

## НАЛИЧИЕ В СТЕКЛОВИДНОМ ТЕЛЕ ДВУХ ФРАГМЕНТОВ ИМПЛАНТОВ ОЗУРДЕКС

М.А. Артемов<sup>1</sup>, И.С. Казаков<sup>1</sup>, А.В. Золотарев<sup>1, 2</sup><sup>1</sup>ГБУЗ «СОКОБ им. Т.И. Ерошевского» (Самара, Россия)<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Для цитирования: Артемов М.А., Казаков И.С., Золотарев А.В. Наличие в стекловидном теле двух фрагментов имплантов Озурдекс. Аспирантский вестник Поволжья. 2022;22(2):22-25. doi: 10.55531/2072-2354.2022.22.2.22-25.

## ▪ Сведения об авторах

Артемов М.А. – врач-офтальмолог офтальмологического микрохирургического отделения №4. ORCID: 0000-0002-4992-1957

E-mail: artemov1989@gmail.com

Казаков И.С. – заведующий офтальмологическим микрохирургическим отделением №4. ORCID: 0000-0003-3589-8618

E-mail: dr-cz@yandex.ru

Золотарев А.В. – д-р мед. наук, профессор, главный врач, заведующий кафедрой офтальмологии. ORCID: 0000-0002-9107-5221

E-mail: a.v.zolotarev@samsmu.ru

Рукопись получена: 16.06.2022

Рецензия получена: 12.07.2022

Решение о публикации: 15.09.2022

## ▪ Аннотация

**Цель** – представить клинический случай наличия в стекловидном теле остатка импланта Озурдекс.**Материал и методы.** Под наблюдением находился один пациент. В ходе предоперационного обследования и во время хирургического лечения было обнаружено наличие в стекловидном теле двух фрагментов импланта Озурдекс.**Результаты.** Представленный клинический случай показывает, что остатки интравитреального импланта Озурдекс могут сохраняться в течение 10 месяцев и более после инъекции. Это имеет важное клиническое значение для оценки терапевтического влияния и принятия решения о дальнейшей тактике лечения пациента.▪ **Ключевые слова:** Озурдекс, дексаметазон, витреоретинальная хирургия.▪ **Конфликт интересов:** не заявлен.

## ▪ Список сокращений

МО – макулярный отек; ОВС – окклюзия вен сетчатки; ОКТ – оптическая когерентная томография; ЛЛГ – лактид/гликолид; ТА – триамцинолона ацетонид

## THE PRESENCE OF TWO FRAGMENTS OF OZURDEX IMPLANTS IN THE VITREOUS BODY

Mikhail A. Artemov<sup>1</sup>, Ilya S. Kazakov<sup>1</sup>, Andrei V. Zolotarev<sup>1, 2</sup><sup>1</sup>Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital named after T.I. Eroshevsky<sup>2</sup>Samara State Medical University (Samara, Russia)

Citation: Artemov MA, Kazakov IS, Zolotarev AV. The presence of two fragments of Ozurdex implants in the vitreous body. Aspirantskiy vestnik Povolzhiya. 2022;22(2):22-25. doi: 10.55531/2072-2354.2022.22.2.22-25

## ▪ Information about authors

Mikhail A. Artemov – ophthalmologist of the Ophthalmological Microsurgery Department №4. ORCID: 0000-0002-4992-1957

E-mail: artemov1989@gmail.com

Ilya S. Kazakov – Head of the Ophthalmological Microsurgery Department №4. ORCID: 0000-0003-3589-8618 E-mail: dr-cz@yandex.ru

Andrei V. Zolotarev – PhD, Professor, Chief Physician, Head of the Department of Ophthalmology of SamSMU.

ORCID: 0000-0002-9107-5221 E-mail: a.v.zolotarev@samsmu.ru

Received: 16.06.2022

Revision Received: 12.07.2022

Accepted: 15.09.2022

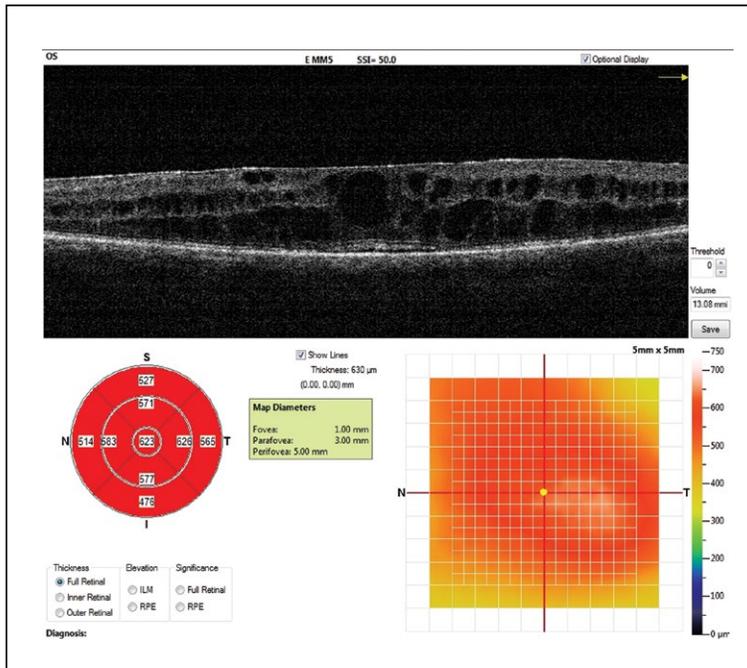
## ▪ Abstract

**Aim** – to present a clinical case of the remnant of the Ozurdex implant in the vitreous body.**Material and methods.** One patient was under observation. During the preoperative examination and surgical treatment, two fragments of the Ozurdex implant were found in the vitreous body.**Results.** The presented clinical case shows that the remnants of the Ozurdex intravitreal implant can persist for 10 months or more after injection. This fact is clinically important for assessing the therapeutic effect and choice of further treatment tactics for a patient.▪ **Keywords:** Ozurdex, dexamethasone, vitreoretinal surgery.▪ **Conflict of interest:** nothing to disclose.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Макулярный отек (МО) является одной из основных причин нарушения зрения при некоторых заболеваниях сетчатки, таких как диабетическая

ретинопатия, окклюзия вен сетчатки (ОВС), увеит и влажная форма возрастной макулодистрофии. Макулярный отек является показанием к лечению кортикостероидами, лазерной коагуляцией



**Рисунок 1.** ОКТ макулярной области.

**Figure 1.** OCT of the macular zone.

и ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Кортикостероиды используются для лечения диабетического макулярного отека, макулярного отека, ассоциированного с ОВС, а также макулярного отека при неинфекционном увеите [1–3].

Глазные лекарственные импланты представляют собой устройства с контролируемым высвобождением лекарственных средств, которые могут поддерживать концентрацию лекарств на терапевтических уровнях в течение длительного времени. Контролируемое высвобождение лекарственного средства значительно снижает частоту интравитреальных инъекций, что может улучшить приверженность пациентов лечению и снизить риск осложнений данной процедуры, если лекарство требует частых внутритракулярных инъекций.

Глазные лекарственные импланты могут быть особенно полезны для лечения медленно прогрессирующих хронических заболеваний заднего сегмента глаза, таких как возрастная макулярная дегенерация, диабетическая ретинопатия и пигментный ретинит. По состоянию на июнь 2021 года существует пять видов глазных лекарственных имплантов, одобренных FDA для лечения заболеваний заднего сегмента глаза: Ozurdex, Iluvien, YUTIQ, Retisert и Trience. Многие другие импланты находятся на различных стадиях клинической и доклинической разработки, но все они являются стероидными препаратами. Два из наиболее часто используемых имплантов – Ozurdex и Iluvien – предназначены для лечения диабетического макулярного отека и других заболеваний и могут поддерживать терапевтические уровни дексаметазона

в глазах более 6 месяцев и 2–3 лет соответственно [4].

Озурдекс – имплант для интравитреального введения, содержащий 700 мкг дексаметазона. Дексаметазон – кортикостероид, который оказывает выраженное противовоспалительное действие и уменьшает образование отека путем снижения отложения фибрина, проницаемости капилляров и фагоцитарной инфильтрации в ответ на воспаление, тормозит соединительнотканые реакции в ходе воспалительного процесса и уменьшает возможность пролиферации. Фактор роста эндотелия сосудов – цитокин, который способствует повышению проницаемости капилляров и развитию МО. Кортикостероиды препятствуют экспрессии VEGF, а также предотвращают высвобождение простагландинов – медиаторов кистозного МО и подавляют выработку практически всех цитокинов.

Ранее проведенные рандомизированные исследования сообщали об эффективности препарата и различных осложнениях при использовании имплантов Озурдекс [1, 2, 5–9]. Однако о присутствии в стекловидном теле остатков импланта дексаметазона в течение 10 и более месяцев сообщений достаточно мало.

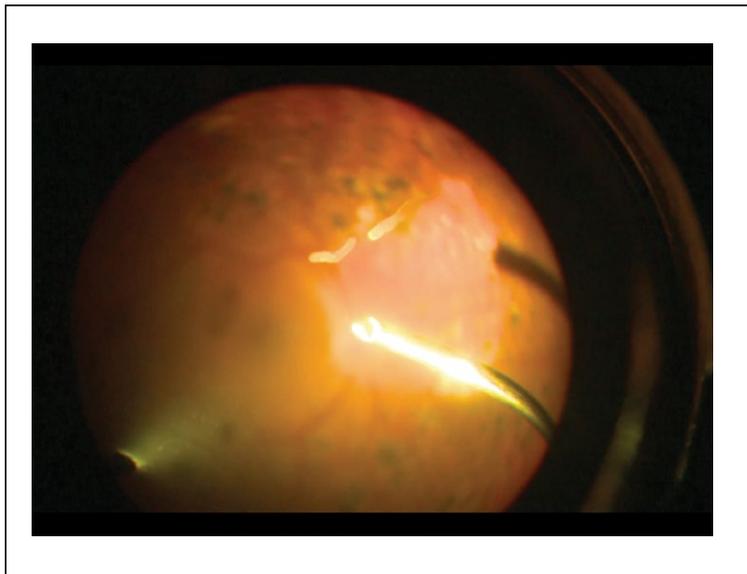
Мы представляем клинический случай наличия остатка импланта дексаметазона в течение 10 месяцев.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В офтальмологическое микрохирургическое отделение №4 ГБУЗ «СОКОБ им. Т.И. Ерошевского» 11.04.2022 г. госпитализирован пациент (женщина, 55 лет) с жалобами на снижение остроты зрения и наличие искажений при взгляде левым глазом, с диагнозом «эпимакулярный фиброз, МО, пролиферативная диабетическая ретинопатия». Из анамнеза известно, что ранее в левый глаз дважды проводилась инъекция ингибиторов ангиогенеза и дважды (29.06.2021 и 22.12.2021) проводилась инъекция импланта Озурдекс. Также ранее проводилась панретинальная лазерная коагуляция сетчатки обоих глаз. Из сопутствующей терапевтической патологии у пациентки имеется сахарный диабет 2 типа и гипертоническая болезнь II степени (3 группа риска).

Пациентка госпитализирована для проведения витрэктомии левого глаза по поводу эпимакулярного фиброза и рефрактерного МО.

Пациентке было проведено стандартное офтальмологическое обследование, которое включало в себя проверку остроты зрения, биомикроскопию, офтальмоскопию с применением высокодиоптрийных линз, тонометрию, ультразвуковое исследование заднего отрезка глаза и оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулярной области сетчатки.



**Рисунок 2.** Фрагменты двух имплантов Озурдекс.

**Figure 2.** Fragments of two Ozurdex implants.

Максимальная корригированная острота зрения левого глаза составляла 0,3, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, радужная оболочка и хрусталик не изменены. Уровень внутриглазного давления пациентки оставался в пределах допустимых значений и составлял 12 мм рт. ст. при поступлении в стационар, 16 мм рт. ст. на следующий день после инъекции и 15 мм рт. ст. через 2 дня после инъекции. По данным ОКТ было выявлено наличие макулярной отека и эпиретинальной мембраны в макулярной области (**рисунок 1**).

В ходе предоперационного обследования и во время хирургического лечения было обнаружено наличие в стекловидном теле 2 фрагментов импланта Озурдекс (**рисунок 2**).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Внутриглазной имплант лекарственного средства является привлекательной лекарственной формой для контролируемого высвобождения в глаз. Низкомолекулярные препараты обладают многими преимуществами, такими как высокая эффективность и специфичность. Их производство масштабируемо, они стабильны при хранении и распределении. Однако есть и недостаток в среде глаза: высокая скорость клиренса из стекловидного тела (например, период полураспада дексаметазона в стекловидном теле составляет около 5,5 ч), что приводит к короткому эффективному периоду и необходимости более частого введения.

Введение низкомолекулярных препаратов во внутриглазные импланты позволяет преодолеть эти недостатки, поскольку импланты были разработаны для высвобождения лекарств в стекловидное тело с медленной постоянной скоростью в течение продолжительных периодов времени, что значительно

снижает требуемую частоту введения доз. Состав импланта может быть оптимизирован для загрузки больших количеств секвестрированного лекарственного средства в депо лекарственного средства. Это позволяет избежать воздействия на глаза высоких доз лекарственного средства. Высвобождение лекарств в стекловидном теле в результате деградации каркаса и/или диффузии лекарств потенциально может привести к токсичности и нецелевым эффектам. Вместо этого интравитреальные импланты служат резервуаром, который со временем высвобождает лекарственный препарат. Они не требуют прямых химических модификаций лекарств, что позволяет избежать снижения эффективности лекарств из-за необратимого изменения структуры лекарственного средства.

После того как эффективный состав лекарственного средства и дозировка определены, имплант может быть спроектирован и разработан путем оптимизации стабильности матрицы, кинетики высвобождения лекарственного средства и функциональности лекарственного средства после высвобождения. Этот этап оптимизации включает в себя выбор материалов имплантов.

Фармакокинетические преимущества глазных лекарственных имплантов и медленное, устойчивое высвобождение лекарств в течение длительных периодов времени особенно полезны для лечения и профилактики хронических и медленно прогрессирующих заболеваний сетчатки [4].

Дексаметазон является сильнодействующим кортикостероидом, но период его полувыведения очень короткий из-за водорастворимых свойств. Таким образом, в качестве устойчивой системы доставки лекарства дексаметазон был загружен в гранулы биоразлагаемого сополимера PLGA размером 6,5 мм x 0,45 мм. Имплантат Озурдекс высвобождает дексаметазон двухфазно, с пиковыми дозами в первые 2 месяца с последующей более низкой терапевтической дозой в течение 6 месяцев. Chang-Lin и соавт. сообщили, что Озурдекс чаще всего биодegradируется к 9 месяцу *in vivo* [5].

В импланте Озурдекс используется твердый стержнеобразный поли-D, L-лактид-ко-гликолид (PLGA) (Novadur, Allergan) в качестве системы доставки лекарств. PLGA является наиболее популярным среди множества биоразлагаемых полимеров из-за его преимуществ в характеристике деградации и способности облегчать доставку лекарственного средства [11]. Он медленно распадается на полимолочную и гликолевую кислоты в течение 6 месяцев вследствие неферментативного гидролиза их сложноэфирных связей по всей матрице [1, 10]. Однако физические свойства связей сополимера

PLGA могут быть изменены в соответствии с различными факторами: соотношение лактида и гликолида (Л/Г), начальная молекулярная масса, размер имплантата, взаимодействие с водой, температура хранения [10, 11].

Среди этих факторов соотношение Л/Г и стереоизомерный состав наиболее важны для деградации PLGA, потому что они определяют гидрофильность и кристалличность полимера [10, 12].

Таким образом, время деградации может быть изменено от недель до нескольких лет, настраивая соотношение Л/Г и других вышеуказанных параметров [10–12]. PLGA с соотношением 1:1 Л/Г разлагается быстрее, чем полимолочная кислота или полигликолевая кислота, и скорость деградации можно уменьшить, увеличив содержание либо лактида, либо гликолида [11, 12].

Согласно данным J.T. Kim и соавт., глаза, получившие несколько инъекций имплантов Озурдекс и инъекции триамцинолона ацетонида (ТА), показали повышенную частоту сохранения остатков имплантата дексаметазона в течение 12 месяцев [13]. Более того, в глаза с остатками имплантов дексаметазона Озурдекс имплантировался чаще, чем в глаза без остатков. Это наблюдение предполагает, что повторные инъекции имплантата Озурдекс или ТА могут повлиять на отношение Л/Г или стереоизомерный состав.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время существует достаточно мало информации о длительности нахождения имплантата Озурдекс в стекловидном теле. Представленный в статье клинический случай показывает, что остатки интравитреального имплантата Озурдекс могут сохраняться в течение 10 месяцев и более после инъекции, что значительно превышает терапевтический эффект. Эта информация имеет важное клиническое значение для оценки терапевтического влияния и принятия решения о дальнейшей тактике лечения пациента. Терапевтическое действие может отличаться у пациентов с неполной деградацией имплантата. В инструкции по применению препарата Озурдекс указано, что к частому побочному действию препарата можно отнести повышение внутриглазного давления. В представленном клиническом случае повышения внутриглазного давления отмечено не было, что может говорить о том, что требуется обследование и более длительное наблюдение большей группы пациентов.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117:1134-1146.e1133. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.03.032
- Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014; 121:1904-1914. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024
- Yalcinbayir O, Caliskan E, Ucan Gunduz G, et al. Efficacy of dexamethasone implants in uveitic macular edema in Cases with Behcet Disease. *Ophthalmologica*. 2019;241(4):190-194. doi: 10.1159/000490674
- Sun YJ, Lin Ch-H, Wu M-R, et al. An intravitreal implant injection method for sustained drug delivery into mouse eyes. *Cell Rep Methods*. 2021;1(8):100-125. doi: 10.1016/j.crmeth.2021.100125
- Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:80-86. doi: 10.1167/iov.10-5285
- Mazzarella S, Mateo C, Freixes S, et al. Effect of intravitreal injection of dexamethasone 0.7 mg (Ozurdex(R)) on intraocular pressure in patients with macular edema. *Ophthalmic Res*. 2015;54:143-149. doi: 10.1159/000438759
- Lowder C, Belfort R, Lightman S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:545-553. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.339
- Maturi RK, Pollack A, Uy HS, et al. Intraocular pressure in patients with diabetic macular edema treated with dexamethasone intravitreal implant in the 3-year MEAD Study. *Retina*. 2016;36:1143-1152. doi: 10.1097/IAE.0000000000001004
- Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*. 2011;118:2453-2460. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.05.014
- Lee SS, Hughes P, Ross AD, Robinson MR. Biodegradable implants for sustained drug release in the eye. *Pharm Res*. 2010;27:2043-2053. doi: 10.1007/s11095-010-0159-x
- Makadia HK, Siegel SJ. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier. *Polymers (Basel)*. 2011;3:1377-1397. doi: 10.3390/polym3031377
- Yasukawa T, Ogura Y, Kimura H, et al. Drug delivery from ocular implants. *Expert Opin Drug Deliv*. 2006;3:261-273. doi: 10.1517/17425247.3.2.261
- Kim JT, Lee SH, Choi SU. Persistent remnants of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex). *Retina*. 2020;40(11):2226-2231. doi: 10.1097/IAE.0000000000002778

### ■ Автор для переписки

Артемов Михаил Алексеевич  
Адрес: СОКОБ им. Т.И. Ерошевского, ул. Ново-Садовая, 158,  
г. Самара, Россия, 443068.

### ■ Corresponding Author

Mikhail A. Artemov  
Address: Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital named  
after T.I. Eroshevsky, 158 Novo-Sadovaya st., Samara, Russia, 443068.

E-mail: artemov1989@gmail.com