

УДК 617.735-002.16-073.756.8-085

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-83-85

Интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза в лечении возрастной макулярной дегенерации сетчатки

О.В. Мирошниченко¹, Н.Г. Шрамко¹, О.И. Пак¹, Е.О. Яценко¹, Н.В. Филина², Д.А. Хван³¹ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия; ² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; ³ Владивостокская поликлиника № 9, Владивосток, Россия

Возрастная макулярная дегенерация сетчатки – лидирующая причина тяжелой потери центрального зрения среди лиц старшей возрастной группы. Внедрение в клиническую практику ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов стало важной вехой в лечении этого заболевания. В статье продемонстрированы три случая применения афлиберцепта (Eylea) у пациентов старшей возрастной группы, страдавших влажной формой возрастной макулярной дегенерации. Препарат продемонстрировал высокую клиническую эффективность. Для оценки отдаленных результатов требуется дальнейшее наблюдение.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, пигментный эпителий сетчатки, фактор роста эндотелия сосудов, афлиберцепт, оптическая когерентная томография

Поступила в редакцию 03.06.2020 г. Принята к печати 13.07.2020 г.

Для цитирования: Мирошниченко О.В., Шрамко Н.Г., Пак О.И., Яценко Е.О., Филина Н.В., Хван Д.А. Интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза в лечении возрастной макулярной дегенерации сетчатки. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:83–5. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-83-5

Для корреспонденции: Мирошниченко Ольга Викторовна – канд. мед. наук, врач Медицинского центра Дальневосточного федерального университета (690922, г. Владивосток, Русский остров, бухта Аякс, 10), ORCID: 0000-0003-2224-8237; e-mail: olgam.57@mail.ru

Intravitreal administration of angiogenesis inhibitor in the treatment of age-related macular degeneration of the retina

O.V. Miroshnichenko¹, N.G. Shramko¹, O.I. Pak¹, E.O. Yatsenko¹, N.V. Filina², D.A. Hvan³¹ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia; ² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ³ Vladivostok Polyclinic No. 9, Vladivostok, Russia

Summary: Age related macular degeneration of the retina is a leading cause of severe loss of central vision among elderly people. The introduction into clinical practice of inhibitors of vascular endothelial growth factor has become an important milestone in the treatment of this disease. The article demonstrates three cases of aflibercept (Eylea) application in elderly patients with wet age-related macular degeneration. The medication has demonstrated a high clinical efficacy. Further observation is required to assess long-term results.

Keywords: age-related macular degeneration, retinal pigment epithelium, vascular endothelial growth factor, aflibercept, optical coherence tomography

Received: 3 June 2020; Accepted: 13 July 2020

For citation: Miroshnichenko OV, Shramko NG, Pak OI, Yatsenko EO, Filina NV, Hvan DA. Intravitreal administration of angiogenesis inhibitor in the treatment of age-related macular degeneration of the retina. *Pacific Medical Journal*. 2020; 3:83–5. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-83-85

Corresponding author: Olga V. Miroshnichenko, MD, PhD, Medical Center, Far Eastern Federal University (10 Ajax Bay, Russky Island, Vladivostok, 690922, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-2224-8237; e-mail: olgam.57@mail.ru

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) сетчатки – лидирующая причина потери центрального зрения среди лиц старшей возрастной группы. В России заболеваемость ВМД составляет более 15 случаев на 1000 населения. Вероятность билатерального вовлечения глаз оценивается в 12 % в течение 5 лет [1–3].

ВМД протекает в двух формах: сухой и влажной. Для влажной формы характерна патологическая неоваскуляризация хориоидеи. Кровь и отечная жидкость просачивается из патологически измененной сосудистой оболочки в сетчатку или субретинальное

пространство, формируется экссудативно-геморрагическая отслойка пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и нейроэпителия сетчатки (НЭС) с последующим формированием субретинальной фиброваскулярной мембраны [4, 5]. Толщина центральной зоны сетчатки увеличивается, и это приводит к снижению остроты зрения. Лидирующим фактором патогенеза ВМД считается оксидативный стресс, который запускает процессы старения сетчатки и мембраны Бруха и приводит к увеличению продукции фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor,

VEGF). Последний способствует прогрессированию хориоидальной неоваскуляризации [5]. К семейству VEGF относится и плацентарный фактор роста, который также играет важную роль в неоваскуляризации. Не менее важное значение в генезе ВМД отводится генетическим влияниям [6–8].

При длительно существующей отслойке возникает отрыв листка ПЭС – фактор риска потери центрального зрения. Внедрение в клиническую практику ингибиторов VEGF ознаменовало собой прорыв в лечении влажной формы ВМД [8]. Одним из препаратов этой группы стал афлиберцепт (Eylea), который зарегистрирован в России в 2014 г. Препарат одобрен для применения при влажной форме ВМД и ряде других патологических состояний [9, 10].

Афлиберцепт – рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF-1 и VEGF-2, соединенных с Fc-фрагментом иммуноглобулина G. Он действует как растворимый рецептор-ловушка, который связывает VEGF и плацентарный фактор роста с более высокой аффинностью, чем их естественные рецепторы, и таким образом может ингибировать активацию этих соединений [11, 12].

Улучшение анатомических и функциональных показателей органа зрения отмечается многими авторами уже после первой инъекции афлиберцепта [13, 14]. В рутинной работе офтальмолога актуальны различные режимы антиангиогенной терапии: фиксированный ежемесячный график введения, введение «по потребности» (Pro Renata, PRN), режим «лечи и продлевай» (Treat and Extend, T&E) и другие. Каждый из них имеет свои достоинства и недостатки. В частности, к преимуществам режима Pro Renata относятся возможность уменьшения числа инъекций (не допускается избыточность лечения) и реализация принципа индивидуального подхода к пациенту [15].

В условиях Медицинского центра Дальневосточного федерального университета мы используем режим введения афлиберцепта «по потребности» с фиксированным числом «загрузочных» инъекций [15]. Лечение назначается по факту выявления активной ВМД и состоит из двух фаз:

- 1) начальная фаза («загрузочная», инициальная), включающая три последовательные ежемесячные интравитреальные инъекции;
- 2) фаза мониторинга, которая предполагает контрольные визиты пациента в клинику с периодичностью один раз в месяц для выявления рецидива заболевания, что служит показанием для дополнительной инъекции.

Ниже представлены клинические наблюдения с отслойкой ПЭС при влажной форме ВМД, леченные методом интравитреального введения афлиберцепта (Eylea).

Наблюдение 1. Мужчина 65 лет. Жалобы на ухудшение зрения на оба глаза. Симптоматика развивалась в течение пяти

лет: сначала пациент заметил ухудшение зрения на левом глазу, а в течение последнего года ухудшилось зрение и на правом глазу.

При осмотре острота зрения справа 0,1, слева – 0,02. Внутриглазное давление справа 17, слева – 16 мм рт. ст. После инструментального обследования и оптической когерентной томографии, где был зарегистрирован отек сетчатки макулярной области, сформулирован диагноз: «ВМД обоих глаз, влажная форма, активная хориоидальная неоваскуляризация слева. Гиперметропия слабой степени».

Выполнены три интравитреальные инъекции афлиберцепта (Eylea) с интервалом в один месяц, которые привели к анатомическому и функциональному улучшению. После первой инъекции наблюдалось улучшение качества и повышение остроты зрения до 0,2. После третьей загрузочной инъекции при оптической когерентной томографии отслойки ПЭС и НЭС не выявлено. Улучшение сохранялось в течение четырех месяцев (острота зрения 0,6 на оба глаза). Через четыре месяца после третьей инъекции появились жалобы на снижение остроты зрения до 0,4 на левом глазу. Толщина центральной зоны сетчатки по данным оптической когерентной томографии увеличилась до 307 мкм – диагностирован рецидив отслойки ПЭС. Принято решение продолжить лечение: через 2,5 месяца после четвертого введения афлиберцепта толщина центральной зоны сетчатки уменьшилась до 293 мкм, острота зрения увеличилась до 0,6.

Наблюдение 2. Женщина 65 лет. Жалобы на ухудшение зрения на оба глаза. Острота зрения справа 0,3, слева – 0,5, признаки астигматизма. Внутриглазное давление справа и слева – 18 мм рт. ст. Диагноз на основании комплексного обследования: «ВМД, влажная форма справа, сухая – слева. Гипертензивный артериолосклероз. Гиперметропия слабой степени и смешанный астигматизм обоих глаз».

После трех «загрузочных» инъекций лувентиса («Ранибизумаб») сохранялись отслойки ПЭС и НЭС, острота зрения правого глаза оставалась стабильной. Из-за отсутствия эффекта принято решение о замене препарата. Переход на интравитреальное введение афлиберцепта обеспечил положительную динамику: после трех инъекций острота зрения повысилась: справа – 0,6, слева – 0,9–1. Зафиксирована полная резорбция отслойки ПЭС и НЭС. Внутриглазное давление справа и слева – 19 и 20 мм рт. ст., соответственно. Толщина центральной зоны сетчатки – 212 мкм. Через два месяца запланирован контрольный визит с решением вопроса об очередной интравитреальной инъекции.

Наблюдение 3. Женщина 77 лет. Жалобы на ухудшение зрения, затуманивание зрения справа, появление плавающих «черных ниточек». Перечисленные симптомы, сопровождавшиеся снижением остроты зрения, появились и прогрессировали в течение двух лет. Острота зрения справа и слева по 0,1. Внутриглазное давление с обеих сторон 16 мм рт. ст. Диагноз: «ВМД, влажная форма справа, сухая – слева. Гипертензивный артериолосклероз. Гиперметропия средней степени и смешанный астигматизм обоих глаз».

Выполнены две интравитреальные инъекции лувентиса и после отсутствия видимых результатов в течение месяца – инъекция афлиберцепта. Через месяц зарегистрирован благоприятный эффект: толщина центральной зоны сетчатки снизилась с 238 до 166 мкм, отмечена резорбция интравитреальных кист и снижение высоты отслойки ПЭС. Острота зрения осталась на прежнем уровне.

Выработана дальнейшая тактика ведения пациента: контрольное обследование (визометрия, тонометрия,

биомикроскопия, офтальмоскопия и оптическая когерентная томография сетчатки) через месяц с решением вопроса о целесообразности дальнейших инъекций афлиберцепта.

Заключение

Интравитреальное введение афлиберцепта (Eylea) при влажной форме ВМД – высокоэффективный и безопасный метод лечения. Наблюдение пациентов с данной патологией позволило выработать тактику ведения: «классический» вариант режима интравитреальных инъекций по факту выявления активности заболевания с учетом изменения морфологии макулы. Режим «3+PRN» имеет ряд преимуществ: позволяет получить хорошие функциональные результаты, дает возможность, уменьшив число инъекций, не допустить избыточности лечения. Для оценки отдаленных результатов терапии требуется дальнейшее наблюдение пациентов с неоваскулярной формой ВМД и возможное расширение показаний для использования афлиберцепта.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ОВМ, НВФ

Сбор и обработка материала – ОВМ, НГШ, ОИП

Статистическая обработка – ЕОЯ, ДАХ

Написание текста – ОВМ, ДАХ

Редактирование – ОВМ, НГШ

Литература / Referents

- Алпатов С.А. Блокаторы ангиогенеза в лечении глазных заболеваний. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2015;15(1):32–7. [Alpatov SA. Angiogenesis blockers in the treatment of eye diseases. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2015;15(1):32–7 (In Russ).]
- Измайлов А.С., Балашевич Л.И. Хориоидальная неоваскуляризация. Эпидемиология, патогенез, клиника. *Офтальмохирургия и терапия*. 2004;3(4):38–46. [Izmailov AS, Balashevich LI. Choroidal neovascularization. Epidemiology, pathogenesis, clinic. *Ophthalmosurgery and Therapy*. 2004;3(4):38–46 (In Russ).]
- Кудявцева Ю.В., Демакова Л.В., Подыниногина В.В., Патрушева И.Н., Смердова Е.Н. Опыт применения препарата афлиберцепт в лечении неоваскулярных заболеваний глаз различного происхождения. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;1:105–8. [Kudyavtseva YuV, Demakova LV, Podyninogina VV, Patrusheva IN, Smerdova EN. Experience with the use of the drug aflibercept in the treatment of neovascular eye diseases of various origins. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2019;1:105–8 (In Russ).]
- Rakic J-M, Lambert V, Devy L, Luttin A, Carmeliet P, Claes C, et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(7):3186–93.
- Федянин М.Ю. Афлиберцепт: в фокусе внимания побочные эффекты. *Медицинский совет*. 2018;10:18–26. [Fedyanin MYu. Aflibercept: Focus on side effects. *Medical Advice*. 2018;10:18–26 (In Russ).]
- Невская А.А., Король А.Р. Случай лечения больного с трансудативной отслойкой пигментного эпителия сетчатки при возрастной дегенерации желтого пятна. *Офтальмологический журнал*. 2014; 52(6):128–31. [Nevskaya AA, Korol AR. A case of treatment of a patient with transudative detachment of retinal pigment epithelium with age-related macular degeneration. *Ophthalmological Journal*. 2014;52(6):128–31 (In Russ).]
- Терещенко А.В., Белый Ю.А., Ковалевская М.А., Милюткина С.О. К вопросу оценки эффективности анти-VEGF-терапии макулярного отека при ВМД. *Офтальмохирургия*. 2014;4:95–100. [Tereshchenko AV, Bely YuA, Kovalevskaya MA, Milyutkina SO. On the issue of evaluating the effectiveness of anti-VEGF-therapy of macular edema in AMD. *Ophthalmosurgery*. 2014;4:95–100 (In Russ).]
- Хороших Ю.И., Кривошеина О.И. Современные взгляды на проблему патогенеза и лечения «влажной» формы возрастной макулярной дегенерации. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;2:350. [Horoshih YuI, Krivoshein OI. Modern views on the problem of pathogenesis and treatment of the “wet” form of age-related macular degeneration. *Modern Problems of Science and Education*. 2014;2:350 (In Russ).]
- Будзинская М.В., Плехова А.А., Шелонкова А.В., Кузнецов А.В., Андреева И.В. Сравнение клинических и Real-life исследований эффективности анти-VEGF терапии возрастной макулярной дегенерации. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2018;5:102–5. [Budzinskaya MV, Plyukhova AA, Shelonkova AV, Kuznetsov AV, Andreeva IV. Comparison of clinical and Real-life studies of the effectiveness of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2018;5:102–5 (In Russ).]
- Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv (In Russ).] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (Accessed June 11, 2018).
- Rudge JS, Holash J, Hylton D, Russel M, Jiang S, Leidich R, et al. VEGF trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade. *Proc Natl Acad Sci*. 2007; 104(47):18363–70.
- Лихова Е.А., Ковальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Шевчук А.В. Клинический опыт применения препарата афлиберцепт во второй линии терапии метастатического колоректального рака. *Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология*. 2017;2(20):38–40. [Likhova EA, Kovalchuk DYu, Ponomarenko DM, Shevchuk AV. Clinical experience with the use of the drug aflibercept in the second line of therapy for metastatic colorectal cancer. *Effective Pharmacotherapy. Oncology, Hematology and Radiology*. 2017;2(20):38–40 (In Russ).]
- Beykin G, Grunin M, Averbukh E, Banin E, Hemo Y, Chowers I. Bevacizumab treatment for neovascular age – related macular degeneration in the setting of a clinic: “real life” long-term outcome. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:39. doi: 10.1186/s12886-015-0019-x
- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004;82(11):844–51.
- Бобыкин Е.В. Режимы применения ангиогенной терапии для лечения заболеваний макулы в офтальмологии. Обзор литературы. *Практическая медицина*. 2018;5:104–11. [Bobykin EV. Anti-angiogenic therapy for treatment of macular disorders in ophthalmology. Literature review. *Practical Medicine*. 2018;5:104–11 (In Russ).]