

# ДИАБЕТНА ПРОЛИФЕРАТИВНА РЕТИНОПАТИЯ

## АНТИ-VEGF терапия

Очните усложнения при диабетно болни пациенти, могат да засегнат почти всички части на човешкото око, затова и често говорим за диабетно око, визирайки промените в него от диабет. Диабетната ретинопатия (ДР) представлява една микроангиопатия, при която се увреждат съдовете на микроциркулацията – капилляри, артериоли и венули. Статията разглежда основните рискови фактори за развитие на ДР, клиничните признаци при ПДР, диагностиката на заболяването. Терапията на ДР използва както конвенционални средства, така и нови терапии. Към новите лекарствени средства, целящи медикаментозно повлияване на ретинопатията спадат: кортикостероидите и анти-VEGF препаратите. Един от успешно прилаганите е Eylea. Обсъждат се резултатите от приложението на препарата.



доц. г-р Х. Видинова,  
акад. проф. г-р  
П. Гузучкова

Категора по Офталмология, ВМА,  
гр. София

Очните усложнения при диабетно болни пациенти могат да засегнат почти всички части на човешкото око, затова и често говорим за диабетно око, визирайки промените в него от диабет.

Диабетните промени включват:

- *Диабетна ретинопатия* – увреждане на съдовете на микроциркулацията на ретината.
- *Диабетна катаракта* – помътняването на лещата се наблюдава много по-рано при диабетци.
- *Глаукома* – невродегенеративно увреждане на зрителния нерв, свързано с повишено вътреочно налягане. Пациентите с диабет имат двойно по-висок риск да развият глаукома от недиабетци.

### Диабетна ретинопатия

Диабетната ретинопатия е най-чес-

тото увреждане на окото при диабет и една от основните причини за слепота в световен мащаб. Представлява увреждане на съдовете на микроциркулацията от повишените нива на кръвна захар в кръвта. Засягат се най-вече съдовете на микроциркулацията: артериоли, венули, капилляри. Нарушава се нормалната хемодинамика в ретината и се създават условия за тъканна хипоксия и исхемия. Поради промените в структурата на съдовите стени се променя тяхната пропускливост и се натрупва ексудат в тъканите, появяват се кръвоизливи в ретината и различни по вид ексудати. Някои от съдовете се издуват сакообразно (микроаневризми) или придобиват тирбушонен, нагънат ход. Всичко това води до абнормален метаболизъм на ретината, с възможност за обособяване на едемни и схемични зони в нея и развитие на различните стадии на диабетна ретинопатия.

### Стадии на диабетната ретинопатия

Диабетната ретинопатия има четири стадиа:

- Начална непролиферативна диабетна ретинопатия. В този най-ранен стадий се появяват само микроаневризми. Те се виждат офталмоскопски като червеникави издувания по хода на съдовете.
- Напреднала непролиферативна диабетна ретинопатия. Появяват се кръвоизливи, едем и ексудати в ретината, някои от съдовете оклузират.
- Тежка непролиферативна диабетна ретинопатия. Появяват се все по-големи зони на ретинна исхемия и неперфузия.
- Проллиферативна диабетна ретинопатия. В този напреднал стадий на заболяването се появяват

Ключови думи:  
ПДР, анти-VEGF,  
Eylea

неосъдове, които пролиферират на граничната повърхност ретина – стъкловидно тяло и затова този стадий се нарича пролиферативен. Неосъдовете са характерни със своите късливи стени, които при най-малка тракция, а понякога дори и спонтанно могат да предизвикат кръвоизливи в стъкловидното тяло и сериозно увреждане на зрителната острота.

Диабетната ретинопатия (ДР) е една от основните причини за слепота в световен мащаб<sup>[1,5,9]</sup>. Пациентите с това заболяване имат 25 пъти по-голям риск от слепота в сравнение с недиабетици.

## Епидемиология

По-голямата група от диабетните пациенти са тези с неинсулинозависим тип диабет, т.нар. тип II, докато само 10-15% са инсулинозависимите диабетици тип I<sup>[2,6,8,11]</sup>. От своя страна, честотата на ДР при инсулинозависим тип диабет е 50-54%, а при пациенти с неинсулинозависим тип диабет – около 35-39%.

Смята се, че до 2025 г. случаите на диабетна ретинопатия биха се увеличили двукратно. Недобрият контрол на диабета и по-голямата давност увеличават риска от развитие на ДР. Средният процент на пациентите с ДР в индустриално развитите страни е около 22% и нараства с увеличаване преживяемостта на населението<sup>[3,7,10,11]</sup>. Оказва се, че при 10-годишна давност на диабета при 37% от пациентите с тип 1 диабет се наблюдава влошаване на зрението със загуба на повече от 15 знака, докато при неинсулин зависимите пациенти този процент е 22%<sup>[4,26]</sup>.

## Определение

Диабетната ретинопатия (ДР) представлява една микроангиопатия, при която се увреждат съдовете на микроциркулацията – капилари, артериоли и венули.

## Рискови фактори

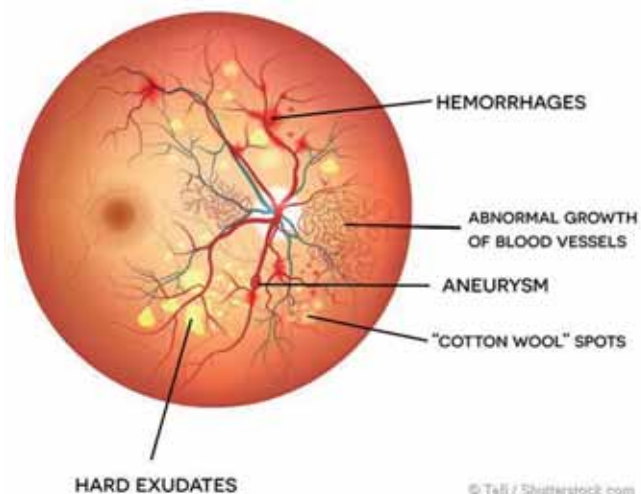
ДР е мултифакторно заболяване, чието тежест и степен на изява зависи от следните фактори:

- **Давност на диабета.** Има директна зависимост между давността на диабета и тежестта и честотата на ДР. Пациенти с давност на диабета 10 год. и повече са с по-висок риск от развитие на усложнения в ретината<sup>[4,17]</sup>.
- **Контрол на кръвната захар.** Лошият контрол на диабета, с чести състояния на хипо- или хиперглицемии е доказан рисков фактор за ранно развитие на ДР. Множество проучвания са доказали значителното намаляване на риска от промени в ретината или прогресия на съществуващата вече ретинопатия

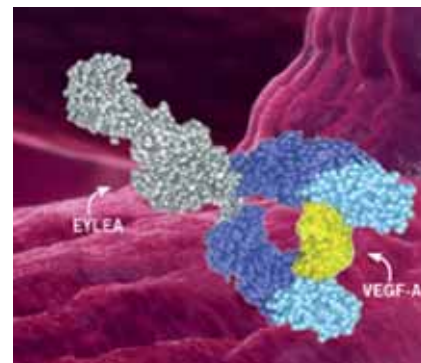
при интензивно лечение на диабета и стабилен кръвнозахарен профил. Приема се също, че намаляването нивото на гликирания хемоглобин в серума води до значително намаляване на прогресията на ДР и на риска от пролиферации в очното гъно<sup>[19,21]</sup>.

- **Възраст.** Честотата и тежестта на диабетната ретинопатия при тип 1 диабет се увеличават с възрастта, такава зависимост не се наблюдава при тип 2 диабет.
- **Хипертония.** Множество проучвания като WESDR, UKPDS доказват, че хипертонията е рисков фактор за проявата на диабетна ретинопатия и макулен едем. При контролиране на кръвното налягане се намалява рискът от загуба на зрението с около 2 реда при 47% от диабетниците.
- **Нефропатия.** Наличието на високостепенна протеинурия при диабетици тип 1 в 97% води до развитие на диабетен макулен едем (ДМЕ). Счита се, че процентът на пролиферативната диабетна ретинопатия (ПДР) е много по-чест

## DIABETIC RETINOPATHY



**Фигура 1:**  
Почти всички части на окото могат да бъдат засегнати от диабета: леща – диабетна катаракта, стъкловидно тяло – кръвоизливи, ретина – диабетна ретинопатия, зрителен нерв – глаукома

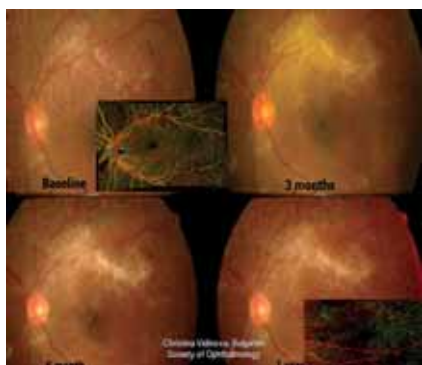


**фигура 3:**

Цветна снимка и флуоресцинова ангиография на очното дъно на пациент с ПДР- виждат се много добре неосъдовете от папилата и съдовите дъги

**фигура 4:**

Механизъм на действие на Eylea. Поради по-големия си афинитет към VEGF факторите той се свързва с тях по-рано преди да са контактували с нативния рецептор и така ги блокира



**фигура 5:**

Резултати след приложението на Eylea при пациенти с диабетна пролиферативна ретинопатия. Наблюдава се значителна редукция на неосъдовете от папилата.

нивото на холестерола и липидите лекарствени средства като atorvastatin, в комбинация с лазер терапия.

- **Анемия.** Ниските стойности на хематокрита са доказан рисков фактор за развитието на тежкостепенна ПДР и тежка загуба на зрение. Предизвиканата от анемията хипоксия, при нива на хематокрита от 12 g/l, се смята, че причинява микроаневризми и ретинопатия.
- **Бременност.** Диабетичките с тип 1 диабет по време на бременност имат 3.2 пъти по-голяма вероятност от развитието на ПДР.

увреждане на микроциркулацията и капилярна оклузия. Развитието на неосъдове е директна последица от ретинната исхемия и не зависи от метаболитния контрол на диабета. Можем да кажем, че ПДР е едно усложнение на НПДР, при което се получават обширни зони на нарушена капилярна перфузия. Оплакванията могат да варират:

- **Метаморфопсии** – изкривявания на правите линии.
- **Намалена контрастна чувствителност.**
- **Централен скотом.** Тъмно петно пред окото.
- **Намалено до напълно загубено централно зрение.**
- **Пелена пред окото** – при хеморагии, отлепване на ретината.

при пациенти с персистираща микроалбуминурия<sup>[20,21,24]</sup>.

- **Фамилна обремененост.** Приема се наличието на генетична предриспозия при развитието на ДР. Пациентите с HLA DR4 и липсващ HLA DR3 са високорискови за развитието на ПДР.
- **Серумни липиди.** Високите стойности на холестерола и серумните липиди са предпоставка за отлагане на твърди ексудати в макулната зона и ДМЕ. Доста сведения има събрани за подобряване състоянието на едема, намаляване на количеството на твърдите ексудати при пациенти с тип 2 диабет, лекувани с намаляващи

## Клинична картина и клинични форми

Диабетните промени в очното дъно могат да бъдат представени в две клинични форми: непролиферативна диабетна ретинопатия (НПДР) и пролиферативна диабетна ретинопатия (ПДР). По-често срещана е НПДР, която е в пряка зависимост от основното заболяване (диабет) и контрола на кръвната захар. ПДР се развива в очи с ретинна исхемия, вследствие предшестващо

Офталмоскопската картина е тази, която показва го голяма степен формата на заболяването.

Статистически, около 50% от НПДР преминават в ПДР, ето защо някои приемат ПДР за усложнение на НПДР. ПДР се характеризира с появата на неосъдове. Най-често пролиферациите на нео съдове започват от папилата на зрителния нерв (New Vessels at Disc – NVD) или от съдовите аркади (New Vessels Elsewhere

– NVE). Неосъдвовете разрастват на границата ретина–стъкловидно тяло и поради това отлепването на стъкловидното тяло, съпроводено с тракции върху тези съдове често се усложнява с преретинални кръвоизливи<sup>[26]</sup>. Тракциите на пролиферативната тъкан могат също така да доведат до тракционни увреждания на ретината и трайно увреждане на зрителната острота (Фиг. 2).

## Диагностика

Изследването на пациентите обикновено включва задълбочена анамнеза с отчитане давността на губа, наличие на рискови фактори, контрол на кръвната захар. Търсят се клиничните белези на ДР с директна и индиректна офталмоскопия. Изследва се зрителната острота, наличието на метаморфосии. Особено важна е ролята на флуоресциновата ангиография за определяне формата, степента на засягане. Важно е да се търсят целенасочено рисковите фактори за прогресия на НПДР, силно дилатирани капилари с наличието на интравитреални микроваскуларни аномалии – ИРМА, дифузия на багрило в късните фази<sup>[27]</sup>.

Напоследък в офталмологичната практика широко навлезе и един нов метод на диагностика – оптичната кохерентна томография (ОСТ). Тя се нарича още „оптична биопсия“ на окото, при която могат да се огледат очните структури подобно на хистологичен препарат. Изследването се извършва на тясна зеница и дава много ценна информация, особено за наличието на сигнификантен ретинен едем. Програмите за количествен анализ дават възможност за определяне площта и измерване дебелината на ретината. Можем

също да оценим степента на ретинния оток, както и да проследим промените във времето. Значително се улеснява и документирането на ефекта от проведената терапия с ОСТ програмите за анализ.

## Терапевтично поведение

Макар да се познава от давна ДР все още няма достатъчно ефективно лечение, което да спира патологичните промени в окото. Все още се търсят нови лекарствени средства, способни ефективно да спрат развитието на патологичните процеси и да запазят зрителната острота на пациентите.

- Лазертерапията е един от основните методи за лечение при ДР. Доказано е, че тя намалява с 50% риска от слепота<sup>[1,3,11,23]</sup>. В зависимост от вида на ДР се прилагат и различни техники. Обикновено при НПДР най-често се прилагат или фокална обработка (50-100  $\mu\text{m}$ , 0.05-0.1s) и темпорален макулен бляж или при по-дифузен едем зрив техниката (<200  $\mu\text{m}$ , 0.05-0.1s). В повечето случаи лазер терапията се комбинира с медикаментозно лечение – съдоукрепващи и антиагреганти. Целта на Панретинната лазеркоагулация е да се покрие колкото се може по-голяма площ от средна и крайна ретинена периферия с лазеркоагулати, за да се унищожат исхемичните зони и спре неоваскуларизацията. Терапията обикновено се провежда в 5 сеанса през 14 дни.
- Тежките неповлияващи се случаи на ПДР подлежат на оперативно лечение – витректомия. Индикациите за парс плана витректомия

са следните: нерезорбираща се витреална хеморагия, тракционно отлепване на макулата, тракционно-режматогенно отлепване на ретината, премакуларна хеморагия.

- Освен тези конвенционални средства в последните години се разработват и нови терапевтични стратегии за повлияване на патологичните промени.

Към новите лекарствени средства, целящи медикаментозно повлияване на ретинопатията, спадат:

### ● Кортикостероиди

Счита се, че те намаляват продукцията на VEGF. Имат противовъзпалително действие и пречат на нарушаването на кръвно-ретинната бариера. Най-често използваните са Triamcinolone Acetate (Kenalog) – 4 mg int. vitreal, както и по-новите интравитреални импланти – Flucinolone acetate, които дозирано отделят лекарствено вещество в определена концентрация.

### ● Анти-VEGF препарати

VEGF се произвежда от пигментно епителните клетки, перицитите и ендотелните клетки в резултат на ретинна хипоксия. Те спомагат за активирането на възпалителните процеси. Инхибиторите на VEGF спират процесите на неоангиогенеза и редуцират възпалителната реакция.

През последните години широко се използва и нов анти VEGF препарат – aflibercept (Eylea). Той е чист човешки протеин, създаден да блокира всички форми на VEGF факторите, както и плацентарния растежен фактор. Препаратът има многократно по-голям афинитет на свързване към растежните фактори от нативния рецептор в съдовите стени.

Поради това има свойството да се свързва с VEGF факторите преди те да успеят да се свържат с нативния им рецептор в съдовете и да стартират каскадата на неоангиогенезата. С това се обяснява и силно изразеният му антипролиферативен ефект. Именно по тази причина много западни автори го наричат още „VEGF trap” – капан за VEGF (Фиг. 4)

По литературни данни препаратът има по-висок афинитет на свързване в сравнение с другите анти-VEGF препарати. Продължителността на действие на Eylea е по-голяма от тази на досега съществуващите препарати и това позволява използването му на по-големи интервали от време – веднъж на 2 месеца.

Действието на Eylea най-общо се изразява в следното:

- Да блокира неоангиогенезата и пролиферацията на неосъдове, повлиява добре резистентни на други препарати случаи, преодолява се тафилатичният ефект.
- Намалява пропускливостта на съдовете.
- Редуцира фенестрацията на съдовите стени.
- Предиизвиква тромботична микроангиопатия и по-този начин води до оклузия на вече съществуващите неосъдове.
- Намалява процесите на цикатризация и фагоцитарната активност на РПЕ.

Макар основното приложение на препарата да е при пациенти с МДСВ, особено при тези неповлияващи се на друга терапия случаи, се смята, че е той е особено полезен и при пациенти с ДР. През последната година той получи и официално одобрение за прилагането му при диа-

бетно болни.

Целта на терапията с Eylea при ДР е:

- Да се намали едемът в тъканите и макулата.
- Да се предотврати появата на кръвоизливи в ретината и стъкловидното тяло.
- Да спре формирането на неосъдове при пролиферативната диабетна ретинопатия.

Прилага се при пациенти с ДМЕ и пролиферативна диабетна ретинопатия, като се поставя като интравитреална инжекция на всеки два месеца. След първата година лечението може да продължи по схемата „Treat and Extend”, като постепенно се увеличават интервалите от време, през които се налага поставянето на препарата.

Клинични проучвания показват, че Eylea увеличава зрителната острота при пациенти с ПДР в най-голяма степен в сравнение с другите анти-VEGF препарати, като увеличението на зрителната острота е най-изразено при пациенти с първоначално зрение 20/50 и по-ниско.

Данните показват и сигнификантна редукция на ретинната дебелина след приложението на препарата.

Добри резултати се получават при профилактичното прилагане на Eylea, както и на цялата група анти-VEGF лекарствени средства преди и по време на витреалната хирургия за потискане на кръвенето и последваща пролиферативна активност<sup>[15,16,22]</sup>.

ДР в своите форми е една от най-разпространените патологии на очите в нашето съвремие. Много се работи по търсенето на нови методики на диагностика, превенция и терапия. Макар лазерфотокоегулацията и

парс плана витректомията да си остават златен стандарт в лечението на заболяването, все повече се обръща внимание на новите лекарствени средства – на фармакотерапията при ДР. Никога не трябва да забравяме обаче, че успехът на което и да е лечение най-вече зависи от добрия контрол на кръвната захар и адекватното лечение на диабета. ■

## КНИГОПУС:

1. National society to prevent blindness. New York: National society to prevent blindness; 1980. pp. 1–46.
2. Williams R, Airey M, Baxter H. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular edema: A systematic review. Eye. 2004;18:963–83.
3. Malone JL, Morrison AD, Pavan PR, Cuthbertson DO. Diabetic Control and Complications Trial: Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 years duration screened for the diabetes control and complications trial. Diabetes Care. 2000;23:522–6.
4. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM. United Kingdom Prospective Diabetes Study. 30: Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. Arch Ophthalmol. 1998;116:297–303.
5. Rema M, Ponnaiya M, Mohan V. Prevalence of retinopathy in non insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 1996;34:29–36.
6. Sharma RA. Diabetic eye disease in southern India. Community Eye Health. 1996;9:56–8.
7. Wild S, Roglic G, Green A. Global prevalence of diabetes, estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004;27:1047–53.
8. Dandona R, Dandona R, Naduvilath TJ. Population based assessment of diabetic retinopathy in an urban population in southern India. Br J Ophthalmol. 1999; 83:937–40.
9. Rema M, Premkumar S, and Anitha B. Prevalence of diabetic retinopathy: The Urban Rural Epidemiology Study (CURES) eye study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46:2328–33.
10. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Visual impairment in diabetes. Ophthalmology. 1984;91:1–9.
11. Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. Ophthalmology. 1994;101:1061–70.
12. Kubawara T, Cogan DG. Retinal vascular patterns VI: Mural cells of the retinal capillaries. Arch Ophthalmol. 1962;69:492–502.
13. Williamson JR, Kilo C. Extracellular matrix changes in diabetes mellitus. In: Scarpelli DG, Migah DG, editors. Comparative pathobiology of major age-related diseases. New York: Liss; 1984. pp. 269–86.
14. Ferris FL, III, Patz A. Macular edema: A complication of diabetic retinopathy. Surv Ophthalmol. 1984;28:452–61.
15. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE. Prevention of leukostasis and vascular change in streptozotocin induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96:10836–41.
16. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med. 1994;331:1480–7.
17. Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II: Prevalence and high risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol. 1984;102:520–6.
18. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977–86.
19. EDIC research group. Retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes patients four years after trial of intensive therapy. N Engl J Med. 2000;342:381–9.
20. Mathiesen ER, Rom B, Storm B. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: A 10-year prospective study. Diabetes Med. 1995;12:482–7.
21. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. Diabetes. 1997;46:1829–39.
22. Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2004;137:675–82.
23. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39:233–52.
24. Singh R, Gupta V, Gupta A, Bhansali A. Spontaneous closure of microaneurysms in diabetic retinopathy with treatment of co-existing anemia. Br J Ophthalmol. 2005;89:248–9.
25. Klein BE, Moss SE, Klein R. Is menarche associated with diabetic retinopathy? Diabetes Care. 1990;13:1034–8.
26. Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, Grosvenor DM. The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: A comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. Am J Ophthalmol. 2002;134:204–13.
27. Williams GA, Scott IU, Hailer JA, Maguire AM, Marcus D, McDonald R. Single field fundus photography for diabetic retinopathy screening: A report by American academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2004;111:1055–62.