

**Улитина А.Ю., Измайлов А.С.**

Санкт-Петербургский филиал ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза»  
им. акад. С.Н.Федорова  
E-mail: elite30@mail.ru

## **РАЗЛИЧИЯ В ОТВЕТАХ НА ЛЕЧЕНИЕ РАНИБИЗУМАБОМ ХОРИОИДАЛЬНЫХ НЕОВАСКУЛЯРНЫХ МЕМБРАН ПРИ ВЛАЖНОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ**

Проведено сравнительное исследование эффективности лечения ранибизумабом по схеме «1+по необходимости» преимущественно классических и скрытых хориоидальных неоваскулярных мембран (ХНВ). Установлено, что ранибизумаб высоко эффективен при любых типах ХНВ, однако наличие скрытой ХНВ требует большего количества инъекций ингибитора ангиогенеза и показывает значительное ухудшение результатов лечения при несоблюдении пациентом рекомендованной врачом схемы применения препарата. Отсутствие государственной поддержки пациентов-больных влажной возрастной макулярной дегенерацией негативным образом сказывается на функциональных результатах применения ингибиторов ангиогенеза, особенно при наличии скрытых форм ХНВ.

**Ключевые слова:** хориоидальная неоваскуляризация, субретинальная неоваскулярная мембрана, ингибитор ангиогенеза, возрастная макулярная дегенерация, фиброваскулярная отслойка пигментного эпителия.

### **Актуальность**

Влажная форма возрастной макулярной дегенерации (ВМД) является лидирующей причиной необратимого снижения центрального зрения и инвалидности среди населения старшей возрастной группы экономически развитых стран [3]. Частота развития заболевания увеличивается с возрастом. Необратимая потеря центрального зрения наблюдается у 1,7% людей старше 50 лет, и у 18% людей в возрасте 85 лет и старше [2]. В России заболеваемость ВМД составляет 15 на 1000 населения, из них в 60% случаев оказываются пораженными оба глаза, что приводит к первичной инвалидности у 11% лиц трудоспособного возраста и у 28% пожилых пациентов [1; 4]. У большинства пациентов, страдающих ВМД, причиной потери зрения становится развитие хориоидальной неоваскуляризации, обусловленной прорастанием новообразованных кровеносных сосудов через дефекты мембраны Бруха под пигментный эпителий сетчатки или нейроэпителий. Эти патологические кровеносные сосуды характеризуются ломкостью и повышенной проницаемостью сосудистой стенки, что приводит к пропотеванию жидкости и скоплению ее в субретинальном пространстве, отеку сетчатки и появлению субретинальных кровоизлияний [14].

Имеются многочисленные доказательства того, что ключевым моментом в формировании субретинальной неоваскуляризации является нарушение баланса между про- и антиангиогенными факторами [7; 10]. В настоящее время вни-

мание исследователей привлекают эндотелиальный сосудистый фактор роста А (Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A)) и фактор, полученный из пигментного эпителия – (Pigment Epithelium Derived Factor, (PEDF)), который служит наиболее мощным природным ингибитором ангиогенеза в тканях глаза [8; 12]. Bhutto I.A. at al. отмечают, что у пациентов с субретинальной неоваскулярной мембраной (СНМ) в ткани хориоидеи наблюдается повышение уровня VEGF и понижение уровня PEDF [6].

Ключевым фактором ангиогенеза в норме и патологии, благодаря его биологическим свойствам, принято считать эндотелиальный сосудистый фактор роста [9]. В связи с тем, что VEGF играет роль одного из ведущих факторов в развитии патологической неоваскуляризации, целесообразно было предположить, что возможность ингибировать его действие – это возможность предотвратить развитие патологического ангиогенеза и, связанной с ним офтальмопатологии [5]. На основании этого и были созданы препараты-ингибиторы ангиогенеза, с появлением которых появились новые возможности в лечении неоваскулярной формы ВМД: они демонстрируют лучшие исходы в отношении остроты зрения, по сравнению с другими методами лечения, и стали препаратами первого выбора.

В настоящее время единственным препаратом для лечения влажной ВМД, разрешенным к применению в России, является ранибизумаб. Он

избирательно связывается с изоформами эндотелиального фактора роста сосудов, VEGF-A (VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>165</sub>), и предотвращает взаимодействие VEGF-A с его рецепторами на поверхности клеток эндотелия (VEGR<sub>1</sub> и VEGR<sub>2</sub>), что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации сосудов. Рекомендованная производителем схема применения препарата предусматривает 3-кратное введение с интервалом в 1 месяц, последующим ежемесячным контролем состояния сетчатки и, при необходимости, повторным введением препарата (методика 3+PRN).

Большим препятствием в соблюдении рекомендуемой производителем схемы лечения в Российской Федерации является дороговизна препарата. Недостаточное финансирование реальных потребностей клиник РФ в проведении интравитреальных инъекций ранибизумаба вынуждает большинство пациентов самостоятельно оплачивать лечение. Это ставит практикующего врача перед необходимостью прогнозирования эффекта вмешательства и поиска компромисса между затратами на лечение и его функциональными результатами, поскольку различные формы хориоидальной неоваскуляризации по-разному восприимчивы к терапии ингибиторами ангиогенеза.

### Цель

Сравнительная оценка эффективности лечения препаратом ранибизумаб преимущественно классических и скрытых без классического компонента неоваскулярных мембран при ВМД.

### Материалы и методы

В исследование было включено 30 человек с активной неоваскулярной ВМД (14 пациентов с преимущественно классической ХНВ и 16 пациентов со скрытой ХНВ без классического компонента). Средний возраст пациентов составил в первой группе 66 лет (55-80 лет), во второй группе – 71 год (60-84 лет). Давность снижения зрения в обеих группах составляла от 1 месяца до 2 лет. Перед лечением пациенты обеих групп сравнения были подвергнуты стандартному офтальмологическому обследованию с последующим ежемесячным контролем остроты зрения, биомикроскопией сетчатки и оптической когерентной томографией (Cirrus HD-OCT 4000, фир-

мы Carl Zeiss Meditec). При хорошей прозрачности оптических сред глаза выполнялась флюоресцентная ангиография (ФАГ).

Активность ХНВ определялась по наличию отека сетчатки исходя из данных ФАГ и ОКТ. Все пациенты получали интравитреальные инъекции ранибизумаба в режиме 1+PRN (1+«по необходимости»). Критериями для проведения очередной инъекции препарата считалось наличие отека сетчатки (отслойка или утолщение нейроэпителия с или без кистообразования), в сочетании с присутствием фиброваскулярной отслойки пигментного эпителия (ФОПЭ), наличием свежих геморрагий или снижением зрения. Срок наблюдения составил 6 месяцев.

### Результаты и обсуждение

В 1 группе (классическая ХНВ) острота зрения перед началом лечения составила  $0,35 \pm 0,06$  (0,04-0,7), толщина сетчатки в центре макулы –  $363 \pm 28$  мкм. Во 2 группе (скрытая ХНВ) – соответственно  $0,47 \pm 0,05$  (0,01-0,8) и  $327 \pm 25$  мкм. После первой инъекции в исследуемых группах острота зрения улучшилась и составила  $0,49 \pm 0,07$  (прибавка на 1,4 строчки) и  $0,55 \pm 0,06$  (прибавка на 0,08 строчки) соответственно.

Нами было отмечено несколько типов ответа на лечение в обеих группах (табл. 1).

После лечения классической ХНВ улучшение остроты зрения отмечено у 71,4%, отсутствие динамики – у 21,4% и ухудшение зрения – у 7,2% пациентов. В группе скрытой ХНВ показатели

Таблица 1. Типы ответа на лечение ранибизумабом в группах наблюдения

1 группа (классическая ХНВ)		2 группа (скрытая ХНВ)	
Полный регресс отека сетчатки	57,1%	Полное прилегание ФОПЭ и регресс отека сетчатки	12,5%
Неполный регресс отека сетчатки	42,9%	Сохранение ФОПЭ без отека	12,5%
		Сохранение ФОПЭ и отека сетчатки	75%

остроты зрения составили 37,5%, 50% и 12,5% соответственно. К концу срока наблюдения в первой группе острота зрения составляла  $0,56 \pm 0,08$  и во второй группе –  $0,49 \pm 0,08$ . Через 6 месяцев в первой группе толщина сетчатки в центре макулы уменьшилась на 85 мкм ( $p=0,068$ ), во второй группе толщина сетчатки в фовеоле незначительно увеличилась на 4,6 мкм ( $p=0,8$ ). Динамика изменений толщины сетчатки отражена на рис. 1.

В настоящее время проводится многоцентровое клиническое исследование по сравнению относительной безопасности и эффективности ранибизумаба и бевацизумаба – САТТ (Comparison of AMD Treatment Trials), целью которого является сравнение схемы лечения «по необходимости» и фиксированной схемы ежемесячных инъекций, так как оптимальный режим дозирования ингибиторов ангиогенеза до сих пор не определен [11]. В опубликованных

предварительных результатах исследования САТТ отражено уменьшение толщины сетчатки на фоне лечения в группах в течение первого года наблюдений (рис. 2) [13].

На данном графике режим ранибизумаба обозначен синими линиями, бевацизумаба – красными линиями. Ежемесячное введение препарата указано сплошной линией и его инъекции «по необходимости» представлено пунктирными линиями. Сопоставляя данные САТТ с результатами нашего наблюдения, можно сделать вывод о примерном соответствии профиля кривой только в случае классической субретинальной неоваскулярной мембраны. По нашему мнению, это может быть объяснено более заметным улучшением зрения после лечения пациентов с классической ХНВ, чем больных со скрытой мембраной. Вследствие этого пациенты с наличием классической ХНВ легче решались на проведение повторной инъекции, а

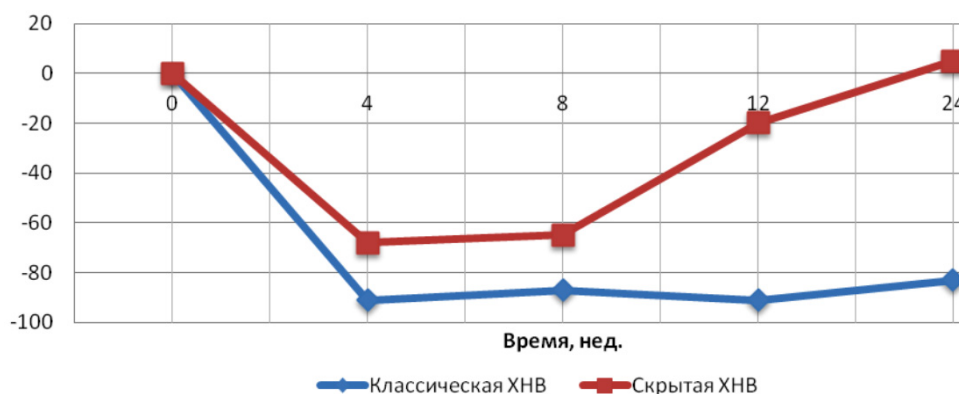


Рисунок 1. Динамика изменения толщины сетчатки в центре макулы (мкм) в группах исследования

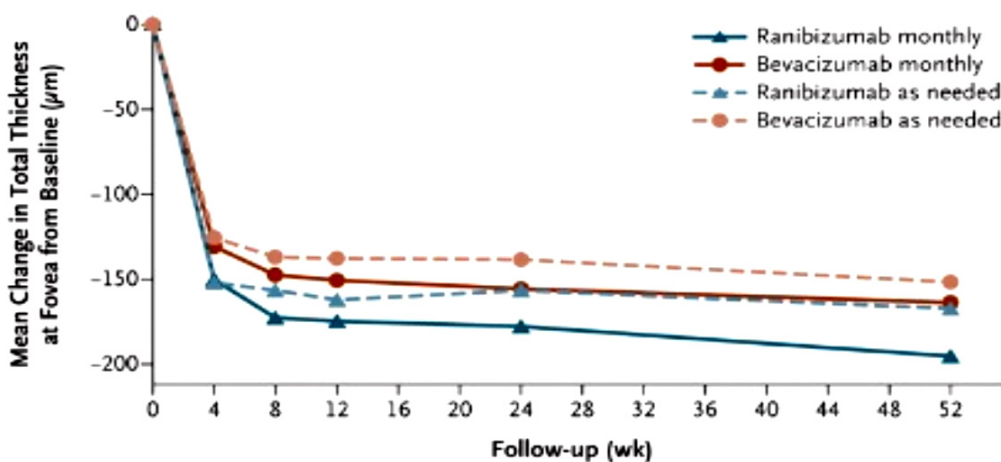


Рисунок 2. Изменение средней толщины сетчатки в центре макулы в группах исследования САТТ (2011) (объяснения в тексте)

потому точнее соблюдали режим лечения, чем пациенты со скрытыми формами ХНВ. Кроме того, при скрытых мембранах повторные инъекции показаны чаще, чем при классической ХНВ. При отсутствии существенного улучшения зрения от ранее выполненной инъекции, особенно после нескольких инъекций подряд, пациент обычно предпочитает не торопиться с повторным лечением, на выполнение очередной инъекции его подталкивают только явное субъективное ухудшение зрения или указание врача на значительное ухудшение анатомического состояния макулярной области глаза.

По нашим наблюдениям функциональные результаты лечения зависят от начальных размеров очага поражения (рис. 3, 4).

Пациенты обеих групп исследования были проранжированы по возрастанию размеров очага поражения. Как в случае с классической, так и при скрытой ХНВ, прогнозировать ощутимую прибавку зрения можно лишь в случаях с небольшими по площади мембранами.

Достоверных различий в количестве требуемых инъекций, выполненных в группах сравнения за период наблюдения (режим 1+PRN), получено не было ( $p=0,19$ ): 30 инъекций в группе с классической ХНВ (в среднем 2,14) и 41 инъекция в группе скрытой ХНВ (в среднем 2,56).

Серьезных нежелательных явлений, связанных с выполнением интравитреальных инъекций, отмечено не было.

### Выводы

1. Интравитреальное введение ранибизумаба является эффективным и безопасным методом лечения влажной возрастной макулярной дегенерации при любом типе ХНВ.

2. Режим введения препарата 1+PRN (1+«по необходимости») уступает режиму ежемесячных инъекций по эффективности, ведет к меньшему уменьшению толщины центральной зоны сетчатки, однако позволяет успешно стабилизировать состояние сетчатки.

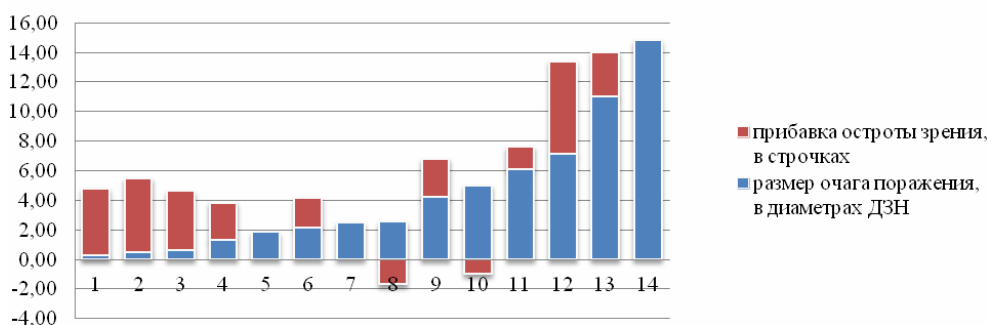


Рисунок 3. Динамика зрительных функций при наличии классической ХНВ в зависимости от размеров очага поражения

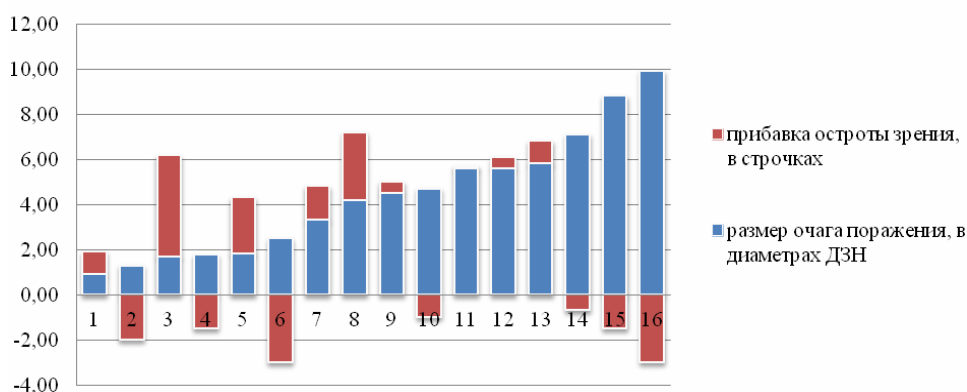


Рисунок 4. Динамика зрительных функций при наличии скрытой ХНВ в зависимости от размеров очага поражения

3. При скрытой ХНВ активность неоваскулярной мембраны сохраняется дольше, что требует большего количества повторных инъекций ингибитора ангиогенеза. Если лечение выполняется на средства пациента, то последний го-

тов провести очередную инъекцию только при явном ухудшении зрения. Это крайне негативным образом сказывается на функциональных результатах лечения, необходима государственная поддержка пациентов.

26.09.2012

**Список литературы:**

1. Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., Шадричев Ф.Е. Возрастная макулярная дегенерация. Клинические рекомендации. Офтальмология/ Под ред. Л.К.Мошетоной, А.П.Нестерова, Е.А.Егорова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 164-188.
2. Кански Д. Приобретенные заболевания макулярной области и связанные с ними состояния// Клиническая офтальмология: систематизированный подход/ Под ред. В.П.Еричева. – W: Elsevier Urban & Partner, 2009. – С. 629.
3. Либман Е.С., Толмачев Р.А., Шахова Е.В. Эпидемиологическая характеристика инвалидности вследствие основных форм макулопатий// Материалы II-го Всероссийского семинара «Макула», «круглый стол»/ Под ред. Ю.А.Иванишко. – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 15-22.
4. Либман Е.С., Шахова Е.В. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России/ Тезисы доклада VII-го съезда офтальмологов России. – М., 2000. – Т. 2. – С. 209-215.
5. Тищенко О.Е. Патологическая неоваскуляризация сетчатки: современные методы лечения, перспективы// Офтальмохирургия. – 2010. – №4. – С. 34-39.
6. Bhutto I.A., McLeod D.S., Hasegawa T. et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration// Exp. Eye Res. – 2006. – V. 82, №1. – P. 99-110.
7. Das A., McGuire P.G. Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition// Progress in Retinal and Eye Research. – 2003. – V. 22, №– P. 721-748.
8. Dawson D.W., Volpert O.V., Gillis P. et al. Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis// Science. – 1999. – V. 285. – P. 245-248.
9. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress// Endocr. Rev. – 2004. – V. 25. – P. 581-611.
10. Funk M., Karl D., Georgopoulos M. Neovascular age-related macular degeneration: intraocular cytokines and growth factors and the influence of therapy with ranibizumab// Ophthalmol. – 2009. – V. 116, №12. – P. 2393-2399.
11. National Eye Institute. Comparison of AMD Treatment Trials (CATT): Lucentis-Avastin Trial. A multicenter clinical trial to compare the relative safety and effectiveness of two drugs currently used to treat advanced age-related macular degeneration (AMD). Available at <http://www.nei.nih.gov/CATT/>. Accessed July 20, 2011.
12. Tezel T.H., Bora N.S., Kaplan H.J. Pathogenesis of age-related macular degeneration// Trends. Mol. Med. – 2004. – V. 10. – P. 417-420.
13. The CATT Research Group. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration// N. Engl. J. Med. – 2011. – V. 364. – P. 1897-1908.
14. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories// Circulation. – 1998. – V. 97. – P. 1837-1847.

Сведения об авторах:

**Улитина Анастасия Юрьевна**, врач-офтальмолог лазерного отделения Санкт-Петербургского филиала ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, аспирант кафедры офтальмологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

**Измайлов Александр Сергеевич**, доктор медицинских наук, заведующий лазерным отделением Санкт-Петербургского филиала ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова.

**UDC 617.736-002.16-08**

**Ulitina A.Yu., Izmaylov A.S.**

**DIFFERENCES IN RESPONSES AT CHOROID NEOVASCULAR MEMBRANES TREATMENT BY RANIBIZUMAB AT WET AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION**

Provided comparative assessment of efficacy of treatment with intravitreal ranibizumab in exudative age related macular degeneration (AMD) depending on the types of choroidal neovascularization (CNV). Predominantly classic CNV has more high treatment density, then occult CNV. In cases of occult CNV are necessary more injections. The results of treatment are worse if patient non-observance recommendation. Absence of state support in respect to patient with exudative AMD is negative factor in functional results of treatment, especially in cases of occult CNV.

Key words: choroid neovascularization, subretinal neovascular membrane, angiogenesis inhibitor, age-related macular degeneration, fibrovascular detachment of pigmental epithelium.