лечение — лазеркоагуляция сетчатки.

Характеристика больных по возрасту, полу и длительности сахарного диабета (СД) приведена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика больных по группам

Показатели	I группа (n=34)	II группа (n=31)	III группа (n=34)
Возраст: (M±SD)	57,24±8,84	54,55±5,89	57,56±7,01
Пол: м/ж	17 / 17	11 / 20	23 / 11
Длительность СД	12,76±5,17	12,55±4,49	13,50±4,20

Интравитреальная инъекция 4 мг триамцинолона ацетонида (Kenalog, Bristol Squibb-Meyer, Krka) выполнена в условиях операционной без предварительного парацентеза. Парацентез передней камеры проводился в случаях отсутствия светоощущения после введения препарата. После инъекции назначались антибиотики фторхинолонового ряда (Ciloxan или Floxal) в течение 1 недели. В группе с комбинированным лечением лазеркоагуляция проводилась через 2–3 недели после инъекции согласно общепринятой методике на лазерном приборе EyeLite 532, (Alcon, США, Nd:YAG лазер с 532 нм длиной волны) (Writing comm., 2007). Толщина макулярной области определялась на аппарате Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, США) по протоколу Fast Macular Thickness Map.

Острота зрения больных определялась по десятичной системе, однако для возможного проведения статистически достоверных сравнений, результаты переводились в показатели LogMAR (минимальный угол разрешения) согласно последним рекомендациям. [6, 11, 17]. Систематизация полученных данных и статистический анализ проводились с помощью программы SPSS (SPSS for Windows, version 13.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Как видно из табл. 2, в первой и второй группах наблюдается значительное уменьшение толщины центральной макулы после интравитреального введения триамцинолона ацетонида. Так, через две недели в первой группе толщина центральной части макулы уменьшилась с 568,00±134,2 до (302,24±87,1) μm, а во второй с 596,19±105,1 до (283,81±52,5) μm. В обеих группах положительный терапевтический эффект сохранялся и спустя 1 и 3 месяца после начала лечения. В третьей группе, где было проведено только лазерное лечение, заметного изменения в толщине макулы через 1 месяц после начала лечения не наблюдалось, однако этот показатель начал снижаться с третьего месяца.

Таблица 2

Динамика толщины макулярной области (СМТ) (M±SD, μm)

Время наблюдения	I группа (ТА)	II группа (ТА+лазер)	III группа (лазер)
До лечения	568,00±134,2	596,19±105,1	540,74±115,9
Через 2 нед.	302,24±87,1	283,81±52,5	531,76±124,3
Через 1 мес.	305,47±97,2	296,94±56,9	528,53±114,8
Через 3 мес.	330,24±90,4	310,29±48,4	464,53±141,7
Через 6 мес.	363,12±87,1	326,03±68,4	448,03±145,5
Через 9 мес.	393,79±85,3	342,97±79,7	434,91±139,2
Через 1 год	532,47±108,5	375,58±125,0	443,76±139,1

В то же время, в первой и второй группах с третьего месяца наблюдалась тенденция к росту толщины макулы по данным ОКТ — эта тенденция была особенно заметна в первой группе, где проводилась только интравитреальная инъекция. Через 1 год после лечения в первой группе средняя толщина макулы — (532,47±108,5) μm почти приблизилась к исходному уровню и стала самым высоким показателем среди остальных групп. Во второй группе с комбинированным лечением наблюдался более умеренный рост макулярного отека и самый низкий результат среди групп через 1 год — (375,58±125,0) μm. В третьей группе не наблюдалось начального уменьшения средней толщины макулы, как в предыдущих группах, однако отмечалось ее умеренное снижение, начиная с третьего месяца и второй низкий результат — через 1 год (443,76±139,1) μm.

Как было сказано выше, для обеспечения достоверности сравнения средних показателей, данные десятичной системы остроты зрения были переведены в данные LogMAR (табл.3). Из таблицы видно, что острота зрения по группам до лечения статистически не отличалась (0,98±0,071; 1,00±0,064; 0,94±0,051 — I, II и III группы, соответственно, p=0,761). Через 1 месяц острота зрения достоверно улучшилась в I и II группах, а в III группе снизилась (0,72±0,069; 0,74±0,058; 1,01±0,056 — в группах соответственно, p=0,002).

Таблица 3

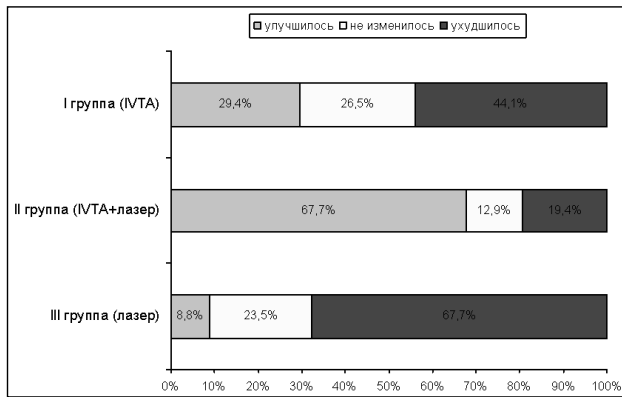
Динамика остроты зрения в различных группах наблюдения

Острота зрения (LogMAR)	I группа (n=34)	II группа (n=31)	III группа (n=34)	p (между группами)
До лечения	0,98±0,071	1,00±0,064	0,94±0,051	0,761
Через 1 мес	0,72±0,069	0,74±0,058	1,01±0,056	0,002
Через 3 мес.	0,73±0,069	0,66±0,059	1,03±0,048	0,000
Через 6 мес.	0,79±0,071	0,67±0,061	1,03±0,047	0,000
Через 9 мес.	0,92±0,076	0,75±0,067	1,03±0,044	0,012
Через 1 год	1,06±0,086	0,83±0,074	1,05±0,043	0,041

Дальнейшие наблюдения показали снижение остроты зрения в I группе и повышение до исходного состояния через 1 год (1,06±0,086). Во второй группе с комбинированным лечением острота зрения начала снижаться с 9-го месяца, но более медленными темпами, и через 1 год после начала лечения составила (0,83±0,074). В третьей группе характер изменения средней остроты зрения отличался от первых двух групп. С начала лечения наблюдалось повышение, а в дальнейшем — стабилизация остроты зрения (через 1 год, 1,05±0,043). Разница между группами через 1 год была статистически достоверной (p=0,041).

Из данных, представленных на рис.1, видно, что наибольшее число глаз с улучшением зрения (67,7 %, 21 глаз) было во второй группе с комби-

нированным интравитреальным и лазерным лечением. В группе с интравитреальным введением триамцинолона этот показатель был равен 29,4 % (10 глаз), а в лазерной группе еще меньше (8,8 %, 3 глаза).



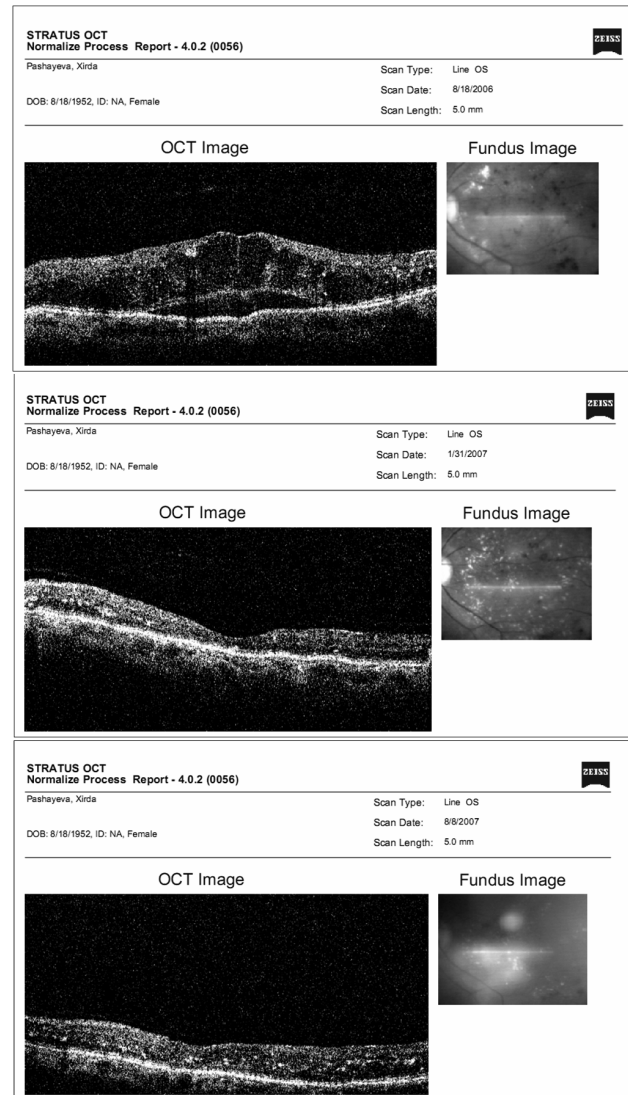
**Рис. 1. Относительные показатели по результатам лечения в разных группах**

Осложнений, связанных с проведением интравитреальной инъекции, не наблюдалось ни в одной из первых двух групп. Наиболее частым нежелательным эффектом интравитреальной инъекции триамцинолона являлось повышение внутриглазного давления. Так, через 1 месяц после введения триамцинолона средний показатель внутриглазного давления повысился с  $(14,58 \pm 3,88)$  мм.рт.ст. до  $(18,25 \pm 7,15)$  мм.рт.ст., а во второй группе с  $(14,45 \pm 3,18)$  мм рт.ст. до  $(16,41 \pm 4,82)$  мм рт.ст. В третьей группе он почти не изменился  $(14,58 \pm 3,64)$  и  $14,92 \pm 3,13$ , соответственно). В целом гипотензивная терапия понадобилась 6 больным (17,6 %) в первой группе и 5 (16,1 %) больным во второй группе, а на одном глазу в первой группе была произведена трабекулэктомия.

На рис. 2 представлен клинический пример успешного лечения диффузного диабетического отека макулы интравитреальным введением триамцинолона и лазерной коагуляцией.

**Обсуждение.** Применение интравитреальной инъекции триамцинолона ацетонида для лечения диффузного диабетического макулярного отека, принятое вначале офтальмологическим обществом с энтузиазмом, не смогло заменить лазеркоагуляцию как стандартный и общепринятый метод лечения макулярного отека. Причинами скептического отношения многих клиницистов к интравитреальной инъекции триамцинолона стали временный положительный эффект и повышение риска осложнений с каждой повторной инъекцией [9]. Некоторые авторы, учитывая вышеизложенное, предложили комбинировать эти два метода для лечения диабетического макулярного отека [2,10,12]. Предполагалось, что лазеркоагуляция на фоне интравитреального лечения будет менее

травматичной для сетчатки из-за противовоспалительного действия интравитреального введения триамцинолона и, следовательно, результат лечения будет более аккуратным и стойким, так как на фоне уменьшенного отека сетчатки очаги будут более точными, деликатными, с меньшим рубцеванием ткани сетчатки.



**Рис. 2. Б-я П. Х., 54 г., после инъекции триамцинолона толщина макулы уменьшилась с 603  $\mu$ m до 178  $\mu$ m, проведена лазеркоагуляция, через 1 год толщина макулы 260  $\mu$ m. Острота зрения до лечения — 0,1, через 1 год — 0,2.**

Действительно, наши наблюдения показали, что наиболее высокие результаты как по средней остроте зрения ( $0,21 \pm 0,03$ ), так и по относительному количеству больных с улучшением зрения (21 глаз, 67,7 %) через 1 год после лечения наблюдаются в группе с комбинированным методом лечения. В группе с интравитреальной инъекцией триамцинолона положительный функциональный эффект сохранялся только до шести месяцев, после чего острота зрения снижалась до исходного уровня.

А при проведении только одной лазеркоагуляции средняя острота зрения первоначально несколько снижалась, а потом стабилизировалась, что можно объяснить отсутствием преходящего эффекта триамцинолона.

**Заключение.** Комбинированный метод лечения интравитреальной инъекцией триамцинолона ацетонида и лазеркоагуляцией при диффузном диабетическом отеке позволяет получать более стойкие и высокие функциональные результаты по сравнению с лазеркоагуляцией или интравитреальной инъекцией триамцинолона.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arevalo J. E., Fromow-Guerra J., Quiroz-Mercado H. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007; 114: 743–50.
2. Aydin E., Demir H. D., Yardim H., Erkorkmaz U. Efficacy of intravitreal triamcinolone after or concomitant with laser photocoagulation in nonproliferative diabetic retinopathy with macular edema. *European Journal of Ophthalmology*, 2009; 19: 630–635.
3. Bhagat N., Grigorian R. A., Tutela A., Zarbin M. A. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv. Ophthalmol.* 2009; 54:1–32.
4. Chun D. W., Heier J. S., Topping T. M. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006; 113:1706–1712.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. *Ophthalmology* 1987; 94:761–774.
6. Holladay J. T. Proper method for calculating average visual acuity. *J. Ref. Surg.* 1997; 13: 388–391.
7. Johnson M. W. Etiology and treatment of macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 2009; 147:11–21.
8. Jonas J.B, Sufker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:425–427.
9. Jonas J.B, Kreissig I, Degenring R.F, Kampeter B. A. Repeated intravitreal injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular oedema. *Br. J. Ophthalmol.* 2005;89;122.
10. Kang S. W., Sa H. — S., Cho H. Y., Kim J. I. Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Arch. Ophthalmol.* 2006;124:653–658.
11. Kniestedt C., Stamper R. L. Visual acuity and its measurement. *Ophthalmol. Clin. N. Am.* 2003; 16: 155– 170.
12. Lam D. S., Chan C. K., Mohamed S. et al. Intravitreal triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema: six-month outcomes. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2162–2167.
13. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002 May;109(5):920–7.
14. Olk RJ. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1986 Jul;93(7):938–50.
15. Shimura M., Nakazawa T., Yasuda K., Shiono T. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 145: 854–61.
16. Yeung C. K., Chan K. P., Chiang S. W. et al. The toxic and stress responses of cultured human retinal pigment epithelium (ARPE19) and human glial cells (SVG) in the presence of triamcinolone. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 5293–300.
17. Yu Fei, Affi A. A. Descriptive statistics in ophthalmic research. *Am. J. Ophthalmol.* 2009; 147: 389–391.

Поступила 11.06.2010

Рецензент канд. мед. наук. Г. В. Левицкая

#### RESULTS OF COMBINED THERAPY OF DIFFUSED DIABETIC MACULAR EDEMA WITH INTRAVITREAL TRIAMCINOLONE ACETONIDE INJECTION AND LASER PHOTOCOAGULATION

Babayeva R. E., Karimov M. I.

Baku, Azerbaijan

Data of treatment of 99 patients (99 eyes) with diabetic macular edema who underwent treatment in Zarifa Aliyeva National Ophthalmology Center in 2007–2008 were analyzed. The patients were divided into 3 groups according to treatment strategy: 1 group — 34 patients (34 eyes) who received only intravitreal injection of 4 mg triamcinolone acetonide, 2 group — 31 patients (31 eyes) who received laser treatment in 2–3 weeks after intravitreal triamcinolone acetonide injection, and 3 group — 34 patients (34 eyes) who received laser photocoagulation only. More marked and durable results as decrease in the macular edema during the period of the follow — up up to 1 year were obtained in combined therapy group (central macular thickness in 1, 2 and 3 groups  $532.47 \pm 108.5 \mu\text{m}$ ,  $375.58 \pm 125.0 \mu\text{m}$  and  $443.76 \pm 139.1 \mu\text{m}$  accordingly). Patients with combined therapy showed better visual acuity results at the end of the 1-year follow-up period ( $1.06 \pm 0.086$ ,  $0.83 \pm 0.074$ ,  $1.05 \pm 0.043$  in LogMAR units, in 1, 2 and 3 groups accordingly,  $p=0.041$ ). Percentage of patients with improvement of vision (67.7 %) was higher than in the group with triamcinolone only (29.4 %) and laser only group (8.8 %).

