

УДК 617.735-002-02:616.379-008.64-089-005.1-084

Применение антиVEGF препарата перед витрэктомией у больных пролиферативной диабетической ретинопатией (пилотное исследование)

Н. Н. Уманец, канд. мед. наук, З. А. Розанова, канд. мед. наук, А. Р. Король, канд. мед. наук, В. С. Заводная, врач

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», отделение витреоретинальной и лазерной микрохирургии, Одесса

E-mail dios.86@mail.ru

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия, афлиберцепт, витрэктомия.

Ключові слова: проліферативна діабетична ретинопатія, афліберцепт, вітректомія.

Актуальність. Проблема вибору анти-VEGF агента для швидкої та повної облітерації новоутворених судин в хірургії важкої проліферативної діабетичної ретинопатії ще не повністю вирішена.

Метою даного дослідження було вивчення ефективності інтравітреальної ін'єкції афліберцепта перед вітректомією у хворих на тяжку проліферативну діабетичну ретинопатію.

Матеріал та методи. У 5 пацієнтів (5 очей) з проліферативною діабетичною ретинопатією, ускладненою фракційним відшаруванням сітківки, першим етапом була виконана інтравітреальна ін'єкція афліберцепту (0,05 мл, 2 мг); на 3 добу після ін'єкції виконувалась вітректомія 20G (3 хворих), 25G (2 хворих).

Результати. У 5 хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію з наявністю епіретинальних мембран та тракційного відшарування сітківки інтравітреальна ін'єкція афліберцепта (0,05 мл, 2 мг) призвела до облітерації новоутворених судин епіретинальних мембран через 3 доби після ін'єкції, що дозволило уникнути інтра- та післяопераційних кровотеч під час вітректомії.

Висновок. Афліберцепт є перспективним анти-VEGF-агентом для передопераційної підготовки пацієнтів з проліферативною ДРП перед вітректомією.

Application of aflibercept before vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy (pilot study)

Umanets NN, Rozanova ZA, Korol AR, Zavodnaya V S

SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy NAMS of Ukraine», Odessa

E-mail dios.86@mail.ru

Key words: severe diabetic retinopathy, aflibercept, vitrectomy.

Introduction. The choice of anti-VEGF agent for rapid and complete obliteration of neovascularisation in the surgery of severe proliferative diabetic retinopathy is not yet completely resolved.

The aim of this study was to investigate the possibility of intravitreal aflibercept before vitrectomy in patients with severe proliferative diabetic retinopathy.

Materials and methods. There were 5 patients (5 eyes) with severe proliferative diabetic retinopathy complicated by tractional retinal detachment. 20 G (3 cases), 25 G (2 cases) vitrectomy was performed on all patients 3 days after intravitreal injection of aflibercept (0,05 ml, 2 mg)

Results. In 5 cases of proliferative diabetic retinopathy with epiretinal membranes and traction retinal detachment intravitreal aflibercept (0,05 mL, 2 mg) resulted in the obliteration of newly formed blood vessels of epiretinal membranes within 3 days after injection, thus avoiding intra- and postoperative bleeding during vitrectomy.

Conclusion. Aflibercept is a promising anti-VEGF agent for preoperative intravitreal injection to patients with proliferative DRP before vitrectomy.

Введение. Сахарным диабетом (СД), по данным Всемирной организации здравоохранения, страдает 2,8 % всего населения земного шара. Ежегодно регистрируется более 6 000 тыс. новых случаев заболевания, в ближайшие 25 лет ожидается увеличение числа больных СД вдвое [11, 8]. Глазные осложне-

ния СД являются одной из основных причин слепоты и слабовидения среди населения работоспособного возраста.

© Н. Н. Уманец, З. А. Розанова, А. Р. Король, В. С. Заводная, 2013

К снижению остроты зрения приводят диабетическая макулопатия, формирование эпиретинальных, в частности, эпимакулярных мембран, тракционная отслойка сетчатки, в том числе, макулярной зоны, пре- и субретинальные геморрагии, а также неоваскуляризация в переднем отделе глаза, приводящая к вторичной неоваскулярной глаукоме [3].

Панретинальная лазерная коагуляция остается золотым стандартом лечения пролиферативной ДРП, однако эффективность её не превышает 70 %, в остальных 30 % случаев заболевание прогрессирует, развиваются витреальные кровоизлияния, формируются эпиретинальные мембраны, тракционная отслойка сетчатки, что является показанием для проведения витрэктомии (ВЭ). Эффективность витрэктомии составляет 73–89 %, по данным различных авторов, и зависит от сроков проведения оперативного вмешательства. В случаях далекозашедшей пролиферативной ДРП, осложненной эпиретинальными мембранами с активной неоваскуляризацией, основным интраоперационным осложнением является кровотечение из новообразованных сосудов, которое требует дополнительных манипуляций, таких как повышение внутриглазного давления, эндо-диатермия кровоточащего сосуда [4]. Это удлиняет время оперативного вмешательства и препятствует удалению эпиретинальных мембран, устранению тракций в полном объеме, а также идентификации и блокирования разрывов сетчатки. В особо тяжелых случаях возникает необходимость временной тампонады витреальной полости жидкими перфторорганическими соединениями (до 1 недели) для достижения полного гемостаза [1]. В послеоперационном периоде, как раннем, так и отдаленном, развиваются транзиторные гемофтальмы, также требующие различных дополнительных оперативных вмешательств. Частота этих осложнений достигает, по данным различных авторов, до 75 % [9, 10, 13, 14].

Для профилактики интра- и послеоперационных кровотечений используются antiVEGF препараты, такие как бевацизумаб (авастин) — рекомбинантное полноразмерное гуманизированное моноклональное антитело против всех изоформ васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF-A, VEGF- B, и VEGF-C), и ранибизумаб (луцентис) — это моноклональное антитело ко всем изоформам VEGF-A, разработанное для лечения субретинальных неоваскулярных мембран при возрастной макулодистрофии, и также широко применяемое для лечения диабетического макулярного отека [2].

Новым препаратом, разрешенным для интравитреального введения, является афлиберцепт. Афлиберцепт — рекомбинантный протеин, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов чело-

веческих рецепторов VEGFR1 и R2, «сращенных» с Fc-фрагментом человеческого IgG1, известный в научной литературе как VEGF Trap Eye, действует как рецептор ловушка, который связывает все изоформы VEGF A, B и плацентарный фактор роста (PlGF), и таким образом ингибирует активацию нативных рецепторов VEGF.

В литературе отсутствуют данные об использовании афлиберцепта у больных с далекозашедшими стадиями пролиферативной диабетической ретинопатии перед витрэктомией в качестве предоперационной подготовки.

Цель. Оценить возможность применения афлиберцепта перед витрэктомией у больных с далекозашедшими стадиями пролиферативной ДРП.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 5 пациентов (5 глаз, 3 мужчин, 2 женщины), в возрасте от 18 до 56 лет с пролиферативной диабетической ретинопатией, осложненной тракционной отслойкой сетчатки. У всех пациентов при поступлении в стационар офтальмоскопически наблюдались массивные васкуляризованные эпиретинальные мембраны, формирующие тракционную отслойку сетчатки (рис. 1, см. цветную вставку). Острота зрения при поступлении составляла от светоощущения до 0,01, внутриглазное давление (ВГД) составляло от 18,0 до 23,0 мм рт. ст. В одном случае наблюдался рубец радужной оболочки. По данным периметрии, у всех пациентов наблюдались абсолютные скотомы, соответствующие зоне тракционной отслойки сетчатки. Все глаза были факичными. Срок наблюдения 4 месяца.

Первым этапом всем пациентам была произведена интравитреальная инъекция афлиберцепта (0,05 мл, 2 мг). Инъекция производилась иглой 29 G, через плоскую часть цилиарного тела. Всем пациентам проводилось цветное фото глазного дна до интравитреальной инъекции, на третьи сутки после инъекции, и через 3 дня после витрэктомии (в случаях с силиконовой эндотампонадой). На 3 сутки после инъекции пациентам выполнялась стандартная трехпортовая витрэктомия калибром 20G (3 больших) и 25G (2 больших). После обработки операционного поля раствором антисептика и эпibuльбарной анестезии 0,5 % раствором проксиметакаина устанавливался блефаростат. Проводниковая анестезия выполнялась путем введения в субтеноновое пространство 4,0 мл 2 % р-ра лидокаина. Витрэктомия 20G выполнялась классическим трехпортовым доступом. При витрэктомии 25G порты устанавливались двухступенчатым методом (под углом 30 и 90° к поверхности склеры). Под контролем широкоугольной системы BIOM выполнялась витрэктомия центральных и периферических отделов стекловидного тела с выделением и иссечением ЗГМ на 360°, методом сегментации и деляминации в полном объеме удалялись эпиретинальные мембраны, выполнялась эндолазеркоагуляция. Операция завершалась тампонадой витреальной полости силиконовым маслом или перфторпропаном.

Критериями эффективности лечения были облитерация сосудов эпиретинальных мембран после интравитреальной инъекции, отсутствие кровотечения в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде, прилегание сетчатки, повышение остроты зрения.

Результаты и их обсуждение

Каких-либо осложнений после интравитреальной инъекции не было. Через сутки после интравитреальной инъекции отмечалось уменьшение калибра новообразованных сосудов эпиретинальных мембран, острота зрения не изменилась ни в одном из случаев, офтальмоскопически отмечалось усиление тракционного компонента.

На 3 сутки после интравитреального введения отмечалась полная облитерация новообразованных сосудов эпиретинальных мембран (рис. 2, см. цветную вставку), а также облитерация новообразованных сосудов радужной оболочки в случае с рубеозом. Эндофтальмитов, фибринозных воспалительных реакций, повышения ВГД не отмечалось. В ходе витрэктомии кровотечение во время сегментации и деламации эпиретинальных мембран отсутствовало. В одном случае наблюдалось умеренное интраоперационное кровотечение из ретинального сосуда, которое было купировано при помощи высокочастотной электросварки биологических тканей, параметрами: напряжение 28–30 В, сила тока — до 0,3 А, частота — 66,0 кГц, экспозиция — до 1,0 секунды. Операция завершалась тампонадой витреальной полости 20 % перфторпропаном в 3 случаях, силиконовым маслом 5700 сСт в 2 случаях. В раннем послеоперационном периоде геморрагических осложнений нами не наблюдалось. Через 3 дня после витрэктомии сетчатка прилегла во всех случаях (рис. 3, см. цветную вставку). Пациенты были выписаны из стационара на 3–4 сутки после витрэктомии. Острота зрения при выписке в случае с эндотампонадой силиконовым маслом составляла от 0,03 до 0,09, у пациентов с газовой тампонадой при выписке отмечалось уверенное светоощущение. Через 4 месяца после оперативного вмешательства острота зрения составила 0,17–0,2 у 2 больных, 0,05–0,1 у 3 больных.

Для профилактики интра- и послеоперационных кровотечений с начала 2000 годов широко применяются предоперационные интравитреальные инъекции ингибиторов роста эндотелия сосудов. Первым препаратом, широко применяемым в качестве предоперационной подготовки перед трансквитреальными вмешательствами при далекозашедшей ДРП, был бевацизумаб (авастин) — рекомбинантное полноразмерное гуманизованное моноклональное антитело против всех изоформ васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF-A, VEGF-B, и VEGF-C). В течение 3–7 дней после интравитреальной инъекции бевацизумаба полно-

стью или почти полностью запустевали новообразованные сосуды, что позволяло быстрее и эффективнее проводить вмешательство. В ряде случаев облитерация новообразованных сосудов сопровождалась сокращением эпиретинальных мембран и формированием разрывов сетчатки. Как правило, такие осложнения возникали через 10–14 дней после инъекции бевацизумаба [6, 7, 12]. Кроме того бевацизумаб применялся «off-label», в связи с чем во многих странах, в том числе и в Украине, в настоящее время не применяется.

Одним из препаратов, разработанных для интравитреального введения, является ранибизумаб (люцентис) — это моноклональное антитело ко всем изоформам VEGF-A для лечения экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации, также широко применяемое для лечения макулярного отека. Различные работы последних лет показали, что интравитреальное введение ранибизумаба в качестве предоперационной подготовки при далекозашедшей пролиферативной ДРП может быть эффективным [5]. Запустевание новообразованных сосудов эпиретинальных мембран после интравитреального введения ранибизумаба в дозировке 0,5 мг наступает несколько позже чем после интравитреального введения бевацизумаба — спустя 1 неделю.

Актуальным является поиск альтернативных antiVEGF препаратов для подготовки к оперативному лечению больных с далекозашедшими стадиями пролиферативной диабетической ретинопатии, осложненной наличием васкуляризированных эпиретинальных мембран, тракционной отслойки сетчатки. В нашей работе мы показали, что препарат афлиберцепт может быть альтернативой в качестве предоперационной подготовки больных с далекозашедшими стадиями пролиферативной диабетической ретинопатии. Преимуществами данного препарата является то, что облитерация новообразованных сосудов эпиретинальных мембран наступает в кратчайшие сроки (3 дня).

Заключение. Интравитреальное введение афлиберцепта (0,05 мл, 2 мг) привело к облитерации новообразованных сосудов эпиретинальных мембран через 3 суток после инъекции, что позволило избежать интра- и послеоперационных кровотечений во время витрэктомии у больных с далекозашедшими стадиями пролиферативной диабетической ретинопатии, а также привело к повышению остроты зрения во всех случаях.

Литература

1. **Жмурик Д. В.** Применение тяжелых жидкостей в витреоретинальной хирургии // Офтальмол. журн. — 2012. — № 2. — С.68–74
2. **Илюхин П. А.** Применение антиангиогенных факторов в хирургическом лечении пролиферативной диабетической ретинопатии. — Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Москва 2012. — 18 с.

3. **Родин С. С.** Бевацизумаб (авастин) в комплексном хирургическом лечении больных с пролиферативной стадией диабетической ретинопатии / С. С. Родин, Асланова В. С. // Украинський мед. альманах. — 2008. — № 3. — С.126–8
4. **Шкворченко Д. О.** Ретинотомия и ретинэктомия в лечении пролиферативной диабетической ретинопатии, осложненной передней пролиферативной витреоретинопатией / Шкворченко Д. О, Левина Л. В. // Всеросс. научно-практич. конф. офтальмологов. — Москва, 2006. — С. 205–210.
5. **Уманец Н. Н., Розанова З. А.** Комплексное хирургическое лечение пациентов с далекозашедшими формами пролиферативной диабетической ретинопатии / Н. Н. Уманец, З. А. Розанова // Научно-практич. конф. офтальмологов с междунар. участием «Филатовские чтения», 24–25 мая, Одесса 2012. — С. 214–215.
6. **Abu-Yaghi N. E.** The use of antivascular endothelial growth factor agents in the perioperative period in diabetic vitrectomy/ Abu-Yaghi N. E., Bakri S. J., Middle // East Afr. Ophthalmol. — 2012. — Jan 19(1). — P.83–7.
7. **Ahmadiéh H.** Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: a randomized clinical trial/ Ahmadiéh H., Shoeibi N., Entezari M., Monshizadeh R. // Ophthalmology. — 2009. — Vol.116. — P.1943–1948
8. **Huang E. S., Basu A., O’Grady M., Capretta J. C.** Projecting the future diabetes population size and related costs for the U. S. // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32 — P. 2225–2229.
9. **Joondéph B. C.** Hemostatic effects of air versus fluid in diabetic vitrectomy/ Joondéph B. C., Blankenship G. W. // Ophthalmology. — 1989. — Vol. 96. — P.1701–1707
10. **Koutsandrea C. N.** Hemostatic effects of SF6 after diabetic vitrectomy for vitreous hemorrhage / Koutsandrea C. N., Apostolopoulos M. N., Chatzoulis D. Z. et al. // Acta Ophthalmol Scand. — 2001. — Vol.79. — P.34–38
11. **Oyakawa R. T.** Complications of vitreous surgery for diabetic retinopathy. Intraoperative complications / Oyakawa R. T., Schachat A. P., Michels R. G. et al. // Ophthalmology. — 1983. — May 90(5). — P. 517–21.
12. **Pokroy K.** Bevacizumab prior to vitrectomy for diabetic traction retinal detachment / Pokroy K, Desai U. R., Du E. // Eye (Lond). — 2011. — Aug 25(80). — P. 989–97
13. **Ramezani A. R.** Effect of tranexamic acid on early postvitrectomy diabetic haemorrhage; a randomised clinical trial / Ramezani A. R., Ahmadiéh H., Ghaseminejad A. K. et al. // Br J Ophthalmol. — 2005. — Vol.89. — P.1041–1044.
14. **Yang C. M.** Intavitreal long-acting gas in the prevention of early postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy / Yang C. M., Yeh P. T., Yang C. H. // Ophthalmology. — 2007. — Vol.114. — P.710–715.

Поступила 01.08.2013

References

1. **Zhmurik DV.** Applications of heavy fluid in vitreoretinal surgery. Ophthalmol Zh. 2012; 2: 68–74.
2. **Ilyukhin PA.** Application of antiangiogenic factors in surgical treatment of proliferative diabetic retinopathy. Author’s abstract...Cand. of Med. Sc. Moscow; 2012. 18 p.
3. **Rodin SS, Aslanova VS.** Bevacizumab (Avastin) in the complex surgical treatment of patients with proliferative stage of diabetic retinopathy. Ukrainskii med. Almanakh. 2008; 3: 126–8.
4. **Shkvorchenko DO, Levina LV.** Retinotomy and retinectomy in the treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated with anterior proliferative vitreoretinopathy. All Russian scientific practical conference of ophthalmologists. Moscow; 2006. 205–10.
5. **Umanets NN, Rozanova ZA.** Complex surgical treatment of patients with late forms of proliferative diabetic retinopathy. Scientific practical conference of ophthalmologists with international participation «Filatov Memorial Lectures», 24–25 May, 2012; Odessa. 214–5
6. **Abu-Yaghi NE, Bakri SJ.** The use of antivascular endothelial growth factor agents in the perioperative period in diabetic vitrectomy. Middle East Afr Ophthalmol. 2012; Jan 19 (1): 83–7.
7. **Ahmadiéh H, Shoeibi N, Entezari M, Monshizadeh R.** Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: a randomized clinical trial. Ophthalmology. 2009; 116: 1943–8.
8. **Huang ES, Basu A, O’Grady M, Capretta JC.** Projecting the future diabetes population size and related costs for the U. S. Diabetes Care. 2009; 32: 2225–9.
9. **Joondéph BC, Blankenship GW.** Hemostatic effects of air versus fluid in diabetic vitrectomy. Ophthalmology. 1989; 96: 1701–7.
10. **Koutsandrea CN, Apostolopoulos MN, Chatzoulis DZ et al.** Hemostatic effects of SF6 after diabetic vitrectomy for vitreous hemorrhage. Acta Ophthalmol Scand. 2001; 79: 34–8.
11. **Oyakawa RT, Schachat AP, Michels RG et al.** Complications of vitreous surgery for diabetic retinopathy. Intraoperative complications. Ophthalmology. 1983; May 90(5): 517–21.
12. **Pokroy K, Desai UR, Du E.** Bevacizumab prior to vitrectomy for diabetic traction retinal detachment. Eye (Lond). 2011; Aug 25(80): 989–97.
13. **Ramezani AR, Ahmadiéh H, Ghaseminejad AK et al.** Effect of tranexamic acid on early postvitrectomy diabetic haemorrhage; a randomised clinical trial. Br J Ophthalmol. 2005; 89: 1041–4.
14. **Yang CM, Yeh PT, Yang CH.** Intavitreal long-acting gas in the prevention of early postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy. Ophthalmology. 2007; 114: 710–5.

Received 01.08.2013