

ВИКОРИСТАННЯ АНТИ-VEGF ПРЕПАРАТІВ В ЛІКУВАННІ ВТОРИННОЇ НЕОВАСКУЛЯРНОЇ ГЛАУКОМИ

І.М. Безкоровайна

*ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»
(Полтава)*

Вступ

Вторинна неоваскулярна глаукома (НВГ) - найбільш тяжка форма глаукомного процесу, що веде до швидкого розвитку сліпоти, інвалідизації та нестерпного болювого синдрому. Її виникнення пов'язане з ішемією внутрішніх шарів сітківки, внаслідок первинного захворювання і супроводжується рубезом райдужки і кута передньої камери, що робить малоефективними традиційні антиглаукомні втручання [5]. Загальноприйнятим методом профілактики неоваскуляризації переднього відрізка ока є своєчасне проведення панретинальної лазеркоагуляції при наявності фонового захворювання. Однак її адекватне виконання в необхідному обсязі не завжди технічно можливе через змутніння середовища ока. Крім того, при наявній вираженій неоваскуляризації райдужки та кута передньої камери ефект лазеркоагуляції настає достатньо повільно, а його очікування веде до втрати зорових функцій на високих рівнях внутрішньоочного тиску.

Судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) відіграє значну роль в формуванні новоутворених судин і збільшенні проникності судинної стінки [7] і його рівні підвищуються відносно стадій розвитку вторинної неоваскулярної глаукоми [1]. Тому вплив на нього є ефективним методом лікування НВГ [2,3] так само як і захворювань, наслідком яких вона стала. Інтравітреальне введення інгібіторів фактора росту ендотелія судин (бевацизумаб, пегаптаніб, ранібізумаб) приводить до суттєвої регресії неоваскулярних змін [7,8]. Правда, широке використання дані препарати знашли лише при різних патологіях сітківки: віковій макулярній дегенерації, кистозному набряку макули [4], діабетичній ретинопатії, тромбозі центральної вени сітківки. Але антиангіогенний ефект, що приводить до запустіння новоутворених судин райдужки і відповідного зворотнього розвитку фіброваскулярних мембран, дозволяє говорити про появу нового метода лікування пацієнтів з НВГ.

Бевацизумаб - рекомбінантне гіперхимерне моноклональне антитіло, яке селективно зв'язується з різними ізоформами біологічно активного фактора росту ендотелія судин (VEGF) і нейтралізує його. Ранібізумаб вибірково зв'язується з ізоформами ендотеліального фактора росту судин, VEGF-A (VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅). Пегаптаніб - це пегільований, модифікований олігонуклеотид, що селективно зв'язується і володіє високою близькістю до позаклітинного судинного ендотеліального фактора росту (VEGF₁₆₅), послаблюючи його активність [6]. Саме VEGF₁₆₅ - ізоформа VEGF, що переважно втягується в патологічний процес очної неоваскуляризації [4]. Таким чином, найбільша вибірковість впливу характерна для пегаптаніба.

Метою даного дослідження було уточнення можливості використання і дослідження біологічного ефекту інгібітора вазопроліферативного фактора пегаптаніба в лікуванні вторинної неоваскулярної глаукоми.

Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилось 11 пацієнтів з вторинною НВГ на фоні проліферативної діабетичної ретинопатії.

У відібраних хворих досліджувались: гострота зору, статична та кінетична периметрія Humphrey, тонометрія тонометром Маклакова, тонографія очним цифровим тонометром-тонографом ТНЦ-100, гоніоскопія, оптична когерентна томографія переднього (ОКТ) відрізка ока на апараті 3D-OCT-1000 Mark II, ультразвукова біомікроскопія (УБМ) апаратом Sonomed VuMAX II з використанням датчика 50 мГц по стандартній методиці, флуоресцентна ангіографія (ФАГ) переднього відрізка ока на щілинній лампі SL-20 фірми Topcon з зеленим світлофільтром і цифровою фотокамерою, офтальмоскопія.

Термін протікання цукрового діабету у всіх пацієнтів перевищував 10 років. Гострота зору коливалась від 0,01 до 0,7. 6 пацієнтів раніше не лікувались у офтальмолога, 2-м пацієнтам на одному оці була виконана вітректомія, 2-м пацієнтам більше 4-х років назад була виконана лазерна коагуляція сітківки, після чого вони у офтальмолога не спостерігались, 1-му пацієнту раніше була виконана антиглаукоматозна операція фільтруючого типу. 1 доза попередньо наповненого шприця «Макугена» (Pegaptanibum) вміщує 3,47 мг/мл, що відповідає 0,3 мг пегаптаніба натрію в формі вільної кислоти олігонуклеотида в номінальному об'ємі 90 мкл [6].

Отримані результати та їх обговорення

Одразу слід відмітити, що всі включені нами в спостереження пацієнти відносилися до тяжкої групи рефрактерної глаукоми і або зазнали в попередньому лікуванні, що не дало бажаних наслідків стабілізації зору та компенсації внутрішньоочного тиску, або при наявності діабетичної енцефалопатії не відповідно оцінювали свій стан здоров'я аж до виникнення нестерпного больового синдрому. Проведення пропонованого лікування було єдино можливим в даній ситуації. Значна неоваскуляризація переднього відрізка була загрозливою для виникнення геморагічних ускладнень при проведенні оперативного лікування.

Характерні для медикаментозного антиангіогенного впливу зміни наступали поступово протягом перших трьох діб після введення препарату. При інтравітреальному введенні пегаптанібу ми спостерігали значне зменшення кількості новоутворених судин на райдужці, спадіння новоутворених судин в куті передньої камери, які практично ставали невидимими. Тонкостінні судини зовсім зникали і виглядали запустілими. Ті судини, які були більшими, стоншувалися і місцями їхній хід переривався.

У випадку прозорих середовищ, було виявлене зменшення ступеню вираженості макулярного набряку, стоншувалася сітківка в зоні ураження і пацієнт, як правило, відразу ж відчував покращення зору. За даними оптичної когерентної томографії висота набряку зменшувалась з $411 \pm 88,70$ до $232 \pm 57,15$ мкм.

Внутрішньоочний тиск знижувався незначно і недостовірно, однак з'являлася здатність до компенсації його місцевими гіпотензивними засобами, чого не можна було добитися до проведення маніпуляції. Зник больовий синдром. У випадках високих показників внутрішньоочного тиску, з'являлась можливість неускладненого проведення антиглаукоматозної операції, що до інтравітреального введення було практично неможливим. Таким чином, введення інгібітора фактора росту ендотелія судин виконувалося в якості першого етапу лікування пізніх стадій вторинної неоваскулярної глаукоми.

У 83% випадків відзначено об'єктивне поліпшення зорових функцій вже через 2 тижні від початку лікування, причому у 32% пацієнтів гострота зору збільшилася у середньому на $0,3 \pm 0,02$. При наявності невеликих крововиливів у скловидне тіло покращувалася здатність до їх розсмоктування. Слід також відзначити невелике поліп-

шення гостроти зору і стабілізацію стану парного ока (в середньому на $0,06 \pm 0,007$), що спостерігалася при введенні препарату в одне око.

Ряду хворих інтравітреальне введення проводилося неодноразово (до 6 разів). При цьому було відмічено, що у 17% пацієнтів з тривалим перебігом первинного захворювання і вираженими симптомами НВГ при регулярному (кожні 6 тижнів інтравітреальному введенні - згідно інструкції) наступала стабілізація патологічного процесу і зорових функцій при спостереженні протягом 1 року, а при подальшому повторному одноразовому введенні, за нашими спостереженнями, термін ремісії подовжувався ще на рік. При лікуванні на протязі року за даними оптичної когерентної томографії товщина сітківки (при можливості її дослідження) зменшилась в середньому до 226 ± 23 мкм при її розмахові від 220 мкм до 274 мкм.

Аналіз отриманих нами даних проведеного дослідження свідчили також, що лікування пегаптанібом слід призначати якомога раніше. Так, при інтравітреальному його введенні у хворих з наявністю поодиноких дрібних геморагій на сітківці при діабетичній ретинопатії і при відсутності неоваскулярної мембрани (тобто НВГ в прерубеотичній стадії чи стадії преглаукоми) достатньо 1 - 2 ін'єкцій для стабілізації процесу і в якості профілактики виникнення чи розвитку симптомів вторинної неоваскулярної глаукоми, протягом 1 року спостереження. У разі тривалого попереднього перебігу захворювання та при високих показниках внутрішньоочного тиску, лікування пегаптанібом повинне проводитися чітко кожні 6 тижнів і тільки з метою збереження зорових функцій, так як спостережуване в дослідженні поліпшення гостроти зору виявилось недостовірним - $0,08 \pm 0,06$. Так, у хворих з довгостроково протікаючим ускладненим захворюванням вже через 4 - 5 тижнів після інтравітреального введення препарату спостерігався рецидив судинного новоутворення, гіфема, крововиливи в сітківку, просочування флюоресцеїна через судинну стінку. При цьому гострота зору знижувалася, некомпенсовано підвищувався внутрішньоочний тиск. При повторному введенні, з 1-ї по 4-ту добу після введення чітко діагностувалося зникнення новоутворених судин в куті передньої камери, розсмоктування гіфеми і зниження внутрішньоочного тиску, що дає можливість подальшого неускладненого проведення антиглаукоматозних оперативних втручань, так як офтальмотонус, маючи тенденцію до зниження не досягає нормальних показників

навіть при використанні місцевих гіпотензивних препаратів. Залишається потреба у виконанні антиглаукомних оперативних втручань з метою нормалізації внутрішньоочного тиску.

При застосуванні пегаптанібу у пацієнтів ми відзначали такі побічні реакції, пов'язані з самим препаратом і з процедурою введення: головний біль (у 28% пацієнтів), нетривалий біль в оці і короткочасне підвищення внутрішньоочного тиску в межах 2 - 5 мм рт ст (у 61% пацієнтів), нетривала поява "мушок" перед оком (73%).

Негативною стороною монотерапії інгібіторами ангиогенезу явилася необхідність багаторазових інтравітреальних ін'єкцій, що травматично для структур ока, а також значна вартість лікування, яке з цієї причини стає часом недоступною пацієнтам.

Висновки

1. Використання пегаптанібу в лікуванні неоваскулярної глаукоми дозволяє поліпшити віддалений прогноз, підвищити функціональні результати лікування пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою і зменшити відсоток її пізніх стадій.

2. Інтравітреальне введення пегаптанібу дозволяє провести передопераційну підготовку перед антиглаукоматозною операцією, знизити ризик інтра- та післяопераційних ускладнень.

Література

1. Безкоровайна І.М. Біохімічні алгоритми розвитку вторинної неоваскулярної глаукоми / І.М. Безкоровайна // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2010. – Вип. 5 (101). – С. 174-179.
2. Кузьмин А.Г. Анти-VEGF препараты для лечения диабетической ретинопатии / А.Г. Кузьмин, Д.В. Липатов, О.М. Смирнова, М.В. Шестакова // Офтальмохирургия. – М., 2009. – № 3. – С. 20-24.
3. Кушинир В.Н. Авастин: оценка эффективности при неоваскулярной глаукоме / В.Н. Кушинир, А.А. Руссу, В.В. Кушинир // Материалы VIII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Федоровские чтения». – 2009. – С. 247-249.
4. Лихванцева В.Г. VEGF-зависимая антиангиогенная терапия в офтальмологии / В.Г. Лихванцева, О.В. Белоус, Е.В. Арутюнян // Офтальмохирургия. – 2011. – № 1.
5. Робустова О.В. Современные представления об этиологии и патогенезе неоваскулярной глаукомы / О.В. Робустова, А.М. Бессмертный // Глаукома. – 2003. – № 4. – С. 18-26.
6. Справочник «КОМПЕНДИУМ 2011 – лекарственные препараты» / Под редакцией В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – Киев: Морион, 2011. – 1500 с.

7. Тахчиди Х.П. Применение блокаторов VEGF в хирургии неоваскулярной глаукомы / Х.П. Тахчиди, С.А. Метаев, П.Ю. Чеглаков, С.С. Тилляходжаев // Материалы V Евро-Азиатской конф. по офтальмологии. – Екатеринбург, 2009. С. 154-155.

8. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals / A.P. Adamis, M. Altaweel, N.M. Bressler [et al.] // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113, № 1. – P. 23-28.

Резюме

Безкоровайна І.М. Використання анти-VEGF препаратів в лікуванні вторинної неоваскулярної глаукоми.

Виникнення вторинної неоваскулярної глаукоми пов'язано з ішемією внутрішніх шарів сітківки, внаслідок первинного захворювання і супроводжується рубезом райдужки, значну роль в чому відіграє судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF). Отже, для регресу фіброваскулярних мембран необхідно введення інгібіторів VEGF - бевацизумаб, пегаптаніб, ранибізумаб. Метою даного дослідження було уточнення можливості використання та біологічний ефект пегаптаніба в лікуванні вторинної неоваскулярної глаукоми. Спостерігалось 11 пацієнтів з вторинною неоваскулярною глаукомою на фоні проліферативної діабетичної ретинопатії з гостротою зору від 0,01 до 0,7. 1 доза «Макугена» (Pegaptanibum) вміщує 3,47 мг / мл. При інтравітреальному введенні пегаптанібу відмічено запускання новоутворених судин в куті передньої камери. Зменшився ступінь макулярного набряку сітківки в центральній зоні. В 83% випадків відмічено об'єктивне покращення зорових функцій вже через 2 тижні від початку лікування, причому у 32% пацієнтів гострота зору підвищилась в середньому на 0,3±0,02. Внутрішньоочний тиск знижувався незначно і недостовірно, але з'являлась здатність до компенсації його місцевими гіпотензивними засобами. У 17% пацієнтів з тривалим протіканням первинного захворювання і вираженими симптомами НВГ при регулярному (кожні 6 тижнів) інтравітреальному введенні наступала стабілізація патологічного процесу та зорових функцій при спостереженні на протязі 1 року.

Ключові слова: вторинна неоваскулярна глаукома, неоваскулярізація, ендотеліальний фактор росту (VEGF).

Резюме

Безкоровайная И.Н. Использование анти-VEGF препаратов в лечении вторичной неоваскулярной глаукомы.

Возникновение вторичной неоваскулярной глаукомы связано с ишемией внутренних слоев сетчатки, вследствие первичного заболевания и сопровождается рубезом радужки, в чем играет значительную роль сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Следовательно, для регрессии фиброваскулярных мембран необходимо введение ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов - бевацизумаб, пегаптаниб, ранибиумаб. Целью данного исследования было уточнение возможности использования и биологический эффект ингибитора VEGF пегаптаніба в лечении вторичной неоваскулярной глаукомы. Наблюдалось 11

пациентов с вторичной неоваскулярной глаукомой на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии. Острота зрения 0,01 - 0,7. 1 доза «Макугена» (Pegaptanibum) содержит 3,47 мг / мл. При интравитреальном введении пегаптаниба отмечено запускание новообразованных сосудов в углу передней камеры. Уменьшалась степень выраженности макулярного отека сетчатки в центральной зоне. В 83% случаев отмечено объективное улучшение зрительных функций уже через 2 недели от начала лечения, причем у 32% пациентов острота зрения увеличилась в среднем на $0,3 \pm 0,02$. Внутриглазное давление снижалось незначительно и недостоверно, но появлялась способность к компенсации его местными гипотензивными средствами. У 17% пациентов с длительным течением первичного заболевания и выраженными симптомами НВГ при регулярном (каждые 6 недель интравитреальном введении) наступала стабилизация патологического процесса и зрительных функций при наблюдении в течение 1 года.

Ключевые слова: вторичная неоваскулярная глаукома, неоваскуляризация, эндотелиальный фактор роста (VEGF).

Summary

Bezkorovayna I. *Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular secondary glaucoma.*

Secondary neovascular glaucoma (SNG) - the most severe form of glaucoma process. Its occurrence is associated with ischemia of the inner layers of the retina, resulting in the underlying cause, and accompanied rubeosis iris and anterior chamber angle. Vascular endothelial growth factor (VEGF) plays a significant role in the formation of newly formed blood vessels. Intravitreal administration of inhibitors of vascular endothelial growth factor - bevacizumab, pegaptanib, ranibizumab - should lead to a significant regression fibrovascular membranes. The aim of this study was to clarify the possibility of using and biological effect inhibitors VEGF pegaptaniba in the treatment of secondary neovascular glaucoma. 11 patients was observed with SNG on a background of proliferative diabetic retinopathy. Visual acuity ranged from 0.7 to 0.01. 1 dose «Macugen» (Pegaptanibum) contains 3.47 mg / ml. When we inject intravitreal pegaptanib, we observed desolation of the newly vessels in the anterior chamber angle, which nearly became invisible. Decreased the severity of macular edema in the affected area and the patient is usually immediately felt better view. In 83% of cases observed objective improvement of visual function after 2 weeks of treatment, and in 32% of patients, visual acuity increased by an average of $0,3 \pm 0,02$. Intraocular pressure decreased slightly and unreliable, but appeared ability to compensate it by using antihypertensive drug. In 17% of patients with long course of the primary disease and symptomatic SNG with regular (every 6 weeks intravitreal administration) advancing stabilization of pathology and visual functions for observation for 1 year.

Key words: secondary neovascular glaucoma, neovascularization, vascular endothelial growth factor (VEGF).

Рецензент: д.мед.н., проф. А.М. Петруня

УДК 615.015:615.454.122

ВПЛИВ КРЕМУ «ДЕКСПАНТЕНОЛ З КЕРАМІДАМИ» НА ПРОЦЕС ЗАГОЄННЯ ШКІРНИХ РАН НА ТЛІ ІМУНОСУПРЕСІЇ

Я.О. Бутко, С.М. Дроговоз, М.О. Ляпунов

*Національний фармацевтичний університет (Харків),
Державний науково-дослідний центр лікарських засобів (Харків)*

Вступ

Загоєння ран на шкірі – це складний біологічний процес, який включає взаємодію між різними типами клітин і факторами росту. Так, при регенерації шкірної рани запускається каскад різних імунологічних факторів, які сприяють міграції лейкоцитів в рану, активують нейтрофіли в зоні запалення, стимулюють ріст сполучної тканини (викликаючи проліферацію фібробластів), а також сприяють епітелізації (регулюючи проліферацію кератиноцитів) [1, 5, 8]. Порушення одного або більше з цих взаємодій може суттєво впливати на процес загоєння рани. Так, низький імунний статус вносить додаткові складності в процес загоєння, вивчення яких необхідно для досягнення оптимальних результатів лікування [2, 4].

Поранення шкіри супроводжується порушенням епідермального бар'єру, до складу якого входять роговий шар епідермісу з білково-ліпідним комплексом [5, 9, 10]. Внаслідок порушення епідермального бар'єру знижуються захисна функція шкіри (підвищується ризик потрапляння інфекції, токсинів, алергенів та ін.), відбувається масивна втрата рідини через епідерміс, зменшується міграція епітеліальних клітин та сповільнюється загоєння ранової поверхні. Тому, останнім часом при пораненні шкіри приділяють увагу стану бар'єрної функції шкіри та її відновлення [10].

Сучасні досягнення у вивченні процесу ранового загоєння дозволяють оптимізувати лікування ран та їх ускладнень, а також цілеспрямовано створювати нові або удосконалювати існуючі ранозагоєвальні препарати для підвищення ефективності лікування ран. З цією метою під керівництвом проф. Ляпунова М.О. був розроблен крем, який містить декспантенол та кераміди. Декспантенол – відомий лікарський засіб, який стимулює процеси регене-