

УДК: 617.736-007:617.723-002

Абдуллаева Э.А., Саидова Л.Х., Алиев Х.Д., Керимова Р.С., Гаджи И.Ф.

ПРИМЕНЕНИЕ ANTI-VEGF ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ХОРИОИДАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПРИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛОДИСТРОФИИ

Национальный Центр Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой, г.Баку, Азербайджан

Ключевые слова: *возрастная макулярная дегенерация, хориодальная неоваскуляризация, фактор роста эндотелия сосудов – VEGF, анти-VEGF, Луцентис (Ranibizumab), Эйлеа (Aflibercept), интравитреальная инъекция*

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из распространенных причин снижения зрения у людей старше 55 лет [1]. По данным ВОЗ, в настоящее время более 45 миллионов человек в мире страдают этим заболеванием. Этиология ВМД точно не известна, но не исключается роль генетических и экологических факторов. Тяжесть заболевания обусловлена центральной локализацией процесса и в большинстве случаев двусторонним поражением глаз [2].

Различают две формы ВМД – сухую и влажную. Заболевание начинается с сухой формы, которая с течением времени переходит в развитую сухую ВМД и в конечном итоге, может трансформироваться во влажную форму, известную как неоваскулярная макулодистрофия (МД), или экссудативная форма ВМД, что является наиболее серьезной и агрессивной формой этой патологии. По данным различных источников литературы влажная форма встречается в 10-20% случаях у пациентов с сухой ВМД [1, 2]. Эта форма характеризуется аномальным, патологическим ростом новообразованных сосудов, начинающихся из слоя хориокапилляров сосудистой оболочки и прорастающих через дефекты мембраны Бруха под пигментный эпителий (ПЭ) сетчатки или нейроэпителий [3].

Пусковым фактором роста новообразованных сосудов при хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) является фактор роста эндотелия сосудов - VEGF, являющийся естественным белком в организме человека [4]. VEGF – это ключевой регулятор физиологического ангиогенеза [5].

Измененная активность VEGF может вызывать сосудистые заболевания, например, аномальный рост новых неполноценных кровеносных сосудов в глазу, что приводит к патологическому увеличению проницаемости и отеку в макулярной зоне, вследствие чего часто формируются рубцы, ухудшается центральное зрение [4, 5, 6].

Таким образом, все осложнения и снижение зрения при влажной форме ВМД связаны с ростом неполноценных кровеносных сосудов, поэтому воздействие именно на это звено заболевания, а именно ингибирование VEGF, дает наиболее положительный лечебный эффект [7].

В современной фармацевтике числятся несколько препаратов, блокирующих рецепторы VEGF при ХНВ, такие как Макуген (Pegaptanib), Авастин (Bevacizumab), Луцентис (Ranibizumab) и Эйлеа (Aflibercept), приводящие к регрессии неоваскулярных сосудов [6].

Луцентис (Ranibizumab) представляет собой антигенсвязывающий фрагмент мышинового антитела к VEGF, полученный методом генной инженерии (рекомбинантный препарат). Являясь высокоспецифичной частью антитела к VEGF, молекула препарата Луцентис имеет низкий молекулярный вес (48кДа), что позволяет ему лучше проникать через все слои сетчатки к объекту воздействия – рецепторам VEGF новообразованных сосудов. Рекомендуемая доза интравитреального введения Луцентиса составляет 0,5мг [8].

Основываясь на положительных результатах клинических исследований, в июне 2006 года Луцентис был утвержден FDA, как препарат для лечения хориоидальной неоваскуляризации, связанной с ВМД [9, 10].

Эйлеа (Aflibercept) – это рекомбинантный белок, состоящий из частей человеческих рецепторов VEGF-1 и -2, внеклеточных доменов связанных с Fc- фрагментом человеческого IgG1, и приготовленный в виде изотонического раствора для интравитреального введения [11]. Aflibercept действует как растворимый рецептор- приманка, который связывает VEGF и плацентарный фактор роста (PlGF), и таким образом блокирует их связывание с нативными рецепторами и подавляет активность последних. Рекомендуемая доза препарата составляет 2 мг [12].

Таким образом, анализ современной литературы свидетельствует, что сегодня антиангиогенная терапия

заболеваний глаз, протекающих с неоваскуляризацией, сосредоточена на анти- VEGF препаратах.

Цель – провести сравнительный анализ эффективности применения препаратов Луцентис (Ranibizumab) и Эйлеа (Aflibercept) в лечении хориоидальной неоваскулярной мембраны при влажной возрастной макулодистрофии с учетом морфометрических характеристик структуры хориоретинального комплекса по данным оптической когерентной томографии в ранние и отдаленные сроки наблюдения.

Материал и методы исследования

Помимо стандартных методов диагностического клиничко-офтальмологического обследования при ВМД, таких как определение остроты зрения (ОЗ), пневмотонометрия, офтальмобиомикроскопия, мы применяли современные методы диагностического исследования сетчатки глаза. Среди них наиболее информативным является оптическая когерентная томография (ОКТ) (Spectral Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec, Inc. Dublin), которая позволяет выявить изменения внутри тканевых структур сетчатки и определить форму МД [13]. Это исследование позволяет дать оценку эффективности проводимого лечения. Для уточнения диагноза, определения стадии заболевания и правильного выбора тактики лечения, помимо ОКТ, мы проводили флюоресцентную ангиографию (ФАГ) (FF 450 Plus, Zeiss).

Интравитреальные инъекции (ИВИ) выполнялись 40 пациентам (52 глаз) в условиях операционной, из которых мужчин было 26, женщин – 14 в возрасте от 55 до 70 лет. Сопутствующие заболевания – гипертоническая болезнь, атеросклероз. Из отобранных для проводимого исследования больных были исключены пациенты с витреомакулярной адгезией в области фовеа, определенной с помощью ОКТ. На основании ангиографических характеристик ФАГ из 52 глаз в 30-и случаях была выявлена «классическая» форма ХНВ (во французской литературе принято название «видимая»), а в 22-х – «скрытая» или «окулярная» форма ХНВ (Рис.1).

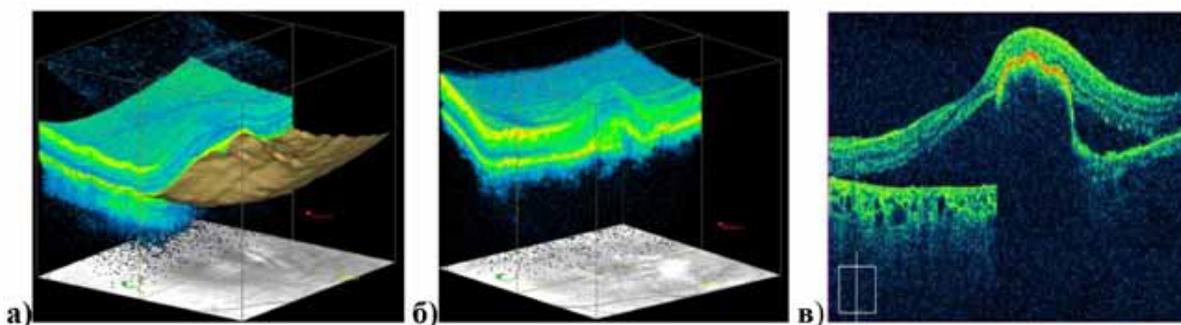


Рис.1. ОКТ: ХРН а) «окулярная» форма, б) классическая форма, в) эффект «тени» при геморрагическо- экссудативной форме влажной ВМД

20-ти пациентам (26 глаз) был введен Луцентис – в дозе 0,5 мг, а остальным 20-ти пациентам (26 глаз) – Эйлеа в дозе 2 мг. Препарат вводился с помощью иглы 27-30 Гейдж после дезинфекции конъюнктивальной полости 5% раствором повидона йод.

ИВИ проводилось на расстоянии 3,5-4 мм от лимба, в проекции плоской части цилиарного тела, в нижне-наружном или верхне-наружном квадранте глазного яблока, после чего пациентам назначались инстилляционные антибиотики по схеме.

Динамическое наблюдение за пациентами проводилось через 20 дней, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, и год.

Результаты и их обсуждение

При первичном обращении все больные предъявляли жалобы на снижение ОЗ, иногда ксантопсии, появление позитивной центральной скотомы, метаморфопсии. При этом надо отметить, что снижение зрения у больных с «окулярной» формой прогрессировало медленнее, чем у больных с «классической». При офтальмобиомикроскопии выявлялись сероватая элевация ПЭ, суб - и интратретинальная экссудация, ретинальные геморрагии и отложения липидных экссудатов, серозная отслойка сетчатки. Иногда зону неоваскуляризации окружал пигментированный контур. В некоторых случаях наблюдался кистовидный макулярный отек.

ФАГ позволила выявить такие характерные признаки «классической» ХНВ как: отчетливая гиперфлюоресценция в ранней фазе ангиографии, имеющая первоначально четкие края, но по мере нарастания экстравазального выхода флюоресцеина (феномен ликиджа) постепенно размывающиеся. Неоваскулярная сеть «классической» мембраны выявлялась в виде кружева, «веера», «спиц в колесе».

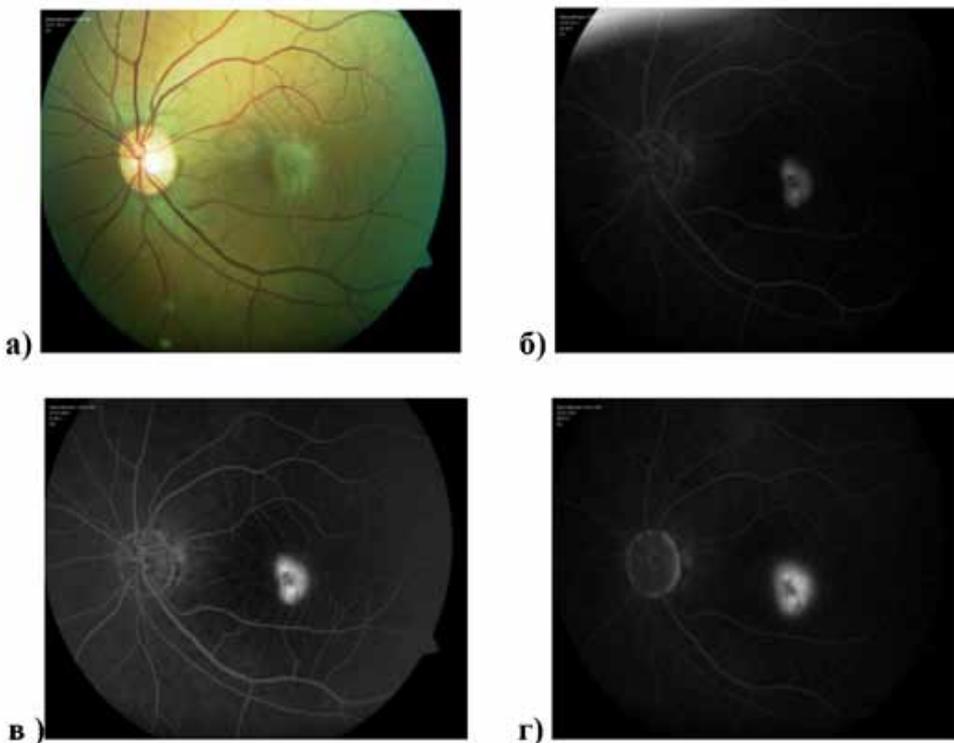


Рис. 2. Пациент А.М., 54 года: а) серозная отслойка нейроэпителия, б) раннее появление гиперфлюоресценции ХНВ (19сек), в) быстрое нарастание интенсивности гиперфлюоресценции и появление экстравазального выхода красителя (27сек), г) массивный экстравазальный выход флюоресцеина в позднюю фазу ангиографии (5 мин)

Серозная отслойка сетчатки прогрессивно окрашивалась в фазе рециркуляции (Рис.2).

«Скрытая» ХНВ характеризовалась поздней неравномерной гиперфлюоресценцией с нечеткими границами, отсутствием видимого источника гиперфлюоресценции, наличием диссеминированных точечных фокусов гиперфлюоресценции в виде булавоочных головок («pinpoints») (Рис.3).

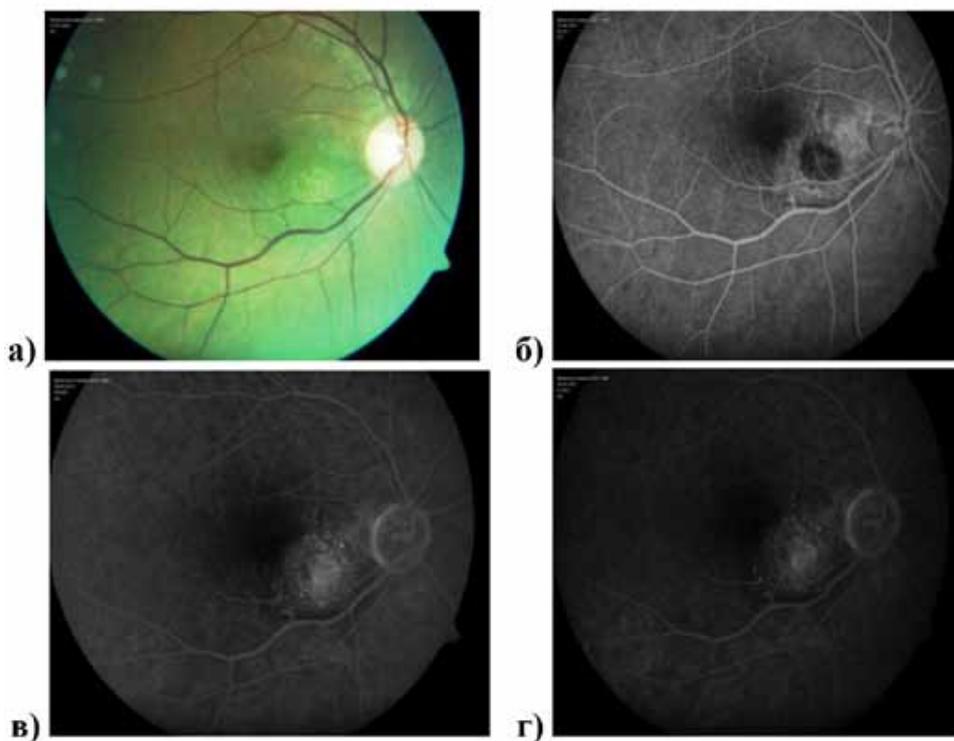


Рис.3. Пациент А.Ф., 53 года: а) отсутствие клинически определяемой отслойки нейроэпителия, б) негетогенная гиперфлюоресценция в центральной зоне (36 сек), в) экстравазальный выход флюоресцеина в позднюю фазу исследования (10 мин), г) множественная точечная гиперфлюоресценция в виде «булавоочных головок» (pinpoints)

ОКТ, в дополнении к ФАГ, позволила обнаружить наличие экссудативной активности патологических сосудов, выявить локальную отслойку ПЭ и определить ее высоту, определить степень повреждения ПЭ и его разрывы, обнаружить наличие зоны высокой оптической плотности (гиперрефлективная полоса) рядом с ПЭ, а также оценить архитектуру слоев сетчатки, толщину фиброзных изменений [14]. При

классической ХНВ на ОКТ обнаруживалось утолщение среза сетчатки и интратретинальные кисты. ХНВ определялась как гиперрефлективная полоса, расположенная под ПЭ и отделенная от него свободным щелевидным гипорефлективным пространством. Эффект «тени» наблюдался у 5 больных (5 глаз - 9,6%), особенно при геморрагическо- экссудативных формах ВМД (Рис.1).

Всем пациентам с ХНВ (видимая или оккультная форма) проводили ИВИ анти - VEGF препаратов. При этом при каждом очередном посещении пациентом врача регистрировали ОЗ, ВГД, оценивали офтальмоскопическую картину глазного дна, проводили повторную ОКТ до лечения, через 20 дней, 1 месяц и через год после начало лечения (Рис.4).

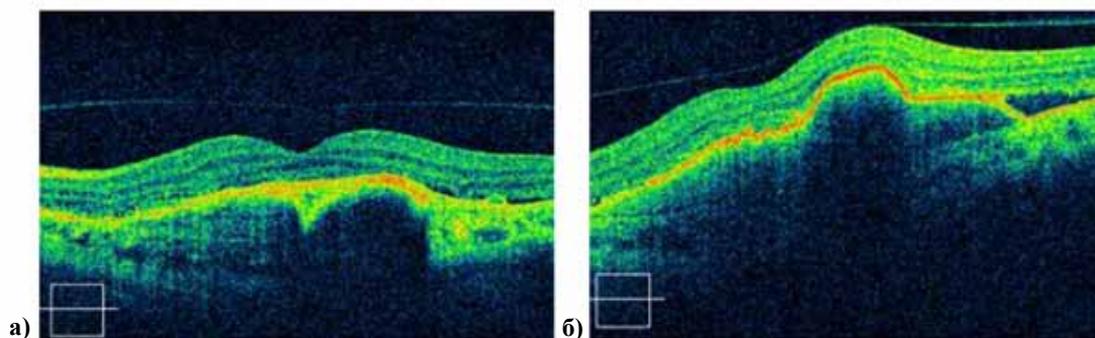


Рис.4. ОКТ: Пациент Р., 64 лет, ХНВ «оккультная» форма, а) Состояние при первичном обращении, б) Состояние через 20 дней после ИВИ Эйлеа (Aflibercept)

Через 20 дней после ИВИ анализ результатов визометрии показал постепенное повышение ОЗ. У 26 пациентов (34 глаз - 65,4%) было зарегистрировано повышение ОЗ не менее чем на 20%. Улучшение зрения отмечено у больных с достаточно высоким исходным зрением. У 10 пациентов (14 глаз - 27,0%) ОЗ увеличилось на 10-15%. Офтальмобиомикроскопически было отмечено уменьшение экссудации. В 4-х глазах (4 пациента - 7,6%) зрение оставалось на уровне исходного – стабилизация процесса. Отсутствие функционального улучшения объяснялось субфовеолярной локализацией элевации пигментного эпителия, фовеолярной фиксацией задней гиалоидной мембраны при формировании задней отслойки стекловидного тела.

По данным ОКТ определялось уменьшение ширины основания ХНВ в среднем с 1000 ± 379 мкм до 510 ± 213 мкм и достоверное уменьшение высоты ХНВ с 680 ± 380 мкм по 257 ± 208 мкм; прекратилась экссудация, кисты частично или полностью исчезли, сетчатка уплостилась (Рис.5).

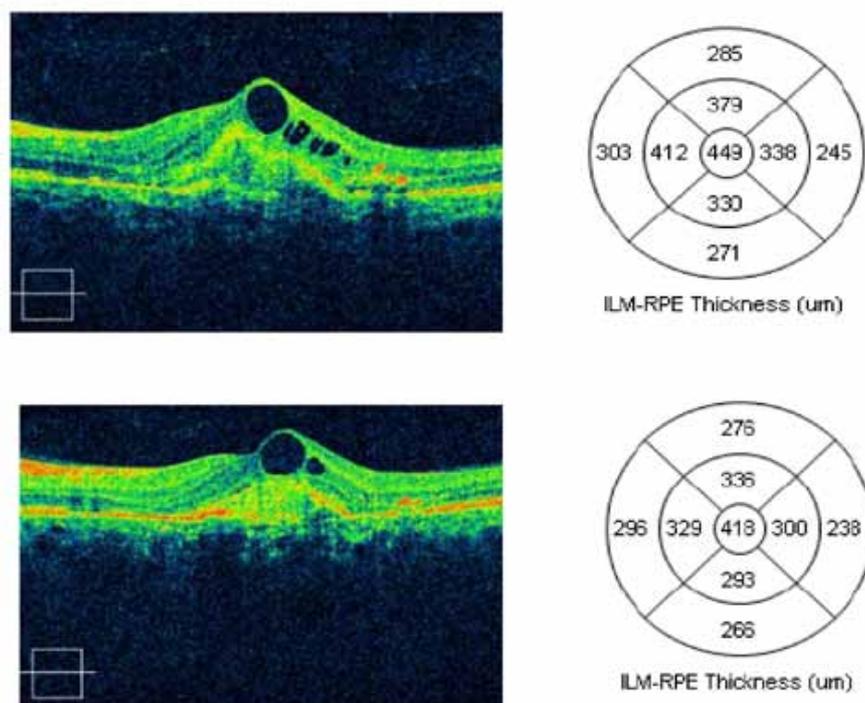


Рис.5. ОКТ: Пациент А., 55 лет, ХНВ «классическая» форма, а) Состояние при первичном обращении, б) Состояние через 20 дней после ИВИ Эйлеа (Aflibercept)

Однако, несмотря на положительную динамику данных ОКТ, после первой ИВИ к концу первого месяца вновь отмечалась невыраженная активация ХНВ. Инъекции ИВИ как Луцентиса, так и Эйлеа были произведены трижды с месячным перерывом. После чего в динамическом наблюдении пациентов было обнаружено, что последующие ИВИ препарата Эйлеа могут быть произведены раз в два месяца, а Луцентиса раз в 1 месяц. При этом значимой разницы в клиническом эффекте данных препаратов обнаружено не было (Рис.6).

Молекула Луцентиса имеет только один домен. Несмотря на единственный связывающий участок, Луцентис обладает высоким сродством к VEGF. Период полураспада Луцентиса составляет 28-30 дней, что и обосновывает интервалы между введением препарата. Ежемесячные ИВИ Луцентиса останавливают рост сосудов в 90% случаев с ВМД, из них у 30%-40% пациентов улучшается зрение [15, 16].

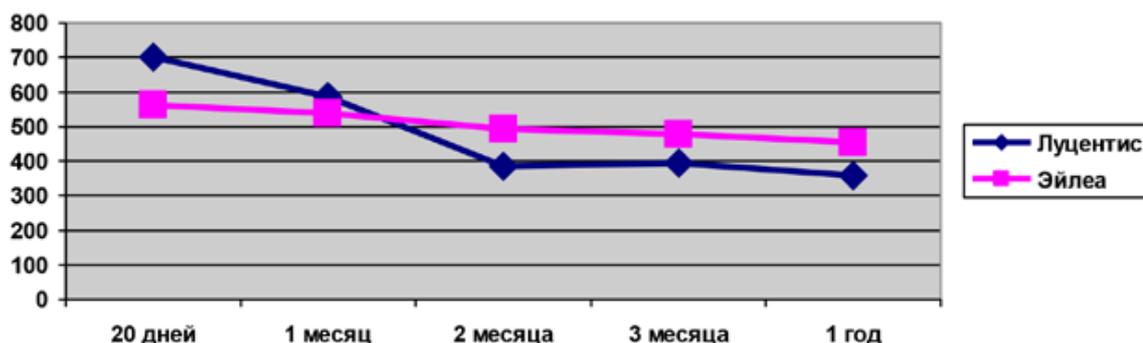


Рис. 6. Результаты ОКТ динамического наблюдения за пациентами после ИВИ анти- VEGF препаратов

Эйлеа (Aflibercept) – это димерный гликопротеин с белком молекулярной массой 97 кДа. Интравитреальный период полувыведения ранибизумаба и афлиберсепта по расчетам составляет 3,2 и 4,8 дней, соответственно [17].

Прогнозируемая зависимость от времени интравитреальная биологическая активность 0,5 мг ранибизумаба через 30 дней схожа с прогнозируемой активностью 1,15 мг афлиберсепта через 79 дней после инъекции [18].

Все схемы введения Эйлеа не уступают схеме ежемесячного введения Луцентиса. Схема введения Эйлеа каждые 2 месяца может снизить необходимость в ежемесячном контроле.

Выводы:

1. Результаты исследований продемонстрировали идентичную клиническую эффективность препаратов Эйлеа (Aflibercept) и Луцентис (Ranibizumab) в лечении хориоидальной неоваскуляризации при возрастной макулодистрофии.
2. Эйлеа обладает более продолжительным действием, чем Луцентис (схема введения Эйлеа- каждые 2 месяца, а Луцентиса – каждый месяц).
3. Срок действия Эйлеа и схема его введения исключают необходимость в ежемесячном контроле пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coleman H.R. et al. Age- related macular degeneration // Lancet, 2008, v.372, p.1835-1845.
2. Bourla D.H., Young T.A. Age-related macular degeneration: A practical approach to a challenging disease // The American Geriatrics Society, 2006, v.54, p.1130-1135.
3. Solomon S.D., Lindsley K. et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration // Cochrane Database syst. Rev., 2014, PubMed.
4. Ferrara N., Damico L. et al. Development of ranibizumab, an anti-VEGF antigen binding fragment, as therapy for neovascular age- related macular degeneration // Retina. J. Retinal and vitreous diseases, 2006, v.26(8), p.859-870.
5. Bandello F., Battaglia Parodi M. Anti-VEGF // Developments in Ophthalmology, Switzerland, Basel, 2010, v.46, p.144.

6. Лихванцева В.Г., Белоус О.В., Арутюнян Е.В. VEGF-зависимая антиангиогенная терапия в офтальмологии // Офтальмохирургия, 2011, №1, с.82-88.
7. Solomon S.D., Lindsley K., et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration // Cochrane Database syst. Rev., 2014, PubMed.
8. Rosenfeld P.J. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // N. Engl. Med., 2006, v.355, p.1419-1431.
9. Козина Е.В., Малафеев А.В., Бронская А.Н. Качественный анализ данных исходной оптической когерентной томографии в оценке функционального прогноза интравитреального введения препарата Луцентис при лечении «влажной» формы ВМД / IV Всероссийский семинар – «круглый стол» «Макула-2010». Ростов-на-Дону, 2010, С.444-445.
10. Трубилин В.Н., Южакова О.И., Гусев Ю.А. и др. Наш опыт применения Луцентиса в лечении неоваскулярной формы ВМД / IV Всероссийский семинар – «круглый стол» «Макула-2010». Ростов-на-Дону, 2010, с.472.
11. VEGF Trap-Eye briefing document / FDA Ophthalmic Drugs Advisory Committee, June 17, 2011.
12. Stewart M.W., Rosenfeld P.J. Aflibercept (VEGF Trap-eye): the newest anti-VEGF drug // Br J Ophthalmol., 2008, v.92(3), p.667-668.
13. Щуко А.Г., Малышев В.В. Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 128 с.
14. Arevalo J.F. Retinal Angiography and Optical Coherence Tomography. New York: Springer Science+ Business Media, LLC, 2009, 471 p.
15. Keane P.A., Liakopoulos S., Ongchin S.C. et al. Quantitative subanalysis of optical coherence tomography after treatment with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2008, p.1286-1289.
16. Rosenfeld P.J. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // N. Engl. Med., 2006, v.355, p.1419-1431.
17. Stewart M.W., Rosenfeld P.J. et al. Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept // Retina, 2012, v.32(3), p.434-457.
18. Stewart M.W., Rosenfeld P.J. Aflibercept (VEGF Trap-eye): the newest anti-VEGF drug // Br J Ophthalmol., 2008, v.92(3), p.667-668.

Abdullayeva E.Ə., Saidova L.X., Əliyev X.D., Kərimova R.S., Hacı İ.F.

YAŞLA BAĞLI MAKULODİSTROFİYALAR ZAMANI XORİOIDAL NEOVASKULYARİZASİYANIN MÜALİCƏSİNDƏ ANTI-VEGF PREPARATLARININ TƏTBİQİ

Akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı ş., Azərbaycan

Açar sözlər: yaşla bağlı makulyar degenerasiya, xorioidal neovaskulyarizasiya, damar endotelinin inkişaf faktorları – VEGF, anti- VEGF, Lusentis (Ranibizumab), Eylea (Aflibercept), intravitreal inyeksiya

XÜLASƏ

Məqsəd – yaşla bağlı makulodistrofiyada xorioidal neovaskulyarizasiyanın müalicəsində Lusentis və Eylea dərman preparatları tətbiqinin effektivliyinin xorioretinal kompleks strukturunun morфометrik OKT göstəricilərinə əsasən müqayisəli analizinin verilməsi.

Material və metodlar

40 xəstədə (52 göz) anti-VEGF preparatının intravitreal inyeksiyası icra olunmuşdur. 0,5 mq Lusentis preparatı 20 xəstəyə (26 göz), 2 mq Eylea preparatı isə qalan 20 xəstəyə (26 göz) vurulmuşdur. Xəstələr 20 gün, 1 ay, 2 ay, 3 ay və 1 il sonra dinamik müşahidədə olmuşdur.

Nəticə

Tədqiqatın nəticələri Eylea və Lusentis preparatlarının Yaşla bağlı makulodistrofiya zamanı xorioretinal neovaskulyarizasiyanın müalicəsində kliniki effektivliyinin identik olmasını təsdiqlədi. Eylea Lusentislə

müqayisədə daha uzunmüddətli təsir müddətinə malikdir (Eylea 2 ayda 1 dəfə, Lucentis isə ayda 1 dəfə vurulur). Eyleanın təsir müddəti və vurulma tezliyi xəstəni hər ay müayinədən keçmə zərurətindən qurtarır.

Abdullayeva E.A., Saidova L.Kh., Aliev Kh.D., Kerimova R.S., Haji I.F.

USE OF ANTI-VEGF PREPARATIONS IN TREATMENT OF CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

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

Key words: *Age-related macular degeneration (AMD), choroidal neovascularization, vascular endothelial growth factor - VEGF, anti-VEGF, Lucentis (Ranibizumab), Eylea (Aflibercept), intravitreal injection*

SUMMARY

Aim – to give a comparative analysis of effectiveness of use of Lucentis (Ranibizumab), Eylea (Aflibercept) in treatment of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration in the early and distant terms dates of morphometric OCT characteristics of chorioretinal complex structure.

Material and methods

40 patients (52 eyes) were treated with intravitreal anti-VEGF. 20 patients (26 eyes) were treated with 0,5 mg Lucentis, and other 20 patients (26 eyes) were treated with 2 mg Eylea. All the patients were examined during 20 days, 1 month, 2 months, 3 months, and 1 year after intravitreal injection.

Conclusion

The results of research demonstrates the identical clinical effectiveness of preparations of Lucentis and Eylea in treatment of choroidal neovascularization in AMD. Eylea has more durable effect than Lucentis. Period of injection of Eylea is once each two months, Lucentis – once a month. Period of effectiveness of Eylea and the scheme of treatment excludes need in monthly control.

Для корреспонденции:

Абдуллаева Эльмира Алекпер кызы, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела глазных осложнений сахарного диабета и витреоретинальной хирургии Национального Центра Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой

Саидова Лала Хейрадин кызы, научный сотрудник отдела глазных осложнений сахарного диабета и витреоретинальной хирургии Национального Центра Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой

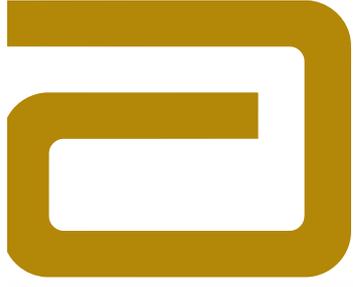
Алиев Халид Дилавар оглы, доктор философии по медицине, врач-офтальмолог отдела глазных осложнений сахарного диабета и витреоретинальной хирургии Национального Центра Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой

Керимова Рашида Сардар кызы, доктор философии по медицине, старший лаборант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва Национального Центра Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой

Адрес: AZ1000, г.Баку, ул. Джавадхана, 32/15.

Тел.: (99412) 569-91-36, (99412) 569-91-37

Email: administrator@eye.az ; www.eye.az; rkerimli@gmail.com



YENİ ERA BAŞLADI, VƏ BU HEYRANEDİCİ GÖRÜNÜR.

TECNIS® Symphony IOL, presbiopiyanın korreksiyası və geniş diapazonlu görməni təmin edən ilk və yeganə linza.



TECNIS®
Symphony
Extended Range of Vision IOL

Nəhayət pasiyentləriniz real olaraq geniş diapazonlu, eynəksiz görmə imkanı əldə etdilər.

- İstənilən işıqlanmada bütün məsafələrə yüksək keyfiyyətli görmə
- Işıqlı həlqələr və gözqamaşdırıcı təsirin ("halo" və "glare" effektləri) yaranma ehtimalının monofokal linzalara yaxınlığı
- **TECNIS®** Symphony Toric IOL -un mövcudluğu

Dünya hələ bu qədər aydın görünməmişdi.

1. 166 Data on File_ Extended Range of Vision IOL 3-Month Study Results (NZ).
2. TECNIS® Symphony DFU

TECNIS® Symphony Extended Range of Vision Lenses are indicated for primary implantation for the visual correction of aphakia and preexisting corneal astigmatism in adult patients with and without presbyopia in whom a cataractous lens has been removed by extracapsular cataract extraction, and aphakia following refractive lensectomy in presbyopic adults, who desire useful vision over a continuous range of distances including far, intermediate and near, a reduction of residual refractive cylinder, and increased spectacle independence. These devices are intended to be placed in the capsular bag. For a complete listing of precautions, warnings, and adverse events, refer to the package insert.

TECNIS and TECNIS SYMPHONY are trademarks owned by or licensed to Abbott Laboratories, its subsidiaries or affiliates.

©2014 Abbott Medical Optics Inc., Santa Ana, CA 92705
www.AbbottMedicalOptics.com
PP20140012