

Zastosowanie lasera nanosekundowego 2RT w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki

Application of 2RT nanopulse retinal laser in the treatment of diabetic macular edema

Magdalena Gaca-Wysocka¹, Andrzej Grzybowski^{1,2}

¹ Oddział Okulistyczny, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski w Poznaniu

Ordynator: prof. nadzw. dr hab. n. med. Andrzej Grzybowski

² Katedra Okulistyki, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Kierownik Kliniki: prof. nadzw. dr hab. n. med. Andrzej Grzybowski



NAJWAŻNIEJSZE

Stosowanie nowych metod laseroterapii zapobiegających powikłaniom cukrzycowym lub hamujących ich postęp może ograniczyć lub zastąpić metody nieodwracalnie uszkadzające tkanki.

HIGHLIGHTS

The use of novel laser therapy methods preventing diabetic complications or inhibiting their progression may limit and eventually replace the use of methods that cause irreversible tissue damage.

STRESZCZENIE

W 2013 r. liczba osób z rozpoznaną cukrzycą przekroczyła 382 miliony. Przewiduje się, że do 2035 r. wzrośnie ona trzykrotnie. Jeszcze kilka lat temu w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki stosowano przede wszystkim fotokoagulację laserową, metoda ta jednak bezpowrotnie niszczy tkanki i fotoreceptory. Alternatywą wobec konwencjonalnej laseroterapii siatkówki okazało się zastosowanie lasera 2RT™. Pierwsze informacje na temat jego skuteczności pochodzą z 2007 r. Obecnie dostępne są nieliczne doniesienia oceniające skuteczność zabiegów 2RT™. Działanie lasera nanosekundowego na plamkę wymaga dalszej obserwacji i wnikliwej randomizowanej oceny.

Słowa kluczowe: laser 2RT, laser nanosekundowy, cukrzycowy obrzęk plamki

ABSTRACT

In 2003, there were over 382 million people with diagnosed diabetes worldwide. This number is projected to triple by 2035. Up until a few years ago, the mainstay of diabetic macular edema treatment was laser photocoagulation. However, this treatment method causes irreparable damage to tissues and photoreceptors. As an alternative to conventional retinal laser therapy, 2RT™ laser was introduced, with the first reports of its effectiveness published in 2007. Currently, there are only a few available studies on 2RT™ laser efficacy. The effect of nanosecond laser on macular tissues requires further evaluation and thorough, randomized analysis.

Key words: 2RT laser, nanopulse retinal laser, diabetic macular edema

WSTĘP

W 2013 r. ponad 382 miliony ludzi na świecie miało rozpoznaną cukrzycę, a ich liczba najprawdopodobniej wzrośnie trzykrotnie do 2035 r. U ponad 60% chorych na cukrzycę typu 2 i praktycznie u wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 1 w ciągu pierwszych 20 lat od rozpoznania choroby rozwinię się retinopatia cukrzycowa [1], będąca nadal jedną z głównych przyczyn utraty widzenia u osób w wieku 20–74 lata [2]. Retinopatię cukrzycową definiuje się jako zespół zmian czynnościowych i morfologicznych prowadzących do przewlekłego uszkodzenia narządu wzroku, spowodowanych zmianami w tętniczkach przedwłosowatych, naczyniach włosowatych siatkówki i drobnych naczyniach żylnych (mikroangiopatia), w różnym stopniu i czasie rozwijających się u prawie wszystkich chorych na cukrzycę [3, 4]. W blisko 25% wszystkich przypadków cukrzycy, szczególnie typu 1, po 20–25 latach jej trwania rozwija się retinopatia proliferacyjna.

PATOGENEZA

Na etiopatogenezę retinopatii cukrzycowej składają się procesy patogenetyczne o licznych kierunkach. Dotyczą one zarówno czynników ogólnych, takich jak zmiany w łożysku mikrokrążenia, jak i czynników miejscowych, związanych z mikroangiopatią siatkówki i wtórnym uszkodzeniem jej struktur nerwowych. Największy wpływ przypisuje się czynnikom genetycznym, czynnikowi czasu, hiperglikemii i toksyczności glukozy, czynnikom hemodynamicznym (np. zaburzeniom przepływu krwi przez naczynia włosowate ze zmianami w błonie podstawnej prowadzącym do przesiądek) oraz zaburzeniom hemostatycznym (np. zaburzeniom układu fibrynolizy i zmianom reologicznym) [5]. Retinopatia cukrzycowa jest główną przyczyną ślepoty u osób poniżej 60. r.ż. w USA, natomiast cukrzycowy obrzęk płamki (DME, *diabetic macular edema*) najczęściej prowadzi do utraty widzenia [6]. Częstość występowania DME rośnie wraz z czasem trwania choroby. U chorych na cukrzycę typu 1 waha się ona od 0% (u osób z cukrzycą trwającą poniżej 5 lat) do 29% (po 20 latach). W cukrzycy typu 2 odsetki te wynoszą odpowiednio 3% i 28% [7]. Niewłaściwe wyrównanie cukrzycy i nieuregulowane nadciśnienie tętnicze zdecydowanie zwiększają częstość tego groźnego powikłania i przyspieszają jego wystąpienie. Inne czynniki zwiększające ryzyko DME to m.in. [8–10]:

- czas trwania cukrzycy
- wysokie stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c})
- hiperlipidemia
- zwiększony wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*).

Bezpośrednią przyczyną obrzęku płamki jest rozszczelnienie bariery krew–siatkówka, prowadzące do przedo-

stawiania się płynu do siatkówki z powstawaniem śródsiatkóvkowych torbielowatych przestrzeni płynowych. Utrata szczelności może dotyczyć zarówno mikrotętniaków (obrzęk ogniskowy), jak i naczyń włosowatych (obrzęk rozlany), powodując pogrubienie siatkówki w obszarze plamkowym, co z kolei prowadzi do pogorszenia ostrości wzroku. Nieleczony obrzęk płamki skutkuje obniżeniem ostrości wzroku o ponad 15 liter w ciągu 3 lat u ok. 30% pacjentów [11]. Patogeneza cukrzycowego obrzęku płamki jest bardzo złożona i nie do końca poznana. Uważa się, że głównymi czynnikami zaburzającymi przepuszczalność naczyń są:

- hiperglikemia
- niedotlenienie
- indukowane nimi procesy zapalne.

LASER NANOSEKUNDOWY 2RT

Alternatywę dla konwencjonalnej laseroterapii siatkówki stanowi laser 2RTTM (*Retina Regeneration Therapy*) firmy Ellex. Wykorzystuje on impuls lasera nanosekundowego zielonego typu *Q-switched*, o długości fali 532 nm. Terapia 2RTTM posługuje się impulsami znacznie krótszymi niż stosowane w konwencjonalnej procedurze fotokoagulacji. Energia lasera pobudza nabłonek barwnikowy siatkówki (RPE, *retinal pigment epithelium*), nie powodując termicznego uszkodzenia tkanek. Długość fali 532 nm ma maksymalną selektywną absorpcję w melanosomach występujących w RPE. Melanina zawarta w organellach wewnątrzkomórkowych absorbuje światło generowane przez laser, przy czym absorpcja energii wewnątrz melaniny nie przenosi się na jej ścianę komórkową.

Komórki RPE są pobudzone do regeneracji, ale nie następuje ich koagulacja. Wybiórcze uszkodzenie cytoplazmy izolowanych komórek RPE warunkuje ich szybką apoptozę. W ciągu 7 dni po laseroterapii zachodzi proces fagocytozy uszkodzonych komórek RPE oraz zastąpienia ich (na drodze migracji i proliferacji) otaczającymi zdrowymi komórkami RPE. Nowo powstałe komórki RPE podlegają procesowi adaptacji. Dochodzi do uwolnienia czynników wzrostu oraz białek istoty pozakomórkowej. Prowadzi to do wzrostu przepuszczalności błony Brucha i normalizacji jej funkcji. Dzięki wywołanemu laseroterapią 2RT ograniczonemu efektowi apoptozy komórek RPE w siatkówce następuje aktywacja naturalnej odpowiedzi immunologicznej, warunkującej przebudowę jej struktury [12].

Pierwsze doniesienia na temat tej metody (z 2007 r.) dotyczyły jej skuteczności u 18 pacjentów. Użyto fali o długości 532 nm i energii 1 μJ na puls o czasie trwania 3 ns. Po 3 miesiącach u badanych zaobserwowano istotną statystycznie poprawę ostrości wzroku: z 0,3 do 0,1 logMaR i normalizację stanu klinicznego siatkówki ze zmniejszeniem grubości jej centralnej części o 55% [13]. W kolejnych latach ten sam zespół badaczy przeanalizował efekty terapii DME z wyko-

rzystaniem lasera 2RTTM i lasera argonowego w większych grupach (27 i 38 oczu) i w dłuższym okresie (6 miesięcy). Ponownie uzyskano pozytywne wyniki, z poprawą ostrości wzroku z 20/40 do 20/27 logMaR i normalizacją obrazu klinicznego siatkówki, wskazujące na efektywność i bezpieczeństwo nowej, badanej metody.

Okazało się, że wyniki terapii laserem 2RTTM Ellex w leczeniu obszaru wokół plamki są bardzo zbliżone do wyników standardowego leczenia (fotokoagulacją) mimo zastosowania 500-krotnie mniejszej energii [14].

W tym samym czasie zespół badaczy z Australii również przeprowadził badanie porównawcze konwencjonalnej fotokoagulacji z zabiegiem laserem nanopulsowym 2RTTM. Grupę badaną stanowiło 38 oczu, a okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. Wykonano laseroterapię 2RT w schemacie grid 500 µm od dołka z liczbą ognisk 20–120, o mocy 0,3 mJ i wielkości ogniska 400 µm, a w oczach kontrolnych – konwencjonalną laseroterapię grid. Badanie to wykazało skuteczność terapii laserem 2RTTM ze znacznie krótszym czasem regeneracji obszaru plamkowego i poprawą ostrości wzroku [15].

W ostatnich latach 2 zespoły badaczy sprawdzały mechanizm działania tej terapii, jej skuteczność i bezpieczeństwo na modelach szczurzych [16–18]. Udowodniły one selektywne niszczenie RPE bez naruszania fotoreceptorów i przebudowy głejowej, co skutkuje minimalizacją ryzyka ubytków w polu widzenia i zmniejszeniem siatkówkowego

oraz naczyńkowego odczynu zapalnego. W ciągu 6 lat w kilku pracach przeglądowych, systematyzujących wiedzę o dobrze znanych i nowych metodach leczenia retinopatii cukrzycowej i DME, laser 2RTTM wymieniano jako skuteczną i bezpieczną terapię zmian siatkówkowych [19–21].

PODSUMOWANIE

Stosowane obecnie metody leczenia retinopatii cukrzycowej wciąż nie są doskonałe. Dlatego możliwość wdrażania nowych leków i metod terapeutycznych skutecznie zapobiegających powikłaniom cukrzycowym lub hamujących ich postęp stanowi szansę na ograniczenie lub nawet wyeliminowanie konieczności stosowania metod powodujących nieodwracalną destrukcję tkanek.

Obecnie dostępne są nieliczne doniesienia oceniające skuteczność zabiegów 2RTTM. Działanie lasera nanosekundowego na plamkę w DME z pewnością wymaga dalszej obserwacji i wnikliwej randomizowanej oceny.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. nadzw. dr hab. n. med. **Andrzej Grzybowski**

Oddział Okulistyczny,

Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. J. Strusia w Poznaniu

61-285 Poznań, ul. Szwajcarska 3

e-mail: ae.grzybowski@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Healthcare Effectiveness Data and Information Set Report (HEDIS) 2013; 2: 154-156.
2. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376(9735): 124-136.
3. Janeczko-Sosnowska E. Cukrzyca typu 1. Seria: Przewodnik Lekarza Praktyka – Diabetologia. Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., Lublin 2008: 62-66.
4. Strojek K (ed.). Diabetologia – praktyczny przewodnik. Wydawnictwo Medyczne Termedia, Poznań 2009: 135-139.
5. Tator J. Patofizjologia retinopatii cukrzycowej. *Przew Lek* 2003; 6(4): 117-130.
6. Klein R, Klein B, Moss S, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: the long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102: 7-16.
7. Klein R, Klein B, Moss S, et al. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464-1474.
8. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009; 116(3): 497-503.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
10. Arend O, Remky A, Elsner AE, et al. Quantification of cystoid changes in diabetic maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36(3): 608-613.
11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: early treatment diabetic retinopathy study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103(12): 1796-1806.
12. Chidlow G, Shibebe O, Plunkett M, et al. Glial cell and inflammatory responses to retinal laser treatment: comparison of a conventional photocoagulator and a novel, 3-nanosecond pulse laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 2319-2332.
13. Marshall J, Pelonsis L, Hamilton P. Laser Treatment Shows Promise for Diabetic Macular Edema. *Retinal Today* 2008; 8: 74-75.
14. Pelosini L, Hamilton R, Mohamed M, et al. Retina rejuvenation therapy for diabetic macular edema. *Retina* 2013; 33: 548-558.

15. Casson RJ, Raymond G, Newland HS, et al. Pilot randomized trial of nanopulse retinal laser versus conventional photocoagulation for the treatment of diabetic macular oedema. *Clin Exp Ophthalmol* 2012; 40: 604-610.
16. Wood JP, Shibebe O, Plunkett M. Retinal damage profiles and neuronal effects of laser treatment: comparison of a conventional photocoagulator and a novel 3-nanosecond pulse laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(3): 2305-2318.
17. Shibebe O, Wood JP, Casson RJ, et al. Effects of a conventional photocoagulator and a 3-ns pulse laser on preconditioning responses and retinal ganglion cell survival after optic nerve crush. *Exp Eye Res* 2014; 127: 77-90.
18. Chidlow G, Plunkett M, Casson RJ, et al. Investigations into localized re-treatment of retina with a 3-nanosecond laser. *Lasers Surg Med* 2016; 48(6): 602-615.
19. Jing Lock H, Sing Fonf Ch. An update on retinal laser therapy. *Clin Exp Optom* 2011; 94(1): 43-51.
20. Park YG, Roh YJ. New Diagnostic and Therapeutic Approaches for Preventing the Progression of Diabetic Retinopathy. *J Diab Res* 2016; 2016: 1753584.
21. Chehade L, Chidlow G, Wood J, et al. Short-pulse duration retinal laser: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2016; 44(8): 714-721.