

Роль стероидов в терапии макулярного отека у пациентов с ретинальными венозными окклюзиями

М.В. Будзинская¹А.В. Шеланкова¹А.А. Плюхова¹Н.А. Нуриева², А.С. Сорокин³

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

² Национальный центр офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой
ул. Джавадхана, 32/15, Баку, az1144, Азербайджан

³ ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова»
Стремянный пер., 36, Москва, 117997, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2019;16(1):95–101

Цель: провести анализ эффективности применения интравитреальных инъекций anti-VEGF препарата (ранибизумаб) и имплантата для интравитреального введения (ИВВ) дексаметазона в реальной клинической практике. **Пациенты и методы.** В исследование было включено 137 пациентов с макулярным отеком, возникшим вследствие ретинальных венозных окклюзий. Пациенты ретроспективно были разделены на группы. 1-я группа — монотерапия ранибизумабом — 94 человека; 2-я группа — монотерапия с помощью имплантата дексаметазона — 15 человек; 3-я группа — пациенты с введенным имплантатом дексаметазона, но переведенные на инъекции ранибизумаба — 15 человек; 4-я группа — пациенты, получавшие ранибизумаб, но переведенные на введение имплантата дексаметазона — 13 человек. Для лечения макулярного отека применяли anti-VEGF препарат ранибизумаб (Луцентис) 0,05 мл (0,5 мг) производства компании Novartis (Швейцария) или глюкокортикостероид в виде имплантата дексаметазона для интравитреального введения 0,7 мг (Озурдекс) производства компании Allergan Pharmaceutical Ireland (Ирландия). Режим введения препарата — наличие макулярного отека. Специальные методы обследования: флуоресцентная ангиография (ФАГ), оптическая когерентная томография (ОКТ), оптическая когерентная томография ангиография (ОКТ-А). Был проведен анализ динамики остроты зрения (МКОЗ), центральной толщины сетчатки (ЦТС) и внутриглазного давления (ВГД) в зависимости от применяемого препарата с учетом срока лечения или количества инъекций. **Результаты.** В группе 1 выполнено от 1 до 8 ИВВ за 24 месяца, в среднем — 3,77. В группе 2 выполнено от 1 до 4 ИВВ за 24 месяца, в среднем — 1,37. В группе 3 выполнено от 1 до 2 ИВВ Озурдекс и от 1 до 4 ИВВ ранибизумаб за 24 месяца. В группе 4 выполнено от 1 до 4 ИВВ anti-VEGF препарата и от 1 до 4 ИВВ имплантата дексаметазона за 24 месяца наблюдения. Наиболее стабильный эффект показала монотерапия препаратом Озурдекс (12 месяцев), при рецидиве процесса требовались повторные инъекции, проведенные только у 3 из 15 пациентов. **Заключение.** В реальной клинической практике имплантат дексаметазона показал хороший профиль безопасности и высокую эффективность в резорбции макулярного отека при РВО, что соответствует результатам проведенных ранее рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: макулярный отек, ретинальная венозная окклюзия, имплантат дексаметазона, Озурдекс, ранибизумаб

Для цитирования: Будзинская М.В., Шеланкова А.В., Плюхова А.А., Нуриева Н.А., Сорокин А.С. Роль стероидов в терапии макулярного отека у пациентов с ретинальными венозными окклюзиями. *Офтальмология*. 2019;16(1):95–101. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1-95-101>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



The Role of Steroids in the Management of Macular Edema from Retinal Vein Occlusion

M.V. Budzinskaya¹, A.V. Shelankova¹, A.A. Plukhova¹, N.M. Nuriyeva², A.S. Sorokin³

¹Scientific research institute of eye diseases
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

²Akad. Z. Aliyeva National ophthalmology center
Javadkhan str., 32/15, Baku, az1144, Azerbaijan

³Plekhanov Russian University of Economics Moscow University of Finance and Industry "Synergy"
Stremyanny lane. 36, Moscow, 117997, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2019;16(1):95–101

Aim: To analyze the effectiveness of intravitreal injection of an anti-VEGF agent (ranibizumab) and an dexametazon implant for the intravitreal injection, in real clinical life. **Patients and Methods.** 137 patients with MO due to retinal venous occlusion were included in the study. Patients were retrospectively divided into groups: patients who received monotherapy with ranibizumab 94 people; and monotherapy with dexamethasone implant — 15 patients; patients who initially were injected with a dexamethasone implant, but due the study transferred to ranibizumab 15 patients; patients who initially received ranibizumab, but then transferred to the dexamethasone implant -13. For the treatment of macular edema were used an anti-VEGF agent — ranibizumab (Lucentis) 0.05 ml (0.5 mg) manufactured by Novartis (Switzerland) or glucocorticosteroid — dexamethasone implant for intravitreal injection of 0.7 mg (Ozurdex) manufactured by Allergan Pharmaceutical Ireland (Ireland). The injections were administered on a pro re nata basis (the presence of macular edema). Standard ophthalmological examination and fluorescent angiography (PAG), optical coherent tomography (OCT), optical coherence tomography angiography (OCT-A) were used. Visual acuity changes (BCVA), central retinal thickness (CRT) and intraocular pressure (IOP) were analyzed depending on the study group (group 1–4), the duration of treatment and the number of injections. Results: In group 1, from 1 to 8 IVVs were performed in 24 months, an average of 1.37. In group 2, from 1 to 4 intravitreal injections were performed in 24 months, an average of 3.77. In group 3, from 1 to 2 of intravitreal injections Ozurdex and from 1 to 4 intravitreal injections of ranibizumab for 24 months. In group 4, from 1 to 4 intravitreal injections of anti-VEGF drug and from 1 to 4 intravitreal dexamethasone implant were performed in 24 months of follow-up. Monotherapy with the Ozurdex drug (12 months) had the most stable effect, with a relapse of the process, repeated injections were required, conducted only in 3 out of 15 patients. Conclusion: In real clinical practice, the dexamethasone implant showed a good safety profile and high efficacy in the resorption of macular edema in patients with retinal vein occlusion, which corresponds to the clinical trials that was made earlier.

Keywords: macular edema, retinal venous occlusion, Ozurdex, ranibizumab

For citation: Budzinskaya M.V., Shelankova A.V., Plukhova A.A., Nuriyeva N.M., Sorokin A.S. The Role of Steroids in the Management of Macular Edema from Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(1):95–101. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1-95-101>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ретинальные венозные окклюзии (РВО) — распространенное сосудистое заболевание, приводящее к стойкому и выраженному снижению зрительных функций. Причиной выраженного снижения зрительных функций при РВО чаще всего служит макулярный отек (МО). РВО делятся на два основных типа: это окклюзия ветви центральной вены сетчатки (ОВЦВС) и окклюзия центральной вены сетчатки (ОЦВС), причем первая встречается в 2–3 раза чаще, чем ОЦВС. В 2009 году были опубликованы результаты двух мультицентровых рандомизированных исследований по интравитреальному применению анти-VEGF препарата — ранибизумаб («Луцентис») в лечении МО на фоне окклюзии центральной вены сетчатки (CRUISE) и окклюзии ветви центральной вены сетчатки (BRAVO), свидетельствующие о его эффективности [1, 2].

Однако в ряде случаев даже после многократной anti-VEGF терапии происходит рецидив МО, что указывает на существование других факторов, влияющих на его развитие. Установлено, что концентрация VEGF в стек-

ловидном теле при МО вследствие ОВЦВС и ОЦВС повышается лишь в 30 % случаев [3]. У пациентов с МО на фоне РВО в стекловидном теле, кроме повышенного содержания VEGF, было обнаружено повышение уровня IL-6, IL-8, MCP-1, IP-10, IFN-γ. IL-8 хемокин вызывает миграцию лейкоцитов и стимулирует инфильтрацию тканей глаза клетками воспаления. IL-6 — цитокин — приводит к экспрессии VEGF, что, в свою очередь, ведет к повышению проницаемости сосудистой стенки и повреждению клеток эндотелия. Все эти факторы способствуют нарушению гематоретинального барьера и, таким образом, развитию МО [4].

Учитывая роль воспалительных факторов в развитии МО, было предложено применение препарата дексаметазон для резорбции отека. В ходе крупного рандомизированного исследования GENEVA доказана эффективность интравитреального введения (ИВВ) дексаметазона 0,7 мг в составе имплантата «Озурдекс» (Ozurdex) [5].

Несмотря на развитие фармакологии и внедрение в широкую офтальмологическую практику анти-VEGF

терапии, вопрос терапии МО является открытым. Основными проблемами, связанными с анти-VEGF терапией, являются не только резистентность к лечению, но и трудности мониторинга появления МО после резорбции, низкая приверженность к лечению и затягивание сроков выполнения повторных инъекций.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данной работы явилось изучение возможности применения импланта дексаметазона в реальной клинической практике.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование было включено 137 пациентов с макулярным отеком на фоне ретинальной венозной окклюзии. Все пациенты ретроспективно были разделены на следующие группы в зависимости от препарата, использованного для лечения:

- 1) пациенты, получавшие монотерапию ранибизумабом — 94 человека (68,7 %);
- 2) пациенты, получавшие монотерапию в виде импланта дексаметазона — 15 человек (10,9 %);
- 3) пациенты, которым изначально был введен интравитреальный имплантат дексаметазона, но переведенные на лечение ранибизумабом — 15 человек (10,9 %);
- 4) пациенты, изначально получавшие ранибизумаб, но переведенные на лечение с помощью интравитреального имплантата дексаметазона — 13 человек (9,5 %).

Для лечения макулярного отека применяли anti-VEGF препарат — ранибизумаб (Луцентис) 0,05 мл (0,5 мг) производства компании Novartis (Швейцария) или глюкокортикостероид в виде имплантата дексаметазона для интравитреального введения 0,7 мг (Озурдекс) производства компании Allergan Pharmaceutical Ireland (Ирландия). Режим введения препарата — «по потребности» (лат. *Pro re nata*, PRN), что предполагает проведение ежемесячных инъекций с ежемесячным мониторингом. При этом после полной резорбции отека ежемесячный мониторинг продолжают, а введение препарата возобновляют при отрицательной динамике (при появлении интра- или субретинальной жидкости). Анализ амбулаторных карт показал, что при наличии противопоказаний к ИВВ ранибизумаба (повышенная индивидуальная восприимчивость к ранибизумабу или любому компоненту лекарственного средства; наличие факторов риска развития инсульта, наличие в анамнезе инсульта или преходящей ишемии головного мозга, инфаркта в сроки 12 месяцев) препаратом выбора был Озурдекс.

В случае отсутствия положительной динамики (увеличение интра- или субретинальной жидкости или при ухудшении зрительных функций) в течение месяца после выполненной инъекции проводили смену препарата.

Рецидивом макулярного отека считали его появление после полной резорбции и не менее чем через 3 месяца.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие окклюзии центральной вены сетчатки или ее

ветвей, макулярного отека длительностью от 1 до 12 месяцев; максимально корригируемая острота зрения в пределах 0,05–0,5 или с выраженным снижением более чем на 2 строчки за одну неделю за счет нарастания макулярного отека; отсутствие противопоказаний к введению препарату.

Критерии исключения: неспособность соблюдать требования исследования и проходить процедуры исследования; любой тип прогрессирующего, тяжелого или нестабильного заболевания, наличие в анамнезе злокачественных заболеваний любой локализации, наличие ВМД или других заболеваний сетчатки в анамнезе, невозможность получения изображений глазного дна, изображений ОКТ и флуоресцентных ангиограмм должного качества для проведения анализа, наличие некомпенсированной глаукомы, интраокулярные хирургические вмешательства на исследуемом глазу за последние 3 месяца, витреоретинальные операции на исследуемом глазу в анамнезе, любые глазные заболевания, кроме МО, которые могут влиять на зрительные функции и анализ результатов.

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование. Исследования проводили ежемесячно на протяжении 24 месяцев. Специальные методы обследования включали: флуоресцентную ангиографию (ФАГ), оптическую когерентную томографию (ОКТ), оптическую когерентную томографию ангиографию (ОКТ-А).

ФАГ выполняли стандартным методом на фундус-камере FF 450 plus (ФФ 450 плюс) «Карл Цейс» (Германия) с встроенной цифровой камерой и Heidelberg Retinal Angiograph 2 (Германия). В качестве контрастного вещества применяли 10 % раствор флуоресцеина натрия производства фирмы «Новартис» (Швейцария). Исследования проводили до лечения и затем каждые 6 месяцев на протяжении 24 месяцев.

ОКТ выполняли всем пациентам с использованием томографа Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Германия). Мониторинг результатов лечения проводили ежемесячно на протяжении 24 месяцев. Выполняли сканирование по программе определения центрального макулярного объема с 25 сканами, проводили оценку общей центральной толщины сетчатки (ЦТС) в мкм.

Для решения поставленной цели в работе анализировали изменение остроты зрения, центральной толщины сетчатки и внутриглазного давления в зависимости от метода применяемого препарата с учетом срока лечения или количества инъекций (табл. 1). Для выявления зависимостей применяли дисперсионный анализ с повторными измерениями, в основе которого лежит общая линейная модель с повторными измерениями (General Linear Model Repeated Measures). Для каждой зависимой переменной изменения функциональных и морфологических характеристик пациентов проверяли три гипотезы: о влиянии фактора метода лечения, о влиянии фактора времени (количества инъекций или срока лечения)

Таблица 1. Функциональные и морфологические изменения у пациентов с макулярным отеком на фоне ретинальных венозных окклюзий на фоне проводимой терапии**Table 1.** Functional and morphological changes in patients with MO due to retinal venous occlusion during therapy

	1-я группа / 1 group	2-я группа / 2 group	3-я группа / 3 group	4-я группа / 4 group
МКОЗ/BCVA (M ± m*)				
До лечения / Before treatment	0,26 ± 0,02	0,10 ± 0,04	0,18 ± 0,03	0,27 ± 0,10
3 месяца / 3 months	0,47 ± 0,03	0,22 ± 0,10	0,40 ± 0,10	0,42 ± 0,10
6 месяцев / 6 months	0,45 ± 0,03	0,22 ± 0,10	0,30 ± 0,10	0,34 ± 0,10
12 месяцев / 12 months	0,51 ± 0,03	0,26 ± 0,10	0,22 ± 0,04	0,40 ± 0,10
24 месяца / 24 months	0,51 ± 0,03	0,26 ± 0,10	0,24 ± 0,10	0,40 ± 0,10
ЦТС/CTR (мкм, M ± m)				
До лечения / Before treatment	603,30 ± 20,00	713,20 ± 100,10	751,30 ± 50,00	685,40 ± 54,00
3 месяца / 3 months	341,05 ± 10,33	336,20 ± 87,23	485,53 ± 76,13	395,0 ± 51,0
6 месяцев / 6 months	389,0 ± 18,0	292,0 ± 50,0	447,4 ± 53,0	376,23 ± 47,10
12 месяцев / 12 months	291,00 ± 6,21	380,40 ± 119,00	394,13 ± 51,21	340,31 ± 36,00
24 месяца / 24 months	279,0 ± 4,0	369,4 ± 122,0	288,00 ± 22,35	275,40 ± 15,30
ВГД/IOР (мм рт. ст., M ± m)				
До лечения / Before treatment	16,10 ± 0,22	14,00 ± 1,03	17,00 ± 1,00	16,40 ± 1,00
3 месяца / 3 months	16,34 ± 0,20	16,04 ± 1,40	19,00 ± 1,00	17,20 ± 1,00
6 месяцев / 6 months	16,31 ± 0,20	15,00 ± 1,00	17,02 ± 1,00	17,00 ± 1,00
12 месяцев / 12 months	16,14 ± 0,20	15,00 ± 1,00	17,30 ± 0,31	18,00 ± 1,44
24 месяца / 24 months	16,20 ± 0,20	16,00 ± 1,02	17,23 ± 0,30	17,00 ± 1,00

Примечание. * M — среднее; m — стандартное отклонение.

и о наличии взаимодействия между методом лечения и временем. Обработку результатов выполняли в программе IBM SPSS Statistics 24.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе 1 (пациенты с ИВВ anti-VEGF препарата) было выполнено от 1 до 8 введений за 24 месяца, в среднем — 3,77. За первый год наблюдения в среднем было выполнено от 4 до 6 инъекций, за второй год от 2 до 4 инъекций, чаще всего — 3 или 6 интравитреальных введений.

После начала ИВВ anti-VEGF препарата МКОЗ значительно повысилась уже после первой инъекции за счет частичной резорбции макулярного отека. Стабилизация процесса отмечалась через 5 месяцев после начала лечения. Колебания ВГД в среднем не выходили за рамки нормы и не превышали показатели до ИВВ. Повышения ВГД более чем на 5 мм рт. ст. относительно исходного выявлено не было.

В группе 2 (интравитреальное введение имплантата дексаметазона) было выполнено от 1 до 4 введений в течение 24 месяцев, в среднем — 1,37, за первый год наблюдения от 1 до 3 инъекций, за второй год — 1–2 инъекции, чаще всего 2 или 3 инъекции.

При ИВВ имплантата дексаметазона МКОЗ увеличилась ко 2 месяцу наблюдения, чаще всего за счет снижения отека в макулярной зоне и/или резорбции отека диска зрительного нерва (при его наличии). При этом максимальное увеличение МКОЗ и ее стабилизация от-

мечались к 6-му месяцу наблюдения. Колебания ВГД в среднем не выходили за рамки нормы и не превышали показатели до ИВВ более чем на 5 мм рт. ст.

В группе 3 (пациенты, переведенные с ИВВ имплантата дексаметазона на ИВВ anti-VEGF препарата) было выполнено от 1 до 2 интравитреальных введений Озурдекса и от 1 до 4 — ранибизумаба за 24 месяца, при этом за первый год — от 1 до 3 инъекций, за второй — от 2 до 4 инъекций. После первого введения имплантата дексаметазона МКОЗ увеличилась уже на первом месяце наблюдения, но максимальных значений достигла к 3 месяцу. У большинства пациентов на 4 месяце МКОЗ несколько снизилась за счет появления макулярного отека, на данном этапе пациентов переводили на введение anti-VEGF препарата. Колебания ВГД в среднем не выходили за рамки нормы и не превышали показатели до ИВВ более чем на 5 мм рт. ст. относительно исходного. Основной причиной перехода с ИВВ имплантата дексаметазона на ИВВ anti-VEGF препарата было наличие незначительного МО с неизменными зрительными функциями при отказе пациентов от инъекции имплантата дексаметазона по финансовым причинам.

В группе 4 (пациенты, переведенные с ИВВ anti-VEGF препарата на ИВВ имплантата дексаметазона) было выполнено от 1 до 4 ИВВ anti-VEGF препарата и от 1 до 4 ИВВ имплантата дексаметазона за 24 месяца наблюдения, при этом за первый год — от 1 до 3 инъекций, за второй — от 1 до 2 инъекций anti-VEGF препарата. По-

сле первой инъекции anti-VEGF препарата МКОЗ значительно улучшилась. Стабилизация процесса отмечалась на 8 месяце после начала лечения. Колебания ВГД в среднем не выходили за рамки нормы и не превышали показатели до ИВВ более чем на 5 мм рт. ст. относительно исходного. Основной причиной перехода с ИВВ anti-VEGF препарата на ИВВ имплантата дексаметазона было увеличение или появление (в случае ремиссии) макулярного отека через 1–2 недели после ИВВ anti-VEGF препарата, низкая приверженность пациентов к лечению, систематические пропуски диагностических визитов.

Для определения влияния количества инъекций на ЦТС была рассчитана общая линейная модель с повторными измерениями. Были выдвинуты и проверены следующие три нулевые гипотезы. 1-я гипотеза: об отсутствии изменения толщины сетчатки с увеличением количества инъекций (отвергается на уровне значимости $p < 0,001$). 2-я гипотеза: об отсутствии влияния препарата (отвергается, $p < 0,001$). 3-я гипотеза: об отсутствии взаимодействия фактора времени и фактора введения препарата (отвергается, $p < 0,001$). Результаты показывают, что во всех группах первоначальная толщина сетчатки в центральной зоне была примерно одинаковой, снижение толщины сетчатки в центральной зоне в каждой группе после 1 инъекции было выраженным (рис. 1). При этом в группе пациентов, получавших ранибизумаб, начиная с 3 месяца наблюдений толщина сетчатки в центральной зоне не снижалась, и имела равные колебания вплоть до 12 месяца наблюдений. После

12 месяца толщина сетчатки оставалась примерно на одном уровне. В группе пациентов, получавших Озурдекс, толщина сетчатки в центральной зоне снизилась через месяц и оставалась стабильно низкой вплоть до 12 месяца, затем вновь увеличилась и колебалась каждые 3 месяца, вплоть до 24 месяца наблюдения. В группе пациентов со сменой ранибизумаба на Озурдекс после 1 инъекции толщина сетчатки снизилась и оставалась на одном уровне до 12 месяца наблюдений, затем вновь толщина сетчатки в центральной зоне увеличилась, но к 15 месяцу наблюдения стала стабильно низкой. В группе пациентов со сменой Озурдекса на ранибизумаб толщина сетчатки снижалась постепенно к 3 месяцу, затем на 4 месяце увеличилась и колебалась каждые 4 месяца. Таким образом, наиболее стабильный эффект в отношении толщины сетчатки имел место при монотерапии с препаратом Озурдекс (12 месяцев), затем при рецидиве процесса требовались повторные инъекции, которые были проведены только у 3 из 15 пациентов.

При анализе МКОЗ выявлено, что наибольшую остроту зрения до лечения имели пациенты первой группы, самую низкую — второй. Во вторую группу были включены наиболее соматически тяжелые пациенты (инсульты и инфаркты в анамнезе), что объясняет низкую остроту зрения после лечения (рис. 2).

В исследовании GENEVA применение интравитреального имплантата дексаметазона показало значительное улучшение МКОЗ и благоприятный профиль безопасности в течение 12 месяцев [5]. Однако только у 16,4 %

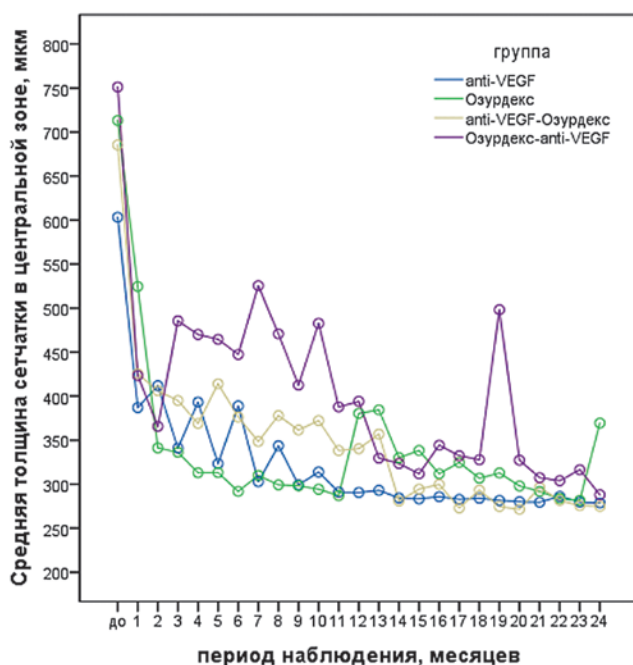


Рис. 1. График изменения толщины сетчатки в центральной зоне в зависимости от выбора препарата для лечения

Fig. 1. Changes in the thickness of the retina in the central zone, depending on the choice of drug for treatment

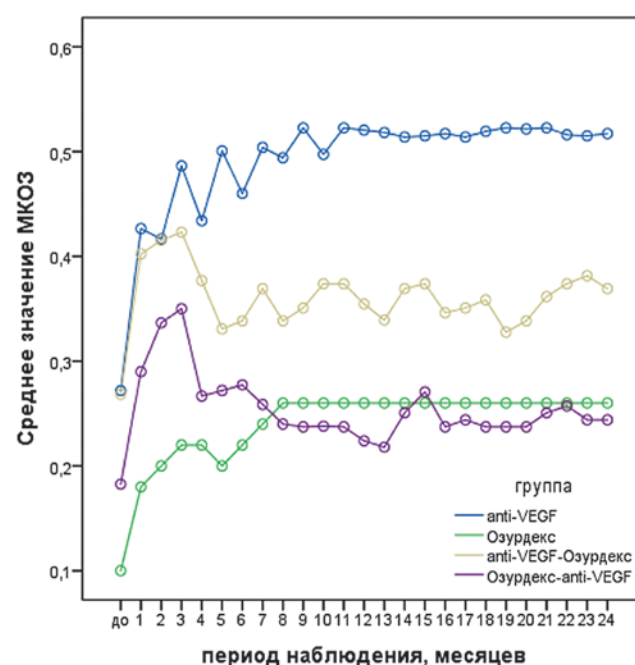


Рис. 2. График изменения максимально корригируемой остроты зрения в зависимости от выбора препарата для лечения

Fig. 2. Changes in BCVA depending on the choice of drug for treatment

пациентов срок развития заболевания не превышал 90 дней, а, как известно, раннее лечение связано с лучшими результатами. Наилучший прогноз по остроте зрения мы можем иметь при начале ИВВ в течение первых двух недель после развития макулярного отека [9]. Наоборот, отсроченное лечение МО ухудшает прогноз, при этом замедление начала лечения на один месяц снижает возможность улучшения МКОЗ на 15 букв и более и уменьшение толщины сетчатки на 200 мкм и более [9].

В исследовании реальной клинической практики COBALT при использовании имплантата дексаметазона получено повышение МКОЗ на 18,6 буквы по шкале ETDRS через 6 месяцев, аналогично тому, как в предыдущих исследованиях происходило повышение остроты зрения на фоне анти-VEGF терапии (табл. 2, 3). Важно

отметить, что ответ на лечение произошел уже на первой неделе, когда и наблюдалось приблизительно 70 % от максимального улучшения МКОЗ.

Расхождение результатов реальной клинической практики (РКП) с результатами рандомизированных клинических исследований (РКИ) чаще всего связано с различиями в выборке пациентов (более старый или молодой возраст, сопутствующая некомпенсированная артериальная гипертензия, заболевания крови), меньшем количестве пациентов и низкой приверженностью к лечению. В нашем исследовании при рекомендованном ежемесячном ИВВ препаратов соблюдение инъекционного режима часто нарушалось самими пациентами. Было отмечено, что пациенты старшей возрастной группы и работающие пациенты имеют наиболее низкий уровень приверженно-

Таблица 2. Количество инъекций и морфофункциональные параметры в рандомизированных клинических исследованиях

Table 2. The number of intravitreal injections and morphofunctional parameters in randomized clinical trials

	BRAVO ¹ (ранибизумаб/ Ranibizumabum 0,5) 397 пациентов/patients	CRUISE ² (ранибизумаб/ Ranibizumabum 0,5) 392 пациент/ patients	GENEVA ³ (озурдекс/ozurdex) 1267 пациента/ patients	
			ОЦВС/CRVO	ОВЦВС/BRVO
Длительность наблюдения, месяцев Mean follow-up (in months)	12	12	6	
ОЦВС/CRVO ОВЦВС/BRVO	ОВЦВС/ BRVO	ОЦВС/ CRVO	136 (31,9 %)	291 (68,1 %)
Среднее количество ИВВ за 6 месяцев Mean time to re-injection, 6 months	2,7 (0,5 mg)	5,5 (0,5 mg)		
12 месяцев / mean time to re-injection, 12 months	5,7(0,5 mg)	8,9 (0,5 mg)		
МКОЗ до лечения / baseline BCVA, letters	54,6	48,3	54,3 ± 9,93	
МКОЗ 6 месяцев / BCVA Month 6	18,3	14,9 (12,6–17,2)	11,7 буквы с МО ≤90 дней, 9,4 буквы с МО ≥90 дней	
12 месяцев (среднее значение МКОЗ)	18,3 (15,8–20,9) буквы	13,9 (11,5–16,4)		
ЦТС до лечения / baseline CRT	551,7 μm	688,7 (±253,1 μm)	562 ± 188 μm	
ЦТС (6 месяцев) / CRT after 6 months treatment	-345,2 μm	-452,3 μm	-119 ± 203 μm	
ЦТС (12 месяцев) / CRT after 12 months treatment	-347,4 μm	-427,2 μm		

Таблица 3. Количество инъекций имплантата дексаметазона и морфофункциональные параметры в реальной клинической практике

Table 3. The number of injections of the implant dexamethasone and morphofunctional parameters in real clinical practice

	CERK Study ⁴ (64 пациента)	LOUVRE ⁷ (375 пациентов)	REMIDO 2 ⁸ (220 пациентов)	COBALT ⁹ (71 пациент)
ОЦВС/ОВЦВС (CRVO/BRVO)	48 %/52 %	46,1 %/53,9 %	45,7 %/54,3 %	ОВЦВС 100 %
Длительность наблюдения, месяцев Mean follow-up (in months)	12,7 (от 1 до 23)	24	26 ± 3 месяца (мин. 5, макс. 41)	12
Среднее количество инъекций Mean time to re-injection	2 (от 1 до 6)	2,6	2,6 (± 1,5) (макс. 6)	
МКОЗ до лечения / baseline BCVA, letters	20/63 (63 буквы по ETDRS)	47,6 ETDRS	От 34 (20/200) до 68 букв (20/50) (41,9 ± 20,3)	51,90 ± 13,55 букв
2 месяца / BCVA Month 2	У 50 % пациентов +15 букв (3 строки)			
МКОЗ 6 месяцев / BCVA Month 6	8 букв	5,1 (19,0) буквы		18,60 ± 12,90 буквы
МКОЗ 12 месяцев / BCVA Month 12				15,27 ± 14,99 буквы
МКОЗ 24 месяца / BCVA Month 24		4,6 (22,3) буквы	54,4 ± 26,3	
ЦТС до лечения / baseline CRT	613 μm	554 ± 180 μm	687,8 ± 226,8 μm	505,13 ± 129,91 μm
ЦТС после лечения / CRT after treatment	-245 μm при ОВЦВС и -358 μm при ОЦВС	302 ± 111 μm (6-я неделя)	269 ± 81 μm	-246,82 ± 150,74 μm (6 месяцев)
				-196,90 ± 164,07 μm (12 месяцев)

сти к лечению. Количество ИВВ и мониторинговых визитов в РКП меньше по сравнению с РКИ, часто это происходит из-за высокой стоимости препаратов и отсутствия повышения остроты зрения после второй или третьей инъекции. В связи с этим пациенты самостоятельно отказываются от лечения и приходят на повторные ИВВ только при снижении остроты зрения, а не при появлении интратретинальной жидкости. Из-за отсутствия рандомизации и ретроспективном анализе наше исследование нельзя отнести к прямому сравнительному исследованию эффективности разных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имплантат дексаметазона показал хороший профиль безопасности и высокую эффективность относи-

тельно резорбции макулярного отека при РВО, что соответствует проведенным ранее рандомизированным клиническим исследованиям. В реальной клинической практике наиболее стабильный эффект на протяжении 12 месяцев выявлен при применении монотерапии препаратом Озурдекс по сравнению с пациентами, у которых применяли терапию только ранибизумабом или комбинированную терапию, что подтверждается данными расчета общей линейной модели с повторными измерениями.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Будзинская М.В. — научное редактирование;

Будзинская М.В., Шеланкова А.В., Плюхова А.А., Нуриева Н.М. — написание текста;

Сорокин А.С. — статистическая обработка данных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Brown D.M., Campochiaro P.A., Bhisitkul R.B., Ho A.C., Gray S., Saroj N., Adamis A.P., Rubio R.G., Murahashi W.Y. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011 Aug;118(8):1594–602. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.02.022
- Brown D.M., Campochiaro P.A., Singh R.P., Li Z., Gray S., Saroj N., Rundle A.C., Rubio R.G., Murahashi W.Y.; CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1124–1133.e1. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.02.022
- Noma H., Minamoto A., Funatsu H., Tsukamoto H., Nakano K., Yamashita H., Mishima H.K. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244(3):309–315.
- McIntosh R.L., Rogers S.L., Lim L., Cheung N., Wang J.J., Mitchell P., Kowalski J.W., Nguyen H.P., Wong T.Y. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1113–1123.e15. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.01.060
- Haller J.A., Bandello F., Belfort R. Jr, Blumenkranz M.S., Gillies M., Heier J., Loewenstein A., Yoon Y.H., Jacques M.L., Jiao J., Li X.Y., Whitcup S.M.; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1134–1146.e3. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.03.032
- Berthon L., Laurent Ch., Tanguy R., Sibille-Dabadie B., Philippe-Zech K., Wolff B. Long-term use of Ozurdex® in macular oedema from retinal vein occlusions. CERK/RVO Study. *Les Cahiers d'Ophthalmologie*. 2013;15:25–27.
- Korobelnik J.F., Kodjikian L., Delcourt C. Two-year, prospective, multicenter study of the use of dexamethasone intravitreal implant for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in the clinical setting in France. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254:2307–2318. DOI: https://doi.org/10.1007/s00417-016-3394-y
- Pommier S. Long-Term Real-Life Efficacy and Safety of Repeated Ozurdex® Injections and Factors Associated with Macular Edema Resolution after Retinal Vein Occlusion: The REMIDO 2 Study. *Ophthalmologica*. 2016;236:186–192. DOI: 10.1159/000452896
- Yeh W.S., Haller J.A., Lanzetta P., Kuppermann B.D., Wong T.Y., Mitchell P., Whitcup S.M., Kowalski J.W. Effect of the duration of macular edema on clinical outcomes in retinal vein occlusion treated with dexamethasone intravitreal implant. *Ophthalmology*. 2012 Jun;119(6):1190–1198. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.12.028
- Yoon Y.H., Kim J.W., Lee J.Y., Kim I.T., Kang S.W., Yu H.G., Koh H.J., Kim S.S., Chang D.J., Simonyi S. Dexamethasone Intravitreal Implant for Early Treatment and Retreatment of Macular Edema Related to Branch Retinal Vein Occlusion: The Multicenter COBALT Study. *Ophthalmologica*. 2018;240(2):81–89. DOI: 10.1159/000487547

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Будзинская Мария Викторовна

доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, заведующая отделом патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Шеланкова Александра Вадимовна

младший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1507-5094

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Плюхова Анна Анатольевна

научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

Национальный центр офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой

Нуриева Нурана Мамед Кызы

врач-офтальмолог

ул. Джавадхана, 32/15, Баку, az1144, Азербайджан.

ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова»

Сорокин Александр Сергеевич

кандидат экономических наук, доцент кафедры математических методов в экономике, доцент кафедры бизнес-статистики Московского финансово-промышленного университета «Синергия»

Стремлянный пер., 36, Москва, 117997, Российская Федерация

ABOUT THE AUTORS

Research institute of eye diseases

Budzinskaya Maria V.

MD, head of the retina and optic nerve pathology department

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

Research institute of eye diseases

Shelankova Aleksandra V.

research associate, department the retina and optic nerve pathology

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

Research institute of eye diseases

Plukhova Anna A.

research associate, department the retina and optic nerve pathology

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

Akad. Z. Aliyeva National ophthalmology center

Nuriyeva Nurana M.

Ophthalmologist

Javadkhan str., 32/15, Baku, az1144, Azerbaijan

Plekhanov Russian University of Economics Moscow University of Finance and Industry «Synergy»

Sorokin Alexander S.

candidate. sci (econ.), associate professor

Stremlyanny lane, 36, Moscow, 117997, Russia