

BİZİM TƏCRÜBƏMİZDƏ VİTREAL HEMORRAGİYA İLƏ MÜŞAYƏT OLUNAN PROLİFERATİV DİABETİK RETİNOPATİYA ZAMANI İNTRAVİTREAL BEVAÇİZUMAB İNYEKSİYASI.

Akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmoloji Mərkəzi, Bakı şəh.

Diabetik retinopatiya (DR) orta yaşlı əhali arasında korluğun aparıcı səbəblərindən hesab olunur [5, 9]. Müalicə olunmadan proliferativ diabetik retinopatiyalı (PDR) xəstələrin 50%-i 5 il ərzində görmə qabiliyyətini tam itirirlər [13]. Hiperqlikemiya tor qişanın hipoksiyasına səbəb olur ki, bu da öz növbəsində vazoaaktiv faktorların aktivliyini reqlulyasiya etməklə neovaskularizasiya, makulanın ödemi və son nəticədə retinopatiya ilə ağırlaşır [6, 14]. Hiperqlikemiya nəticəsində qan elementlərinin aqreqasiyası artır və bu aqreqatlar ilk növbədə xırda damarların mənfəzini tutub obliterasiyaya səbəb olur [1, 2]. Obliterasiyaya uğramış damarların qidalandırdığı sahədə hipoksiya, işemiya meydana çıxır. Həmin nahiyədə tor qişanın işemiyası damar endotelial böyümə faktoru (DEBF) kimi vazoproliferativ faktorların xaric olmasına səbəb olur və nəticədə neovaskularizasiya əmələ gəlir [3, 4]. İnkişaf etmiş PDR zamanı şüşəvari cisimdə DEBF-in səviyyəsi üç dəfədən çox artmış olur [11]. Müəyyən edilmişdir ki, DEBF-in göz daxili inyeksiyası mikrodamar anomaliyalarına və tor qişanın işemiyasına səbəb olur [7]. Panretinal lazer fotokoagulyasiyası (PRF) proliferativ diabetik dəyişikliklərin əsas müalicə üsulu hesab edilir [8, 19]. Belə ki, lazer terapiyası görmənin kəskin itirilməsinə səbəb olan vitreal hemorragiyanın (VH) qarşısını ala bilər. Bununla yanaşı maksimum lazer müalicəsi olunmuş gözlərdə belə VH müşahidə olunur [17]. Müasir dövrdə retinal neovaskularizasiyanın (RNV) müalicəsinin sürətlə inkişaf edən istiqamətlərindən biri də DEBF reseptorların aktivliyini, həmin bu faktorları inhibizə etməklə blokada edən antiDEBF preparatlarının tətbiqidir [15, 18]. Bu məqsədlə istifadə olunan bevaçizumab (Avastin, Genentech Inc., San Francisco) preparatı DEBF-ə qarşı monoklonal antitel olub, düz və köndələn çəmbər bağırsağ xərçənginin müalicəsi üçün istifadə olunan dərman və qida məhsullarına nəzarət idarəsi tərəfindən tövsiyə edilmişdir [16]. Avastin hər iki tip DEBF-i inhibizə edir [20]. Ədəbiyyatda qeyd olunduğu kimi intravitreal Avastin inyeksiyası (İVAİ) RNV-nin repressinə səbəb olmuşdur [10, 11, 12]. VH ilə fəsadlaşmış RNV zamanı intravitreal Avastin inyeksiyasının istifadəsi əlavə müalicə üsulu kimi yenidir. Yuxarıda deyilənləri nəzərə alaraq PDR zamanı İVAİ-nin nəticələrinin öyrənilməsi mühim aktualıq kəsb edir.

İşin məqsədi: Proliferativ diabetik retinopatiya zamanı retinal neovaskularizasiyanın və vitreal hemorragiyanın müalicəsində intravitreal Avastin inyeksiyasının effektivliyinin öyrənilməsi olmuşdur.

Material və metodlar: Tədqiqat zamanı ən azı bir İVAİ olunmuş 54 xəstə (98 göz) müayinə edilmişdir. Bunlardan 37 nəfər (68.5%) qadın, 17 nəfər (31.5%) kişi, orta yaş həddi 49 ± 11 (38-60 arası), 49 nəfərdə (90.7%) II tip, 5 nəfərdə (9.3%) isə I tip şəkərli diabet (ŞD) olmuşdur. Bütün gözlərdə PRF: 46 gözdə tam, 8 gözdə isə natamam kurs aparılmışdır. Aparılmış lazer müalicəsinə baxmayaraq RNV tam reqress etməyib, 14 gözdə isə DR VH ilə ağırlaşmışdır. 8 gözdə klinik əhəmiyyətli makulyar ödem aşkar olunmuşdur. Ən yüksək korreksiya ilə orta görmə itiliyi $0,3 \pm 0,25$ olmuşdur.

İVAİ-yə göstərişlər:

1. PRF-nin aparılması fonunda RNV-nin reqress etməməsi;
2. Müşahidə edilən vitreal hemorragiya.

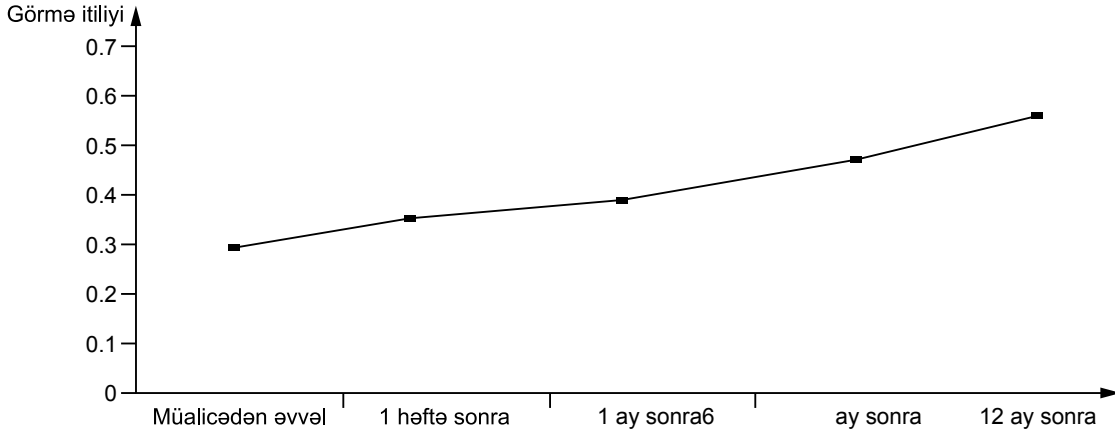
Tor qişanın traksion qopması olan gözlər tədqiqata daxil edilməmişdir.

Bütün xəstələrdə standart oftalmoskopik müayinə metodları (vizometriya, tonometriya, biomikrooftalmoskopiya) ilə yanaşı, mümkün olan hallarda optik koherent tomoqrafiya, flüoresens angioqrafiya müayinələri aparılmış və göz dibinin rəngli şəkilləri çəkilmişdir.

İVAİ cərrahi əməliyyat otağında, steril şəraitdə, yerli anesteziya altında, limbdən 3,5-4,0 mm aralı, 1,25 mq (0,05ml) miqdarında olmaqla aparılmışdır. Profilaktik məqsədlə inyeksiyadan əvvəl və sonra 1 həftə müddətində geniş spektrli antibiotik damcısı təyin edilmişdir. Pasiyentlər inyeksiyadan 1 gün, 1 həftə, 1 ay sonra və hər ay olmaqla bütün tədqiqat müddətində müayinə edilmişlər. Tədqiqat müddəti 12 ay olmuşdur. Təkrar inyeksiya göstəriş olduqda, I inyeksiyadan ən azı 1 ay sonra olunmuşdur. İnyeksiyanın nəticəsi kimi görmə itiliyinin artması, VH-ın sorulması, oftalmoskopik və flüoresens angioqrafiyada qeyd olunan RNV-nin reqressi kimi əlamətlər qiymətləndirilmişdir.

Nəticələr və müzakirə: Aparılmış tədqiqatlar nəticəsində ən yüksək korreksiya ilə orta görmə itiliyinin 1 həftədən sonra $0,35 \pm 0,25$, 1 aydan sonra $0,4 \pm 0,25$, 6 aydan sonra $0,5 \pm 0,25$, 12 aydan sonra isə $0,55 \pm 0,25$ olması müəyyən edilmişdir (səkil 1). Görmə itiliyi 20 gözdə (20,4%) 2 sıra və daha çox, 44 gözdə (44,9%) 1 sıra artmış,

30 gözdə (30,6%) dəyişilməmiş, 4 gözdə (4,1 %) isə işemik makulopatiya ilə əlaqədar zəifləmişdir. 6 gözdə görmə itiliyinin artması makulyar ödem azalması ilə əlaqələndirilmişdir. İVAİ-dan sonra makulyar ödem azalması kimi nəticə digər elmi tədqiqatlarda da [4] öz əksini tapmışdır. Görmə itiliyinin artması bütün tədqiqat müddətində stabil olaraq qalmışdır.

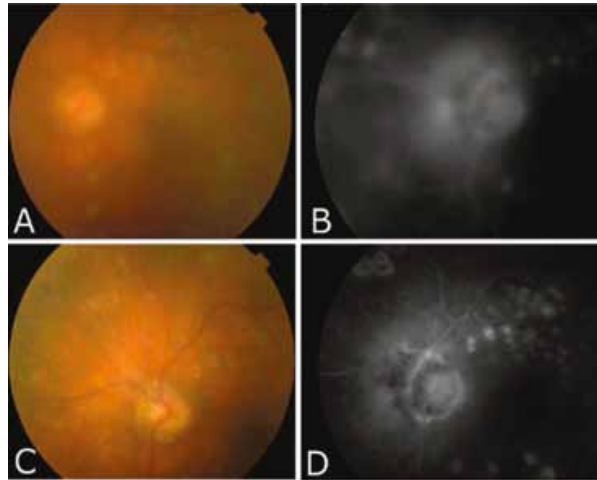


Şəkil 1. Tədqiqat müddətində ən yüksək korreksiya ilə görmə itiliyinin orta göstəricilərinin dinamikası

14 gözdən 9-da VH 4-12-ci həftə müddətində tam, 5 gözdə isə qansızmanın qalığı qalmaqla natamam sorulmuşdur (şəkil 2 və 3).

4 gözdə reperfuziya ilə əlaqədar təkrar qansızma olmuşdur. Təkrar inyeksiyadan sonra 8 gözdə 3 həftədən sonra reperfuziya reqres etmişdir.

Retinal neovaskularizasiyanın reqressi 74 gözdə (75,5 %) 1 və ya 2 inyeksiyadan sonra 6-14 həftə arasında başa çatmışdır (şəkil 3 və 4). Oxşar nəticələr digər müəlliflər [3] tərəfindən də PDR zamanı İVAİ-nin istifadəsi zamanı alınmışdır, belə ki, tor qişanın bütün seqmentlərində neovaskulyar damarların reqressi maksimal olaraq 6-cı həftənin sonunda qeyd olunmuşdur. Bizim təcrübəmizdə isə 24 gözdə (24,5 %) neovaskularizasiya nəzərəcarpacaq dərəcədə azalsa da, tam reqres müşahidə olunmamışdır. Birinci inyeksiyadan 3-4 ay sonra 10 gözdə reqressiya etmiş neovaskulyar damarların reperfuziyası müşahidə olunmuşdur (şəkil 4).



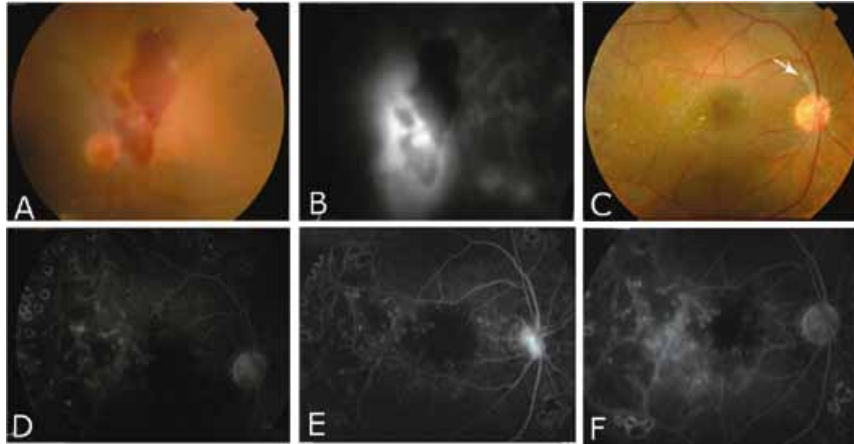
Şəkil 2. Pasient A., 53 yaş, Diaqnoz: PDR, vitreal hemorragiya ilə.

A. Göz dibi elementləri qanın qismən sorulması hesabına vizualizasiya olunur;

B. Angioqrammada diskin neovaskularizasiyası (DNV) qeyd olunur;

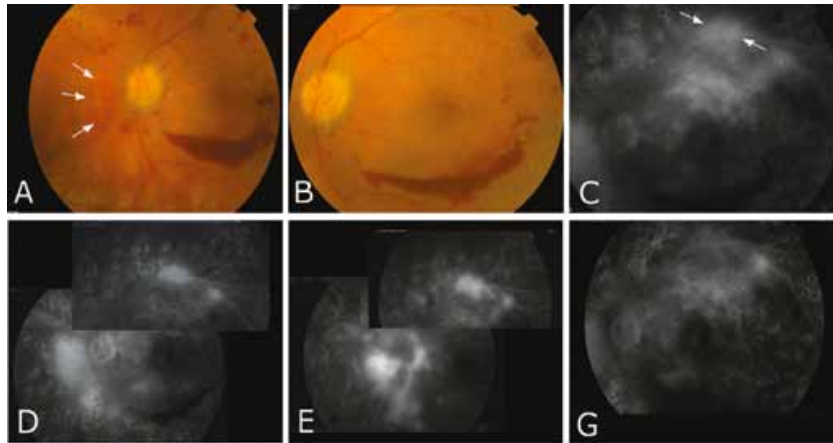
C. İVAİ-dan 1 ay sonra VH tam sorulmuşdur;

D. Angioqrammada DNV-nın tam reqressi qeyd olunur.



Şəkil 3. Pasient B., 40 yaş, Diaqnoz: PDR, vitreal hemorragiya ilə.

- A. Göz dibinin rəngli fotosəklində VH qeyd olunur;
 B. Angioqrammada aşkar DNV və nazal nahiyədə işemiya qeyd olunur;
 C. İVAİ-dən 1 ay sonra VH tam sorulmuşdur və disk ətrafında fibroz şvart qeyd olunur. Makula aparılmış grid lazerkoagulyasiyadan sonra quru görünür;
 D. Angioqrammada DNV-nin tam reqressi qeyd olunur;
 E. Angioqrammada I inyeksiyadan 3 ay sonra DNV-nin yenidən perfuziyası aşkar edilir;
 F. II inyeksiyadan 2 həftə sonra DNV yenidən tam reqres etmişdir.



Şəkil 4. Pasient M., 43 yaş, Diaqnoz: PDR, preretinal qansızma ilə

- A. Diskin üzərində və nazal hissədə neovaskularizasiya (oxla göstərilmişdir), rəngli fotoda yuxarı damar arkadası nahiyəsində neovaskularizasiya görünür. Görmə itiliyi 0,4-dür;
 B. Birinci İVAİ-dən sonra göz dibi elementlərinin daha yaxşı vizualizasiyası və DNV-nin reqressi qeyd olunur;
 C. Angioqrammada DNV-nin tam reqressi, nazal nahiyədə isə neovaskularizasiya və yuxarı damar arkadası ətrafında qalıq sızma qeyd olunur. Makulyar zonada ödem vardır, lakin mərkəz qurudur;
 D. Angioqrammada yuxarı damar arkadası və diskdən nazal nahiyədə qalıq sızma görünür, DNV yoxdur;
 E. Angioqrammada diskin üzərində, nazal və yuxarı damar arkadası nahiyəsində reperfuzya qeyd olunur;
 F. İVAİ-dən 4 həftə sonra angioqrammada DNV və RNV qeyd olunmur. Son görmə itiliyi 0,7 olmuşdur.

28 gözdə təkrar inyeksiyaya ehtiyac olmuşdur. Təkrar inyeksiyaya səbəb: 10 gözdə reqressiyaya məruz qalmış damarların reperfuzyası, 4 gözdə reperfuzya ilə yanaşı təkrar vitreal hemorragiya və 4 gözdə vitreal hemorragiyanın tam sorulmaması və qalıq neovaskularizasiya olmuşdur. 4 gözdə isə 3 intravitreal inyeksiya olunmuşdur. Tədqiqat müddətində ümumən 130 intravitreal Avastin inyeksiyası olunmuşdur.

Intravitreal Avastin inyeksiyasından sonra heç bir halda endoftalmit, göz daxili təzyiqin qalxması, tor qişanın reqmatogen qopması kimi yerli və trombo-emboliya kimi sistem fəsadlar qeyd olunmamışdır.

Yekun:

Aparılmış tədqiqatlar intravitreal Avastin inyeksiyasının proliferativ diabetik retinopatiyanın müalicəsində effektiv və təhlükəsiz metod olmasını göstərmişdir.

Bu müalicə üsulundan lazer terapiyasına əlavə olmaqla retinal neovaskularizasiyanın reqres etməsi və vitreal hemorragiyanın daha tez sorulması məqsədlə istifadə oluna bilər.

Somatik ağır xəstələrdə hemoftalm zaman pars plana vitrektomiya əməliyyatının aparılmasına əks göstəriş olduqda intravitreal Avastin inyeksiyası neovaskulyar damarların reqressi hesabına yeni qansızmanın olmaması və köhnə hemorragiyanın tədricən sorulmasına şərait yaratmaqla əməliyyatın müvəqqəti təxirə salınmasına imkan verir.

Həmçinin kistoz makulyar ödem zamanı intravitreal triamsinalon inyeksiyasına əks göstəriş olduqda Avastinin dolayı ödem əleyhinə təsiri ilə əlaqədar olaraq istifadəsi mümkündür. Qeyd etmək lazımdır ki, bu sahədə tədqiqatlar davam etdirilir.

ƏDƏBİYYAT

1. Агаева Т.С. К вопросу о неоваскуляризации роговицы при сахарном диабете // Азербайджанский медицинский журнал, Баку, 1981, с. 48-51
2. Алиева З.А., Насруллаева Н.М., Агаева Т.С. Диагностическое значение неоваскуляризации роговицы при сахарном диабете / Материал Всесоюзного съезда офтальмологов, Москва, 1985, Том VI, с. 38-40
3. Бикбов М.М., Сережин И.Н., Алтынбаев У.Р., Усубов Э.Л. Эффективность препарата Авастин при хориоидальной и ретинальной неоваскуляризации различной этиологии / Сборник научных статей по материалам международной научно-практической конференции «Современные технологии лечения заболеваний переднего и заднего сегментов глаза», Уфа, 2008, с. 47-50
4. Бойко Э.В., Сосновский С.В., Филохина О.В., Смирнов И.Н. АнтиVEGF-терапия в лечении интраокулярной неоваскуляризации различного генеза / Микролекции тезисы докладов III Всероссийский семинар-«круглый стол», Ростов-на-Дону, 2008, с. 209-211
5. Измайлов А.С. Диабетическая ретинопатия и макулярный отек (диагностика, лазерное лечение). Автореф. дис. д-ра мед. наук, СПб., 2004, 46 с.
6. Кацнельсон Л.А., Фарафонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаза. М., 1990.
7. Семенов А.Д. Ромашенко Ф.А., Плохова О.А., Панкова О.П. Аргонлазеркоагуляция при диабетических макулярных изменениях // Офтальмологический журнал., 1988, №4, с. 207-209.
8. Субботина И.Н., Смирнова Е.Н., Калинина Е.В. Ранняя диагностика и выбор тактики лечения при патологии переднего отдела глаза у больных сахарным диабетом / Сборник научных статей по материалам научно-практической конференции «Сахарный диабет и глаз» ГУ НИИ глазных болезней РАМН, 2006, с. 233-239.
9. Ashraf M., et al. Intravitreal bevacizumab injection in proliferative diabetic retinopathy // Clinical Ophthalmology 2007, vol.1, pp.149-155.
10. Avery R.L. Regression of retina and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab treatment // Retina, 2006, vol. 26, pp.352-353.
11. Chew EY. Major clinical trials of vitreoretinal diseases. In: Regillo CD, Brown GC, Flynn HW (ed). Vitreoretinal disease, the essentials. New York: Theme Medical Publishers Inc., 1999, pp. 667-677.
12. Davidorf F.H., Mouser J.G., Derick R.J. Rapid improvement of rubeosis from a single bevacizumab injection // Retina, 2006, vol. 26, pp. 354-356.
13. Malik R.A., Li C., Aziz W., et al.. Elevated plasma CD105 and vitreous VEGF levels in diabetic retinopathy // J. Cell Mol. Med., 2005, vol. 9, pp. 692-697.
14. Manzano R.P.A., Peyman G.A., Khan P., et al. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin) // Retina, 2006, vol.26, pp. 257-261.
15. Pieramici D.J. Expanding experience positive for off-label bevacizumab treatment of exudative AMD // Eurotimes, September, 2006.
16. Roberta P.A., Gholam A., Palwasha Khan, Muhamet Kivilcim., et al. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab. The Journal of Retinal and Vitreous diseases, 2006, vol. 26, pp. 257-261.
17. Rosenfeld P.J., et al. Ranibizumab For Neovascular Age-Related Macular Degeneration // New England journal of medicine, October 5, 2006.
18. Spaide R.F., Fisher Y.L. Intravitreal bevacizumab treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage // Retina, 2006, vol.26, pp. 275-278.

19. Tolentino M.J., Miller J.W., Gragoudas E.S., et al. Intravitreal injection of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate // Ophthalmology, 1996, vol. 103, pp.1820-1828.
20. Wilkinson-Berka J.L. Vasoactive factors and diabetic retinopathy: Vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2 and nitric oxide // Curr. Pharm. Des., 2004, vol. 10, pp. 3331-3348.

Алиев Х.Д., Абдуллаева Э.А.

НАШ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ БЕВАЦИЗУМАБ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ С КРОВОИЗЛИЯНИЕМ В СТЕКЛОВИДНОЕ ТЕЛО

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

РЕЗЮМЕ

Целью работы являлось изучение эффективности интравитреального введения бевацизумаба (Авастина) (ИВВА) при пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) с неоваскуляризацией сетчатки и кровоизлиянием в стекловидном теле. Было обследовано 98 глаз с пролиферативной диабетической ретинопатией, по крайней мере с одной ИВВА. Период наблюдения составил один год. Проведенные исследования показали безопасность и эффективность ИВВА при лечении ПДР. Этот метод может использоваться как дополнительная терапия к лазерной фотокоагуляции для быстрого регресса неоваскуляризации сетчатки и рассасывания кровоизлияний в стекловидном теле.

Aliyev Kh.D., Abdullayeva E.A.

OUR EXPERIENCE OF THE IMPLEMENTATION OF INTRAVITREAL BEVACIZUMAB INJECTION IN TREATMENT FOR VITREOUS HEMORRHAGE IN PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

National Ophthalmology Centre named after acad. Zarifa Aliyeva, Baku.

SUMMARY

The purpose of this research consisted of studying of efficacy of intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR). Ninety eight eyes having PDR were treated with at least one intravitreal injection of bevacizumab. Follow up period reached one year. Remote follow-up showed, that intravitreal bevacizumab was safe and effective in treatment of PDR. It can be used as an adjunctive therapy with laser photocoagulation, because it can induce effective regression of retinal neovascularization and rapid clearance of vitreous hemorrhage.