

УДК 617.753.29:617.735–007.17–085–036.8

## Використання ранибізумабу для лікування пацієнтів з субретинальною неоваскулярною мембраною при високій ускладненій короткозорості: проспективне дослідження

О. М. Блавацька<sup>1</sup>, Т. Б. Кустрин<sup>2</sup>, А. Р. Король<sup>2</sup>, д-р мед. наук

<sup>1</sup> Львівський Національний медичний університет ім. Данила Галицького.

<sup>2</sup> ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»

E-mail: laserfilatova@gmail.com

**Ключові слова:** субретинальна неоваскулярна мембрана, висока ускладнена короткозорість, ранибізумаб, інгібітори ангиогенезу.

**Ключевые слова:** субретинальная неоваскулярная мембрана, высокая осложненная близорукость, ранибизумаб, ингибиторы ангиогенеза.

**Вступ.** Субретинальна неоваскулярна мембрана (СНМ) є одним з найбільш поширених ускладнень високої ускладненої короткозорості (ВУК). Поширеність патологічної міопії складає 1,3 % серед дорослого населення. Нелікована міопічна СНМ має надзвичайно поганий прогноз стосовно гостроти зору: понад 95 % очей пацієнтів відчуватимуть зниження гостроти зору до 20/200 або гірше [12, 16]. Ризик розвитку міопічної СНМ складає 5–11 %. Здебільшого СНМ розвивається у молодих та пацієнтів середнього віку. У зарубіжних роботах було показано, що при формуванні СНМ в одному оці, розвиток її на парному відбувається в 35 % випадків протягом 8 років [4, 9].

Для лікування СНМ свого часу були запропоновані лазерна коагуляція, транспупілярна термотерапія, фотодинамічна терапія. Потрібно відзначити, що лазерні методи мають певну ефективність, проте віддалені результати лікування часто є незадовільними [2, 3, 11, 15].

**Цель.** Определить эффективность ранибизумаба при лечении пациентов с субретинальной неоваскулярной мембраной при высокой осложненной близорукости.

**Материал и методы.** Исследование представляло собой неконтролируемое, проспективное когортное наблюдение 65 пациентов (66 глаз) с субретинальной неоваскулярной мембраной при высокой осложненной близорукости, которым интравитреально вводили ранибизумаб (0,5 мг) в течение 12-месячного периода наблюдения. Основным показателем эффективности было изменение остроты зрения с максимальной коррекцией на 12 месяце наблюдения. В то же время безопасность, толщина сетчатки в фовеальной области, по данным оптической когерентной томографии, активность субретинальной неоваскуляризации, по результатам флюоресцентной ангиографии, и количество проведенных инъекций ранибизумаба определялись как вторичные показатели.

**Результаты.** По сравнению с исходными данными, острота зрения значительно повысилась во всех временных точках ( $p = 0,001$ ). В среднем исходная острота зрения составила 0,2 (0,13). На 12 месяц наблюдения она составила 0,4 (0,21). Средняя центральная толщина сетчатки на ОКТ уменьшилась с 313 (82) мкм до 244 (31) мкм ( $p=0,0001$ ).

**Выводы.** Интравитреальное введение ранибизумаба при 12-месячном наблюдении оказалось безопасным и эффективным методом лечения пациентов с субретинальной неоваскулярной мембраной при высокой осложненной близорукости. В повседневной практике применение ранибизумаба позволяет достичь статистически значимого улучшения остроты зрения и уменьшения отека сетчатки у пациентов с субретинальной неоваскулярной мембраной при высокой осложненной близорукости.

**Метою** даної роботи було визначити ефективність ранибізумаба для лікування пацієнтів з субретинальною неоваскулярною мембраною при патологічній міопії.

### Матеріал та методи дослідження

Дослідження являло собою контрольоване, проспективне когортне спостереження 65 пацієнтів (66 очей) з субретинальною неоваскулярною мембраною при патологічній міопії. Всім хворим інтравітреально вводили ранибізумаб 0,05 мл (0,5 мг) протягом 12-місячного періоду спостереження.

Критерії включення пацієнтів у дослідження були наступні: наявність високої ускладненої короткозорості (ВУК). ВУК визначалася як сферичний міопічний еквівалент  $\geq 6,0$  діоптрій) або ВУК в анамнезі; вперше виявлена СНМ, пов'язана з ВУК (до двох місяців); вік  $\geq 18$  років.

Графік лікування був pro re nata (PRN) — після двох обов'язкових завантажувальних ін'єкцій з інтервалом 1 мі-

сяць, подальші введення виконувалися тільки в разі погіршення стану анатомо-функціональних показників, тобто «за необхідністю».

Всім пацієнтам перевірялася гострота зору (ГЗ), проводилася мікроскопія, ОКТ макулярної області, кольорове фото очного дна та флюоресцентна ангіографія (ФАГ). ФАГ проводилася до та після лікування. Відсутність гіперфлюоресценції після лікування розцінювалася як показник закриття новоутворених судин. Наявність гіперфлюоресценції на ФАГ свідчила про активність СНМ.

Головним досліджуваним показником була гострота зору з максимальною корекцією на дванадцятому місяці лікування. Другорядні показники: товщина центральної сітківки (ТЦС), за даними оптичної когерентної томографії (ОКТ), кількість виконаних ін'єкцій ранібізумабу та безпека препарату.

Всі 65 пацієнтів перебували під наглядом і лікуванням у відділенні лазерної мікрочірургії захворювань ока ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». Створення первинної бази даних, їх статистична обробка, побудова графіків і діаграм здійснювалися за допомогою пакетів прикладних програм StatSoft® Statistica® 10.0. Для порівняння повторних внутрішньогрупових змін використовувався *t* — критерій Стьюдента, при цьому розраховували середнє арифметичне значення (*M*) і стандартне відхилення (*SD*). У всіх процедурах статистичного аналізу критичний рівень значимості «*p*» приймався рівним 0,05.

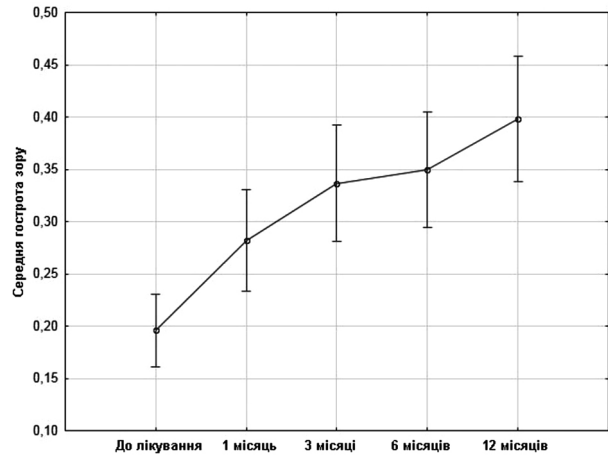
### Результати та їх обговорення

Середній вік пацієнтів склав 47,8 (14,2) років. 85 % (*n*=55) були особами жіночої статі. У всіх пацієнтів було виявлено переважно класичну СНМ в макулярній ділянці. В 18 % випадків СНМ (*n*=12) була юкстафовеальною, у 82 % (*n*=54) — субфовеальною. Середня гострота зору до початку лікування була 0,2 (0,13). Через один місяць після проведення першої ін'єкції ранібізумабу середня ГЗ значимо підвищилася до 0,3 (0,19) (*p*=0,0001). На другий місяць лікування середня ГЗ значимо підвищилася в порівнянні з початковою до 0,32 (0,14) (*p*=0,0001). Через три місяці середня ГЗ складала 0,36 (0,24) (*p*=0,0001), а на шостий місяць — до 0,37 (0,2) (*p*=0,001). Через 9 місяців середня ГЗ дорівнювала 0,38 (0,2) (*p*=0,001), а на 12-й місяць спостереження середня ГЗ в порівнянні з початковою складала 0,4 (0,21) (*p*=0,0001) (мал. 1).

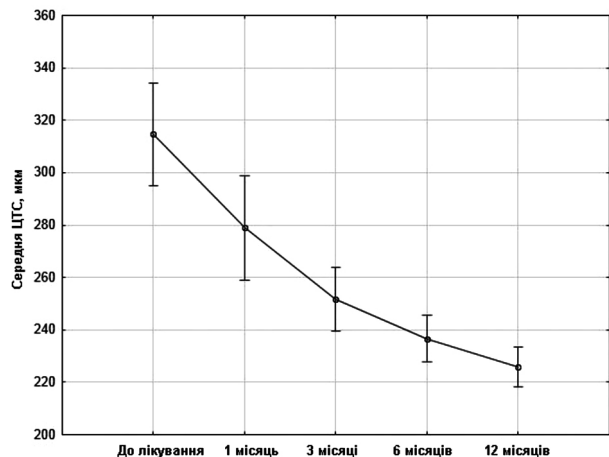
Початкова середня товщина центральної сітківки в середньому була 313 (82) мкм. Після першого місяця лікування середня ТЦС незначимо зменшилася на 28 мкм (*p*=0,1) та поступово продовжувала зменшуватися до кінця спостереження: в порівнянні з початковою зменшилась на 69 мкм (*p*=0,001) (мал. 2).

Всі пацієнти отримували по дві обов'язкові завантажувальні ін'єкції спочатку і через 1 місяць. Середнє число ін'єкцій на 12-му місяці лікування складало 2,3 (0,9). Максимальна кількість ін'єкцій (6,0), що вводили одному пацієнту (1 око).

У двох пацієнтів (2 ока) виник рецидив СНМ, однак після проведених додаткових ін'єкцій



Мал. 1. Динаміка середньої гостроти зору у пацієнтів з субретинальною неоваскулярною мембраною при ВУК на фоні лікування ранібізумабом.

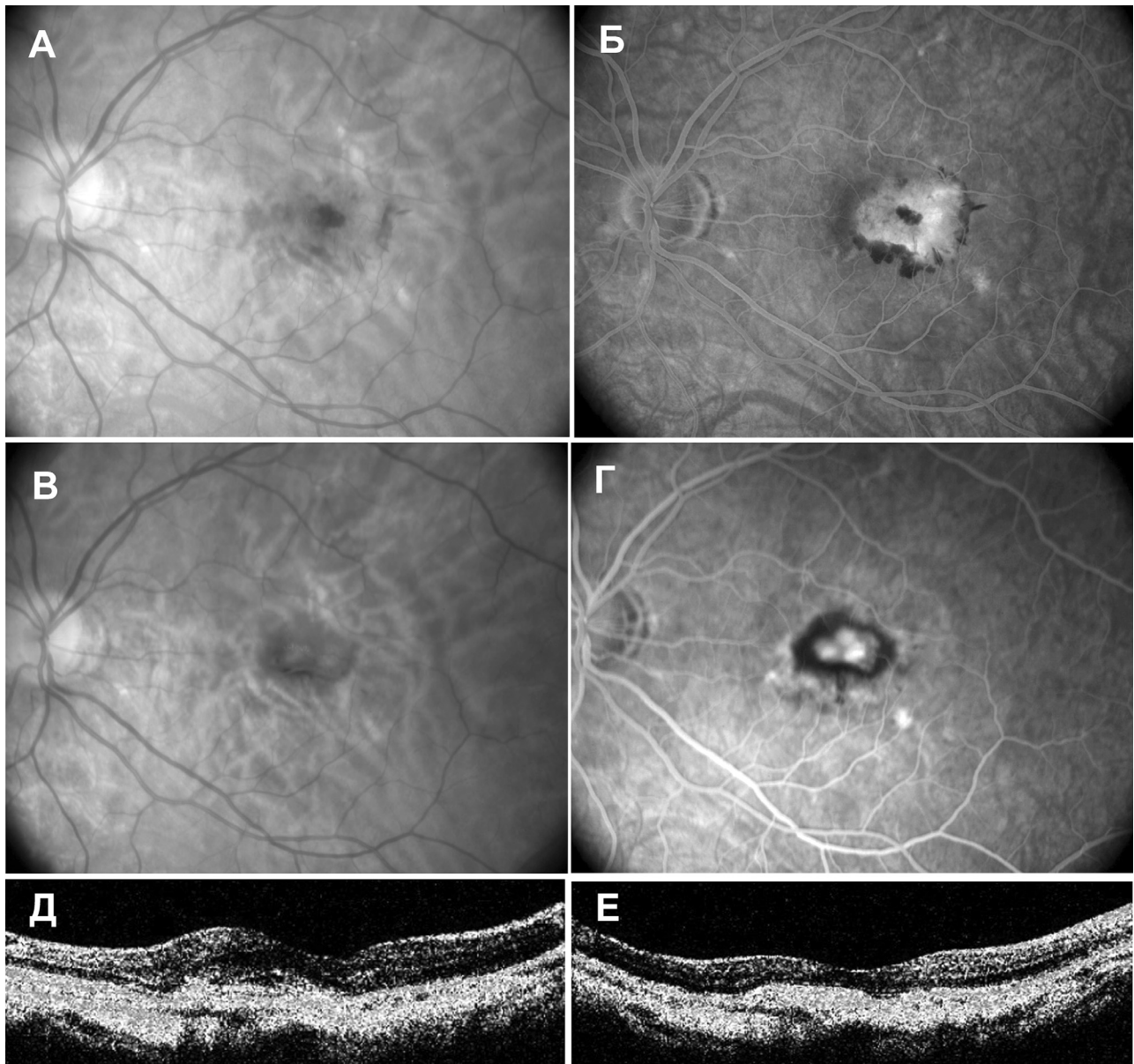


Мал. 2. Динаміка середньої товщини центральної сітківки в фовеальній області після інтравітреальних ін'єкцій ранібізумабу у пацієнтів з субретинальною неоваскулярною мембраною при ВУК.

ранібізумабу відмічалася повторне закриття субретинальної неоваскулярної мембрани (мал. 3).

Не було відзначено жодного випадку ендодфальміту, увеїту, відшарування сітківки або серцево-судинних ускладнень.

Варіанти лікування СНМ, пов'язаної з патологічною міопією, традиційно мали деякі недоліки: було описано, що лазерна коагуляція субфовеальної СНМ успішно зупиняє активність СНМ, але подальше пошкодження верхньої нейросенсорної сітківки призводить до зниження гостроти зору. При порівнянні лазерної фотокоагуляції з природнім перебігом міопічної СНМ виявилось, що у пацієнтів, яким проводили лазерну коагуляцію, була статистично краща ГЗ через 2 роки, але після 5 років спостереження ця різниця була незначима [7, 10]. Jalkh з співавторами показали, що при спосте-



**Мал. 3.** Фото очного дна пацієнта з міопічною СНМ перед лікуванням (А). Фото очного дна того ж пацієнта з міопічною СНМ після 2 інтравітреальних ін'єкцій ранібізумаба (Б). ФАГ, пізня фаза до проведення ін'єкції. Гіперфлюоресценція в зоні СНМ (В). ФАГ, пізня фаза: зменшення площі гіперфлюоресценції після 2 ін'єкцій ранібізумаба (Г). На ОКТ визначається гіперрефлективне вогнище під сітківкою, що відповідає СНМ до лікування (Д). На ОКТ — зменшення товщини сітківки після 2 інтравітреальних ін'єкцій ранібізумаба (Е).

реженні пацієнтів з класичною СНМ на тлі міопії, яким виконувалася лазерна коагуляція, гострота зору підвищилася в 11 % випадків, залишалася незмінною в 21 % і в 68 % випадків погіршилася при періоді спостереження 29,2 місяців [6].

Проведення трансупілярної термотерапії при міопічній СНМ сприяє закриттю новоутворених судин, однак це не призводить до підвищення гостроти зору при тривалому терміні спостереження [11].

В 2001 році була запропонована фотодинамічна терапія з вертепорфіном (ФДТ) як безпечна мето-

дика лікування СНМ, що добре переноситься пацієнтами з високою ускладненою короткозорістю. В подальшому ряд авторів показали, що зниження зору менше ніж 15 літер спостерігалось у 86 % пацієнтів з міопічною СНМ, яким проводили ФДТ з вертепорфіном, а у хворих, що отримували плацебо — в 67 % випадків. Однак значущої різниці по гостроті зору між групами не було [13, 14].

При появі інгібіторів ФРЕС стало можливим зберегти та поліпшити гостроту зору у пацієнтів з міопічною СНМ. Дані з численних статей демонструють безпеку та ефективність бевацизумаба у

пацієнтів з міопічною СНМ. Arias L. з співавторами при 6-місячному спостереженні 17 пацієнтів виявили, що після отримання в середньому 1,5 інтравітреальних ін'єкцій бевацизумаба гострота зору в середньому підвищилася на 8,4 літер. У 41 % пацієнтів ГЗ покращилася принаймні на один рядок, в той час як у 17 % — на шість літер [1]. Laud K. з колегами виявили, що на фоні інтравітреальних ін'єкцій бевацизумаба відмічається поліпшення ГЗ на 1,5 рядка у пацієнтів з міопічною СНМ при спостереженні 7,3 місяця [8]. Baba T. з співавторами при 24-місячному спостереженні пацієнтів з міопічною СНМ показали, що інтравітреальне введення бевацизумаба більш ефективно, ніж ФДТ [2].

Ikuno Y. з співавторами в дослідженні, яке тривало 12 місяців, спостерігали підвищення гостроти зору у більшості пацієнтів з СНМ при міопії (63 ока) після введення від однієї до шести ін'єкцій бевацизумаба (в середньому 2,4 ін'єкції). Поліпшення ОЗ більше трьох рядків було відзначено в 25 очах (40 %), погіршення більше трьох рядків спостерігалось в трьох очах (5 %), в 35 очах (56 %) зір не змінився. Протікання флуоресцеїну з СНМ припинилося в 30 очах (48 %), зменшилося в 28 (44 %), і залишилося незмінним в п'яти (8 %) очах [5].

Ефективність та безпечність ранібізумаба при міопічній СНМ була доведена міжнародними багаточисельними дослідженнями RADIANCE (116 пацієнтів). В результаті проведених досліджень було доведено, що застосування ранібізумаба у пацієнтів з міопічною СНМ призводить до підвищення го-

строти зору в середньому на 13,8 літер після трьох інтравітреальних ін'єкцій препарату. Період спостереження склав 12 місяців [17].

Порівняти результати нашого дослідження з результатами RADIANCE ми не можемо, так як нами для визначення гостроти зору використовувалася таблиця Шевальова. Однак в нашому дослідженні було значиме підвищення середньої гостроти зору з 0,2 (0,13) до 0,4 (0,21) після двох інтравітреальних ін'єкцій ранібізумаба при терміні спостереження 12 місяців.

При аналізі середньої товщини сітківки в фовеальній області в цих двох дослідженнях була відзначена однакова динаміка. Так, в дослідженні RADIANCE було показано значиме зменшення середньої ЦТС на 71,3 мкм на 12 місяці лікування [17]. У нашій роботі відмічалось значиме зменшення середньої товщини сітківки в фовеальній області на 69 мкм на 12-му місяці спостереження.

### Висновок

Інтравітреальне введення ранібізумаба при 12-місячному спостереженні є безпечним і ефективним методом лікування пацієнтів з субретинальною неоваскулярною мембраною при високій ускладненій короткозорості. Застосування ранібізумаба за графіком PRN дозволяє досягти статистично значимого підвищення гостроти зору та зменшення набряку сітківки в макулі протягом усього періоду спостереження при проведенні в середньому двох інтравітреальних ін'єкцій.

### Література

1. **Arias L.** Intravitreal bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularization secondary to pathological myopia: 6-month results / L. Arias, N. Planas, S. Prades, J. M. Caminal // *Br J Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 92. — P. 1035–1039.
2. **Baba T.** Two-year Comparison of Photodynamic Therapy and Intravitreal Bevacizumab for Treatment of Myopic Choroidal Neovascularization / T. Baba, M. Kubota-Taniai, M. Kitahashi et al. // *Br J Ophthalmol.* — 2010. — Vol. 94. — P. 864–870.
3. **Blinder K. J.** Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial FVIP report no. 3. / K. J. Blinder, M. S. Blumenkranz, N. M. Bressler et al. // *Ophthalmology.* — 2003. — Vol. 110. — P. 667–673.
4. **Grossniklaus H. E.** Pathologic findings in pathologic myopia / H. E. Grossniklaus, W. R. Green // *Retina.* — 1992. — Vol. 12. — P.127–133.
5. **Ikuno Y.** Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization attributable to pathological myopia: one-year results / Y. Ikuno, K. Sayanagi, K. Soga et al. // *Am J Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 147. — P. 94–100.
6. **Jalkh A. E.** Choroidal neovascularization in degenerative myopia: role of laser photocoagulation / A. E. Jalkh, J. J. Weiter, C. L. Trempe et al. // *Ophthalmic Surg.* — 1987. — Vol. 18 (10). — P. 721–725.
7. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration Updated findings from two clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* — 1993. — Vol. 111. — P. 1200–1209.
8. **Laud K.** Treatment of choroidal neovascularization of pathologic myopia with intravitreal bevacizumab / K. Laud, R. F. Spaide, K. B. Freund et al. // *Retina.* — 2006. — Vol. 26. — P. 960–963.
9. **Ohno-Matsui K.** Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularization in pathologic myopia / K. Ohno-Matsui, T. Yoshida, S. Futagami et al. // *Br J Ophthalmol.* — 2003. — Vol. 87. — P. 570–573.
10. **Secrĳtan M.** Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia: natural history and laser treatment / M. Secrĳtan, D. Kuhn, G. Soubrane et al. // *Eur J Ophthalmol.* — 1997. — Vol. 7(4). — P. 307–316.
11. **Ozdek S.** Transpupillary thermotherapy for myopic choroidal neovascularization: 1-year follow-up / S. Ozdek, A. Hondur, G. Gurelik et al. // *International Ophthalmology.* — 2005. — Vol. 26(4–5). — P. 127–133.
12. **Tano Y.** Pathologic myopia: where are we now? / Y. Tano // *Am J Ophthalmol.* — 2002. — Vol. 134. — P. 645–660.
13. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovasculariza-

- tion in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial-VIP report no. 1. *Ophthalmology*. — 2001. — P. 108(5). — P. 841–852.
14. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial –VIP report no 3. *Ophthalmology*. — 2003. — Val. 110. — P. 667–673.
15. **Virgili G.** Laser photocoagulation for choroidal neovascularization in pathologic myopia / G. Virgili, F. Menchini // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2005. — CD004765.
16. **Yoshida T.** Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up / T. Yoshida, K. Ohno-Matsui, K. Yasuzumi et al. // *Ophthalmology*. — 2003. — Val. 110. — P. 1297–1305.
17. **Wolf S.** RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia / S. Wolf, V. J. Balciuniene, G. Laganovska et al.; RADIANCE Study Group // *Ophthalmology*. — 2014. — Val. 121(3). — P. 682–692. doi: 10.1016/j.ophttha.2013.10.023.

*Посылана 19.04.2016*