

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ РАНИБИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ОККЛЮЗИЕЙ ВЕН СЕТЧАТКИ

Известно, что одним из системных факторов риска окклюзии вен сетчатки является артериальная гипертензия (АГ), медикаментозное лечение которой проводится различными группами лекарственных средств. В связи с чем, особый интерес представляет изучение влияния антигипертензивных препаратов на течение макулярного отека и эффективность антиангиогенной терапии. Обследовано 48 пациентов с постокклюзионным макулярным отеком, проведена оценка общего статуса, офтальмологическое обследование с применением современных методов диагностики. Введение ранибизумаба осуществлялось по стандартной методике в дозе 0,5 мг.

По данным медицинской документации у всех пациентов была выявлена АГ. Компенсация уровня артериального давления (АД) была достигнута у 25 (52 %) пациентов, причем у 16 (33 %) в качестве антигипертензивных препаратов использовались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), у 9 (19 %) – β -блокаторы и блокаторы кальциевых каналов. Отсутствие компенсации определено у 23 (48 %) пациентов. На фоне интравитреального введения (ИВВ) ранибизумаба был зарегистрирован максимальный прирост остроты зрения при компенсации уровня АД иАПФ – на $0,5 \pm 0,1$ при неишемическом типе и на $0,12 \pm 0,1$ – при ишемическом типе, и уменьшение высоты макулярного отека.

Прием иАПФ повышает эффективность ИВВ ранибизумаба у пациентов с компенсированным уровнем АД. Отсутствие компенсации уровня АД ухудшает прогноз зрительных функций, что необходимо учитывать перед проведением anti-VEGF терапии.

Ключевые слова: окклюзия вен сетчатки, макулярный отек, ранибизумаб, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Актуальность

Эндотелиальная дисфункция лежит в основе большинства сердечно-сосудистых заболеваний и характеризуется сдвигом работы эндотелия в сторону усиления провоспалительной, протромботической активности, вазоспазма. Снижение вазодилатирующей способности эндотелия приводит к нарушению микроциркуляции, изменению гемореологических свойств крови.

Системное атеросклеротическое поражение и ремоделирование сосудов при общих заболеваниях затрагивают и микрососудистое русло глаза, что может явиться предиктором развития ретинальной венозной окклюзии [8], [12], [13], [16].

Одним из аспектов патогенеза окклюзий вен сетчатки является повышение проницаемости гематоретинального барьера, вызванного дисфункцией эндотелия, с последующим развитием отека в макулярной зоне. На формирование постокклюзионного макулярного отека оказывают влияние провоспалительные цитокины, факторы роста эндотелия сосудов, молекулы межклеточной адгезии, подавление которых является основной целью современной антиангиогенной и противовоспалительной терапии [2], [5], [9], [10].

Установлено, что на эффективность антивазопролиферативной терапии могут влиять различные факторы, в том числе сроки введения препаратов, тип окклюзии [3], [4], [7], [14], [15]. Также отмечено, что компенсация системных факторов риска ретинальной венозной окклюзии повышает эффективность применения anti-VEGF препаратов. Наличие сопутствующей патологии, полиорганность поражения, отсутствие компенсации системных заболеваний могут ухудшать прогноз зрительных функций и оказывать отрицательное влияние на эффект интравитреальных инъекций у пациентов с окклюзией вен сетчатки [1], [11].

В соответствии с рекомендациями Европейского Общества Гипертонии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) медикаментозное лечение артериальной гипертензии осуществляется в качестве моно – и комбинированной терапии в зависимости от поражения органов – мишеней и общеклинического статуса [6]. На сегодняшний день широкое распространение получила группа антигипертензивных препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), которые обладают вазодилатирующим и органопротективным действием [6]. В связи

с чем, особый интерес представляет изучение влияния различных групп антигипертензивных препаратов, в том числе и иАПФ на течение макулярного отека и эффективность антиангиогенной терапии.

Цель

Определить влияние антигипертензивных препаратов на эффективность интравитреального введения ранибизумаба у пациентов с постокклюзионным макулярным отеком.

Материал и методы

За период 2013–2014 гг. в офтальмологическом отделении ГБУЗ ОКБ № 3 г. Челябинска введение препарата ранибизумаб выполнено 48 пациентам с окклюзией вен сетчатки. Окклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС) диагностирована у 20 (42 %) пациентов, окклюзия ветвей – у 28 (58 %). Неишемический тип выявлен у 33 (69 %), ишемический тип – у 15 (31 %). Женщин – 31 (65 %), мужчин – 17 (35 %). Средний возраст – 63,7±1,4 года.

На основании анамнеза, медицинской документации, обследования терапевта, кардиолога выяснялось наличие системных факторов риска, группы лекарственных средств, которые принимали пациенты, осуществлялся мониторинг артериального давления (АД), электрокардиография. Всем пациентам до и после введения препарата проводилось стандартное офтальмологическое обследование, спектральная оптическая когерентная томография – RTVue 100/CA (Optovue Inc., USA) с определением морфометрических показателей макулярной зоны по протоколам Line scan, Cross Line, 3D Macular, 3D Reference, Grid, EMM5, в 15 % – флуоресцентная ангиография (TRC NW8F plus, Topcon, Япония).

Введение ранибизумаба осуществлялось на сроках до 1 месяца у 33 (69 %) пациентов, у 15 (31 %) – до 3 месяцев от начала заболевания по стандартной методике в дозе 0,5 мг. Интравитреальное введение препарата выполнялось с интервалом в 1 месяц № 3 у 32 (67 %), № 2 – у 16 (33 %) пациентов, вследствие отсутствия отрицательной динамики зрительных функций и морфометрических параметров за весь срок наблюдения. Оценка эффективности терапии осуществлялась через 4 месяца от начала лечения.

Результаты исследований статистически обработаны с применением программы Statistica 10.0. с вычислением средних значений и стандартных отклонений. Для сравнения данных между независимыми выборками использовался критерий Манна – Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение:

По результатам анамнеза и данных медицинской документации у всех пациентов выявлена гипертоническая болезнь (ГБ). По заключению терапевта, 1 стадия была выставлена у 2 (4 %), 2 стадия ГБ – у 32 (67 %), 3 стадия – у 14 (29 %) пациентов. Проведена стратификация риска возможного развития осложнений, угрожающих жизни пациентов, таких как инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения. 60 % пациентов имели 2 (средний) или 3 (высокий) риск, риск 4 (очень высокий) – 39 %, 1 % – риск 1 (низкий). При этом у 12 (25 %) пациентов длительность заболевания на момент окклюзии составляла от 1 до 5 лет, у 14 (29 %) – от 5 – 10 лет, у 22 (46 %) – более 10 лет.

Компенсация уровня АД была достигнута у 25 (52 %) пациентов, причем у 16 (33 %) в качестве антигипертензивных препаратов использовались иАПФ, у 9 (19 %) – β-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов. Отсутствие компенсации определено у 23 (48 %) пациентов.

Чаще причиной этого был нерегулярный прием антигипертензивных препаратов, отсутствие самоконтроля и недостаточная коррекция АД.

Для оценки влияния антигипертензивных препаратов на эффективность интравитреального введения ранибизумаба пациенты были распределены на группы в зависимости от типа окклюзии, компенсации уровня АД, наличия/отсутствия в схемах антигипертензивной терапии иАПФ.

Нами была проведена оценка динамики остроты зрения на фоне интравитреального введения ранибизумаба. Полученные данные отражены в таблице 1.

Из данных таблицы следует, что после интравитреального введения ранибизумаба максимальный прирост остроты зрения заре-

Таблица 1. Динамика остроты зрения на фоне интравитреального введения ранибизумаба

Тип окклюзии		АГ компенсированная		АГ некомпесированная n=23
		иАПФ n=16	Без иАПФ n=9	
Неишемический	До ИВВ	0,2±0,1	0,12±0,09	0,16±0,1
	После	0,7±0,15	0,3±0,1	0,3±0,15
	Разница	0,5±0,1*	0,18±0,1	0,14±0,1
Ишемический	До ИВВ	0,08±0,02	0,04±0,02	0,05±0,03
	После	0,2±0,14	0,1	0,07±0,02
	Разница	0,12±0,1*	0,06±0,01	0,02±0,01

*p<0,05

Таблица 2 Динамика толщины сетчатки в макулярной зоне на фоне интравитреального введения ранибизумаба

Тип окклюзии		АГ компенсированная		АГ некомпесированная n=23
		иАПФ n=16	Без иАПФ n=9	
Неишемический	До ИВВ	527±152	527±148	607±189
	После	231±61	324±134	354±108
	Разница	296±72	203±68	253±97
Ишемический	До ИВВ	699±183	563±38	657±162
	После	275±7	224±78	365±114
	Разница	424±78	339±66	292±67

гистрирован у пациентов с компенсированном уровнем АД, которые принимали иАПФ – на 0,5±0,1 при неишемическом типе и на 0,12±0,1 при ишемическом типе, что является статистически достоверным.

Кроме того было отмечено, что эффективность интравитреального введения ранибизумаба повышается при компенсации уровня АД даже при отсутствии иАПФ в схемах лечения ГБ, нежели при декомпенсации системных заболеваний.

Также была проведена оценка влияния иАПФ на динамику макулярного отека на фоне интравитреального введения ранибизумаба. Полученные данные отражены в таблице 2.

Из данных таблицы следует, что после интравитреального введения ранибизумаба толщина сетчатки в макулярной зоне снижалась у всех пациентов вне зависимости от типа окклюзии, без статистически значимой разницы между группами.

Учитывая основные положительные эффекты иАПФ на работу эндотелия: уменьшение образования ангиотензина II, усиления действия основных вазодилататоров, можно предположить, что на фоне приема иАПФ при условии компенсации уровня АД происходит стабилизация эндотелиальной дисфункции, что повышает эффективность интравитреального введения ранибизумаба.

Выводы:

Прием иАПФ повышает эффективность интравитреального введения ранибизумаба у пациентов с компенсированным уровнем АД, что проявляется в повышении остроты зрения на 0,5±0,1 при неишемическом типе и на 0,12±0,1 – при ишемическом.

Отсутствие компенсации уровня АД ухудшает прогноз зрительных функций, что необходимо учитывать перед проведением anti-VEGF терапии.

10.09.2015

Список литературы:

1. Дроздова, Е.А. Анализ эффективности ранибизумаба в лечении макулярного отека при окклюзии вен сетчатки в зависимости от компенсации системных факторов риска / Е.А. Дроздова, Д.Ю. Хохлова // Российский офтальмологический журнал. – 2015. – Т.8. – №2. – С. 21-25.
2. Тульцева, С.Н. Роль воспаления в патогенезе посттромботического макулярного отека. Современные направления медикаментозного лечения / С.Н. Тульцева, Ю.С. Астахов // Офтальмологические ведомости. – 2012. – Т. V. – №4. – С. 35-44.
3. Brown, D.M. CRUISE Investigators Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six month primary end point results of phase III study / D.M. Brown, P.A. Campochiaro, R.P. Singh, Li Z, S. Gray, N. Saroj, A.C. Rundle, R.G. Rubio, W.Y. Murahashi // Ophthalmology. – 2010. – Vol. 117(6). – P. 1124-1133.
4. Campochiaro, P.A. BRAVO Investigators Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six month primary end point results of phase III study / P.A. Campochiaro, J.S. Heier, L. Feiner, S. Gray, N. Saroj, A.C. Rundle, W.Y. Murahashi, R.G. Rubio // Ophthalmology. – 2010. – Vol. 117(6). – P. 1102-1112.
5. Coscas, G. Macular edema a practical approach / G. Coscas, J. Cunha-Vaz, A. Loewenstein // Developments in ophthalmology. – 2010. – Vol. 47. – P. 34.
6. ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension // Journal of Hypertension. – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1281-1357.
7. Heier, S. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions / S. Heier, P. Campochiaro et al. // Ophthalmology. – 2012. – P.802-809.
8. Higashi, Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi et al. // Circulation Journal. – 2009. – Vol. 3. – P. 411-415.
9. Karia, N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options / Clin. Ophthalmol. – 2010. – №4. – P. 809-816.
10. Keane, P. Retinal vein occlusion and macular edema – critical evaluation of the clinical value of ranibizumab / P. Keane, R. Sadda // Clinical Ophthalmology. – 2011. – P. 771-781.
11. Kida, T. Treatment of systemic hypertension is important for improvement of macular edema associated with retinal vein occlusions / T. Kida, S. Morishita // Clinical Ophthalmology. – 2014. – P. 955-958.
12. Martínez, F. Risk factors associated with retinal vein occlusion / F. Martínez, E. Furio, M. J. Fabia, A. V. International Journal of Clinical Practice. – 2014. – Vol. 68(7). – P. 871-881.
13. Muraoka, Y. Morphologic and functional changes in retinal vessels associated with branch retinal vein occlusion / Y. Muraoka, A. Tsujikawa, T. Murakami // Ophthalmology. – 2012. - Vol. 120. – P. 91-99.
14. Pieramici, D.J. Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusions / D.J. Pieramici, M. Rabena, A.A. Castellatin et al. // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115 (10). – P.47-54.
15. Stefansson, E. Treatment of branch retinal vein occlusion / E. Stefansson // ActaOphthalmol. — 2008. – Vol. 86, №1. – P. 122-123.
16. Stem, M.S. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion / M.S. Stem, N. Talwar, G.M. Comer, J.D. Stein // Ophthalmology. – 2013. – Vol. 120(2). – P. 362-370.

Сведения об авторах:

Дроздова Елена Александровна, профессор кафедры офтальмологии Южно-Уральского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, e-mail: dhelena2006@yandex.ru

Хохлова Дарья Юрьевна, аспирант кафедры офтальмологии Южно-Уральского государственного медицинского университета, e-mail: xoxlova.d@yandex.ru