

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕТИНАЛЬНЫМИ ВЕНОЗНЫМИ ОККЛЮЗИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Национальный Центр Офтальмологии имени Академика Зарифы Алиевой. г. Баку. Азербайджан

Ключевые слова: окклюзия вен сетчатки, тромбоз вены сетчатки, макулярный отек, интравитреальная инъекция, неоваскуляризация, ингибиторы VEGF

На сегодняшний день около 16,4 миллиона взрослого населения во всем мире страдают от окклюзий ретинальных вен (РВО). В современном мире используют классификацию, предложенную Hayreh S. S. и соавторами в 2005 году [1]. Все ретинальные венозные окклюзии разделяют на три крупные группы: окклюзия центральной вены сетчатки (ОЦВС), окклюзия ветви центральной вены сетчатки (ОВЦВС) и гемицентральная венозная окклюзия. В свою очередь, каждая из них состоит из двух подтипов: ишемического (неперфузируемого) и неишемического (перфузируемого).

Чаще всего регистрируется ОВЦВС – 13,9 миллионов, реже – ОЦВС, у 2,5 миллионов окклюзия ЦВС [2, 3].

Несмотря на успехи современной кардиологии, распространенность окклюзий ретинальных вен на фоне гипертонической болезни стремительно растет и составляет 1.6% среди лиц старше 49 лет. Распространенность РВО увеличивается с возрастом. В исследовании «The Blue Mountains Eye Study» было показано, что вероятность развития РВО в течение 10 лет в три раза выше в группе лиц 70 лет и старше в сравнении с группой моложе 60 лет [4].

На сегодняшний день, ретинальные венозные окклюзии являются важной социальной проблемой ввиду резкого снижения зрения. В исследовании Rogers S. 2010 было выявлено, что у пациентов с ОВЦВС при изначальной остроте зрения 0,5 с течением времени у 37-74% острота зрения повышалась на две строки без лечения. У пациентов с ОЦВС острота зрения на момент постановки диагноза составляла меньше 0, 5 и со временем продолжала снижаться [5].

В настоящее время в мире проведено большое количество мультицентровых исследований, касающихся частоты, особенностей естественного течения и результатов различных методов лечения ретинальных венозных окклюзий.

Ведение пациентов можно разделить на следующие этапы:

- Тактика острого периода заболевания (выявление и коррекция системных нарушений, приведших к венозной окклюзии, применение средств для ликвидации возникшего тромба).
- Борьба с глазными осложнениями, приводящими к снижению остроты зрения (макулярный отек (МО), неоваскуляризация переднего и заднего отрезков, неоваскулярная глаукома)

Применение антикоагулянтов, фибринолитиков и антиагрегантов представляется логически обоснованным, однако результаты исследований применения гепарина, стрептокиназы и варфарина при ретинальных венозных окклюзиях не оправдали ожиданий и ставят под сомнение целесообразность подобных назначений [6]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что применение метода нормоволемической гемодилюции на ранних сроках заболевания способствует улучшению ретинального кровотока, сохранению более высоких функций и уменьшению частоты осложнений. Данные одного из этих исследований показали, что у 43% пациентов с окклюзией ЦВС или ее гемицентральной ветви наблюдалось быстрое и значительное повышение остроты зрения сразу после терапии [7].

Макулярный отек – наиболее частое осложнение ретинальных венозных окклюзий, возникает и при ишемическом, и при неишемическом подтипах. Данные рандомизированных исследований убедительно показали, что в ряде случаев наблюдается самопроизвольное разрешение макулярного отека, даже при окклюзии основного ствола ЦВС [8].

Говоря о лазерном лечении макулярного отека, мы в первую очередь подразумеваем о лазеркоагуляции сетчатки в виде “модифицированной решетки”. По данным «Central Vein Occlusion Study» (1993-1997 гг.) динамика остроты зрения у пациентов с ЛК по типу «модифицированной решетки» не отличалась от естественного течения процесса в течение 3 лет наблюдения. Таким образом, проведение ЛК сетчатки в виде “модифицированной решетки” нецелесообразно при окклюзии основного ствола ЦВС, так как данный метод не является ни способом лечения макулярного отека, ни способом профилактики дальнейшего

снижения функций [9]. В то же время, ЛК сетчатки может дать стабильное и длительное (в течение 3 лет) умеренное повышение остроты зрения в случаях с МО на фоне ОВЦВС, если она проводится при персистенции отека 4 месяца и более, при остроте зрения 0,5 и ниже и при отсутствии геморрагий [10].

В последние годы установлена важнейшая роль факторов роста (в частности, VEGF) в патогенезе развития макулярного отека при окклюзии ретинальных вен.

VEGF-A (часто называемый VEGF) и PlGF являются членами семейства ангиогенных факторов VEGF, способных воздействовать на эндотелиальные клетки как мощные митогенные и хемотаксические факторы, а также факторы, влияющие на проницаемость сосудов. Действие VEGF опосредовано двумя рецепторными тирозинкиназами (PTK; RTK) (а именно, VEGFR-1 и VEGFR-2), присутствующими на поверхности эндотелиальных клеток. PlGF связывается только с VEGFR-1, присутствующим также и на поверхности лейкоцитов. Избыточная активация этих рецепторов фактором VEGF-A может приводить к патологической неоваскуляризации и избыточной проницаемости сосудов. PlGF может проявлять синергизм с VEGF-A в отношении этих процессов, а также, как известно, способствует лейкоцитарной инфильтрации и развитию воспалительной реакции сосудов. Различные глазные заболевания сопровождаются повышенной проницаемостью сосудов и/или могут приводить к утолщению и отеку сетчатки; считается, что эти изменения способствуют потере зрения.

Внедрение в повседневную клиническую практику интравитреального введения препаратов изменило подход к ведению пациентов с макулярным отеком, обусловленным РВО.

На сегодняшний день наиболее часто используются три разрешенных к применению препарата для интравитреального введения при макулярном отеке на фоне ретинальных венозных окклюзий: «Озурдекс» («Ozurdex», Аллерган, Инк., США) и ранибизумаб («Lucentis», Новартис, Швейцария), афлиберцепт («Eylea» Байер, Германия).

Бевацизумаб – это полное рекомбинантное гуманизованное антиангиогенное моноклональное антитело с двумя участками связывания VEGF-A. Он показан для применения в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами при лечении различных раковых опухолей, включая метастатический рак ободочной кишки, немелкоклеточный рак легкого, почечноклеточную карциному, глиобластому, метастатический рак молочной железы (в некоторых странах) и рак яичника (в некоторых странах). Он не показан для лечения макулярного отека, но офтальмологи начали применять бевацизумаб для интравитреальных инъекций в этой популяции пациентов вне инструкции (off-label)

Ранибизумаб – это фрагмент антитела, происходящий от общего с бевацизумабом материнского антитела, но не содержащий сегмента Fc. Ранибизумаб был разработан таким образом, чтобы обеспечить его более короткий период системного полувыведения, повышенное сродство к изоформам VEGF, повышенную способность к проникновению в сетчатку и меньшую склонность к индукции воспалительных реакций по сравнению с бевацизумабом.

Одним из первых эффективность ингибиторов VEGF в купировании макулярного отека было показано в исследованиях CRUISE – где изучалось влияние ежемесячных (на протяжении полугодия) инъекций ранибизумаба при МО на фоне ОЦВС и аналогичное исследование при ОВЦВС – BRAVO. Первое исследование показало, что инъекции 0,3 или 0,5 мг ранибизумаба привели к улучшению остроты зрения на 12,7 и 14,9 букв соответственно по сравнению с 0,8 в группе с имитацией инъекции. Во втором исследовании, при аналогичной схеме введения препарата, улучшение достигнуто на 16,6 и 18,3 букв при 0,3 мг соответственно. Учитывая менее тяжелый характер поражения в группе с имитацией инъекции острота зрения улучшилась на 7,3 буквы.

Следующим этапом изучения эффективности и безопасности применения «Луцентиса» при макулярном отеке на фоне ретинальных венозных окклюзий была часть 12-месячного исследования «HORIZON» [11]. В него вошли пациенты, ранее участвовавшие в 12-месячном исследовании «CRUISE» и «BRAVO». Данные этого этапа изучения показали, что у тех пациентов, у которых можно достичь значительного повышения остроты зрения на фоне более частых введений препарата «Луцентис», переход на режим «стандарта 1 раз в 3 месяца» при МО на фоне ОЦВС, приводит к частичной потере уже достигнутых хороших результатов. Следовательно, режим введения препарата при МО на фоне ОЦВС, должен подбираться индивидуально с учетом особенностей течения патологии у данного пациента, частота плановых осмотров должна быть чаще 1 раза в 3 месяца. В свою очередь переход на режим осмотров 1 раз в 3 месяца и увеличение интервалов между введениями ранибизумаба в течение 12 месяцев (исследование «HORIZON») при МО на фоне ОВЦВС имел лишь незначительный эффект на остроту зрения и показатель толщины фовеолярной сетчатки (исследовании «BRAVO») [12].

Следующий этап изучения эффективности ранибизумаба – исследование «RETAIN» [13]. В него вошли пациенты из исследований «CRUISE+» «BRAVO» – «HORIZON» с персистирующим или рецидивирующим течением макулярного отека, нуждающиеся в дополнительной терапии. Особенностью этого исследования

был длительный срок наблюдения пациентов (в среднем 49,7 месяцев) с режимом лечения «по необходимости» в течение 3-4 года терапии ранибизумабом. Для купирования МО на фоне окклюзии ЦВС в среднем потребовалось 19,2 инъекции за 54 месяца наблюдения. Для купирования МО на фоне окклюзии ветви ЦВС, в среднем, потребовалось 14,8 инъекции за 53 месяца наблюдения.

Афлиберцепт – это растворимый гибридный рецепторный белок-ловушка, связывающийся со всеми изоформами VEGF-A и PlGF с более высокой степенью сродства, чем естественные рецепторы VEGF. Кроме того, афлиберцепт связывается с VEGF-B, который, возможно, играет роль в активации рецептора VEGF. В отличие от антител против VEGF (например, бевацизумаба), образующих многомерные иммунные комплексы, быстро удаляемые из крови и способные откладываться в тканях, афлиберцепт образует очень стабильный инертный комплекс с VEGF в соотношении 1:1, в котором молекула VEGF удерживается между двумя концами белка афлиберцепт (подобно захвату мяча двумя руками). Формирование многомерных иммунных комплексов может приводить к незапланированным эффектам (например, к агрегации тромбоцитов), а отложение этих иммунных комплексов в органах может приводить к повреждению тканей. Благодаря своей уникальной структуре афлиберцепт связывается с VEGF с более высокой степенью сродства по сравнению с ранибизумабом или бевацизумабом. Эта повышенная способность к связыванию свидетельствует о том, что афлиберцепт, возможно, характеризуется более продолжительным внутриглазным действием, обеспечивающим возможность менее частых введений доз и уменьшения нагрузок, связанных с ежемесячными инъекциями и контролем [14, 15].

Афлиберцепт относится к группе анти-VEGF препаратов. Молекула афлиберцепта представляет собой 2 фрагмента VEGF-рецепторов 1 и 2, соединенных FC-участком человеческого IgG1. Афлиберцепт «захватывает» («trap», ловушка), удерживает и блокирует молекулу VEGF сильнее, чем нативные рецепторы.

В 2012-2014 гг. опубликованы результаты рандомизированных исследований «COPERNICUS» [14] и «GALLILEO» [15, 16], изучавших эффективность препарата VEGF Trap-Eye (афлиберцепт) при макулярном отеке, обусловленном РВО преимущественного не ишемического подтипа. Оба исследования имеют схожий дизайн, но проводились в разных странах. Исследование COPERNICUS было проведено компанией Regeneron Pharmaceuticals, Inc. в Соединенных Штатах, Канаде, Колумбии, Индии и Израиле, а исследование GALILEO было проведено компанией Bayer HealthCare в Европе, Японии, Южной Корее, Сингапуре и Австралии. В исследовании COPERNICUS из 189 рандомизированных пациентов 188 получали лечение и 187 были включены в популяцию полного анализа. В исследовании GALILEO из 177 рандомизированных пациентов 172 получали лечение и 171 был включен в популяцию полного анализа. В обоих исследованиях пациенты были рандомизированы в соотношении 3:2 соответственно в группу интравитреальной инъекции ЭЙЛЕА в дозе 2 мг и в группу инъекций плацебо; инъекции осуществлялись каждые 4 недели в течение 24 недель. В период с 24-й по 52-ю неделю пациенты обеих групп исследования COPERNICUS получали инъекции ЭЙЛЕА, если они соответствовали предварительно установленным критериям повторной инъекции, или инъекции плацебо, если введение повторной инъекции не было показано. В исследовании GALILEO после первых 24 недель исследования пациенты группы ЭЙЛЕА получали лечение ЭЙЛЕА по схеме PRN, а пациенты группы плацебо получали плацебо по схеме PRN, до конца 52-й недели; на этапе 52 недель пациенты рассматривались как годные для лечения ЭЙЛЕА до конца исследования (т.е., до конца 76-й недели) в соответствии с предварительно определенными критериями введения повторной дозы. Результаты обоих исследований показали, что ежемесячное (в течение 6 месяцев) интравитреальное введение препарата способствует достоверному повышению зрительных функций и быстрой резорбции макулярного отека у большинства пациентов. Среднее количество инъекций афлиберцепта за 6 месяцев составило 2,9 в исследовании «COPERNICUS» [17] и 2,5 в исследовании GALLILEO [16]. Лучше показатели остроты зрения и ее динамики были в группе с перфузируемым подтипом течения, чем с ишемическим [17]. По мнению многих исследователей большую роль в патогенезе РВО играет воспалительный компонент. В связи с этим, было проведено изучение влияния инъекции имплантата, содержащего 700 мкг дексаметазона (Озурдекс) на МО при окклюзии ЦВС (136 человек) и ВЦВС (291 человек). Озурдекс (Аллерган) представляет собой специальный аппликатор для проведения интравитреальной инъекции, в котором находится имплантат с дексаметазоном. Имплантат является сополимером молочной и гликолевой кислот, который, высвобождая лекарственное вещество, постепенно распадается в стекловидном теле на молочную и гликолевую кислоты и далее на воду и CO₂. Диаметр иглы аппликатора составляет 22G, что позволяет легко вводить имплантат, имеющий форму стержня диаметром 0,46 мм и длиной около 6 мм.

В исследовании GENEVA, было показано, что применение биодеградирующего имплантата, содержащего 700 мкг дексаметазона, приводит к повышению остроты зрения с максимальным эффектом через 2 месяца и последующим постепенным снижением остроты зрения до исходных величин к 6 месяцам после инъекции. ОЗ пациентов повысилась в среднем на 10 букв на 60 сутки после инъекции. Повышение ОЗ эффективно достигается при повторной инъекции через 6 месяцев в течение первого года наблюдения [18].

В литературе имеются отдельные статьи, основанные на небольшом количестве клинического материала, авторы которых сочетают анти-VEGF терапию с ЛК периферических неперфузируемых зон [19] и панретинальной ЛК [20].

Изучение сравнительной эффективности монотерапии (лазеркоагуляция сетчатки, интравитреальное введение ранибизумаба) и комбинированной терапии в настоящее время проводится в рамках 2 исследований «RABAMES» [21] и «BRIGHTER» [22]. Промежуточные результаты исследования RABAMES опубликованы в 2015 году. Но говорить о выводах еще рано, так как срок наблюдения составил лишь 6 месяцев (при группе наблюдения всего 30 случаев). Результаты исследования «BRIGHTER» еще не опубликованы.

Целью комбинированного лечения являлась не только попытка улучшить функциональные и анатомические результаты, но и уменьшить частоту интравитреальных введений препаратов за счет уменьшения площади неперфузируемых зон сетчатки. Результаты данных работ противоречивы, в связи с чем требуется дальнейшее проведение исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hayreh S.S. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders // *Progress in Retinal and Eye Research*, 2005, v.24(4), p.493-519.
2. Rogers S., McIntosh R.L., Cheung N. et al. International Eye Disease Consortium // *Ophthalmology*, 2010, v.117(2), p.313-319.
3. Rogers S.L., McIntosh R.L., Lim L. et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review // *Ophthalmology*, 2010, v.117(6), p.1094-1101.
4. Cugati S., Wang J.J., Rochtchina E. et al. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study // *Arch. Ophthalmol.*, 2006, v.124(5), p.726-732.
5. McIntosh R.L., Rogers S.L., Lim L. et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review // *Ophthalmology*, 2010, v.117(6), p.1113-1123.
6. Hattenbach L.O., Wellermann G., Steinkamp G.W. et al. Visual outcome after treatment with low-dose recombinant tissue plasminogen activator or hemodilution in ischemic central retinal vein occlusion // *Ophthalmologica*, 1999, v.213(6), p.360-366.
7. Glacet-Bernard A., Zourdani A., Milhoub M. et al. Effect of isovolemic hemodilution in central retinal vein occlusion // *Graef. Arch. Clin. and Exp. Ophthalmol.*, 2001, v.239(12), p.909-914.
8. Central Vein Occlusion Study Group. Baseline and early natural history report: the Central Vein Occlusion Study // *Arch. Ophthalmol.*, 1993, v.111, p.1087-1195.
9. Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion // *Ophthalmology*, 1995, v.102(10), p.1425-1433. Branch Vein Occlusion Study Group: Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion // *Am. J. Ophthalmol.*, 1984, v.98(3), p.271-282.
10. Branch Vein Occlusion Study Group: Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion // *Am. J. Ophthalmol.*, 1984, v.98(3), p.271-282.
11. Heier J.S., Campochiaro P.A., Yau L. et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial // *Ophthalmology*, 2012, v.119(4), p.802-809.
12. Campochiaro P.A., Heier J.S., Feiner L. et al, BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study // *Ophthalmology*, 2010, v.117(6), p.1102-1112.
13. Campochiaro P.A., Sophie R., Pearlman J. et al. Long-term Outcomes in Patients with Retinal Vein Occlusion Treated with Ranibizumab. The RETAIN Study // *Ophthalmology*, 2014, v.12(1)1, p.209-219.
14. Boyer D., Heier J., Brown D.M. et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study // *Ophthalmology*, 2012, v.119(5), p.1024-1032.
15. Holz F.G., Roeder J., Ogura Y. et al. VEGF trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study // *Br. J. Ophthalmol.*, 2013, v.97(3), p.278-284.
16. Korobelnik J-F., Holz F.G, Roeder J. et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study // *Ophthalmology*, 2014, v.121(1), p.202-208. doi:10.1016/j.ophtha.2013.08.012
17. Brown D.M., Heier J.S., Lloyd Clark W. et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-Year Results From the Phase 3 COPERNICUS Study // *Am. J. Ophthalmol.*, 2013, v.155(3), p.429-437.

18. Haller J.A., Bandello F., Belfort R. Jr. et al. OZURDEX GENEVA Study Group: randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion // *Ophthalmology*, 2010, v.117(6), p.1134-1146.
19. Rehak M., Tilgner E., Franke A. et al. Early peripheral laser photocoagulation of nonperfused retina improves vision in patients with central retinal vein occlusion (Results of a proof of concept study) // *Graef. Arch. Clin. and Exp. Ophthalmol.*, 2013, v.252(5), p.745-752.
20. Spaide R.F. Prospective study of peripheral panretinal photocoagulation of areas of nonperfusion in central retinal vein occlusion // *Retina*, 2013, v.33(1), p.56-62.
21. Pielon A., Mirshahi A., Feltgen N. et al. Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES): six-month results of a prospective randomized clinical trial // *Acta Ophthalmol.*, 2015, v.93(1), p.29-37.
22. Novartis Pharmaceuticals 2014. Efficacy and Safety of Ranibizumab With or Without Laser in Comparison to Laser in Branch Retinal Vein Occlusion (BRIGHTER). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01599650> (accessed 14 Nov 2014).

Nuriyeva N.M.

RETİNAL VENOZ OKKLYUZİYA MÜALİCƏSİNİN PROBLEMİNƏ MÜASİR BAXIŞ (ƏDƏBİYYAT İCMALI)

Akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *torlu qışanın mərkəzi venasının okklyuziyası, torlu qışanın venasının trombozu, makulyar ödem, intravitreal inyeksiya, neovaskulyarizasiya, VEGF inhibitorları*

XÜLASƏ

Məqalədə torlu qışanın venalarının okklyuziyası probleminə dair ədəbiyyat icmalı təqdim olunmuşdur. Eyni zamanda bu xəstəliyin və onun fəsadlarının müalicəsi probleminə müasir baxış işıqlandırılmışdır. İcmalda 22 mənbədən istifadə olunmuşdur.

Nuriyeva N.M.

COMMON VIEW ON TREATMENT PROBLEM OF PATIENTS WITH RETINAL VEINS OCCLUSION (LITERATURE REVIEW)

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

Key words: *central retinal vein occlusion, branch retinal vein occlusion, macular edema, intravitreal injections, neovascularization, inhibitors VEGF*

SUMMARY

Review on RVO is presented in the article. The article mainly covers common view on RVO and its complications treatment. The review refers to 22 sources.

Для корреспонденции:

Нуриева Нурана Мамед кызы, старший лаборант отдела глазных осложнений сахарного диабета и витреоретинальной хирургии Национального Центра Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой
Тел.: (99412) 569-09-07, (99412) 569-09-47

Адрес: AZ1114, г.Баку, ул. Джавадхана, 32/15

Email: www.eye.az;

nurana.nuriyeva@yahoo.com

КАТИОНОРМ® – СИЛА ПРИТЯЖЕНИЯ

УНИКАЛЬНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА
ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СИНДРОМА
«СУХОГО ГЛАЗА»



- ⊕ Катионная офтальмологическая наноземulsion благоприятно воздействует на все слои слезной пленки
- ⊕ Быстро и эффективно уменьшает клинические проявления и симптомы синдрома «сухого глаза»
- ⊕ Обладает отличной переносимостью и удобством применения

КАТИОНОРМ®



БЕЗ КОНСЕРВАНТОВ

**СОВМЕСТИМ С
КОНТАКТНЫМИ ЛИНЗАМИ**



**НОВЫЕ
ПЕРСПЕКТИВЫ
ДЛЯ КОРРЕКЦИИ
СИНДРОМА «СУХОГО ГЛАЗА»**

Santen

Santen Oy, Niityhaankatu 20, 33721 Tampere, Finland
Tel: +358-3-284 8111, www.santen.eu