

УДК 617. 0749:615

© І.М. Безкоровайна, 2012.

## ВИКОРИСТАННЯ АНТИ-VEGF ПРЕПАРАТІВ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ РЕТИНОПАТІЇ

**І.М. Безкоровайна**

*Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», кафедра оториноларингології з офтальмологією (зав. кафедрою - проф. Безшапочний С.Б.), м. Полтава.*

### USING THE ANTI-VEGF TO TREAT THE DIABETIC RETINOPATHY

**I. Bezkorovayna**

#### SUMMARY

Diabetic retinopathy is a complication of diabetes mellitus is one of the most common causes of significant vision loss and is the second leading cause of blindness in the world and in Ukraine. Blindness in diabetic retinopathy is the result of macular edema and neovascular membranes. To prevent the growth of newly formed blood vessels to the introduction of inhibitors of vascular endothelial growth factor (macugen - pegaptanib). In the experiment observed 18 patients with proliferative diabetic retinopathy. Duration of diabetes in all patients over 10 years. The results of treatment showed that in 83% of cases was improvement of visual function after 2 weeks of treatment, and in 32% of patients visual acuity increased an average of  $0,3 \pm 0,02$ . Intravitreal macugen can use as effective treatment of diabetic retinopathy.

### ПРИМЕНЕНИЕ АНТИ-VEGF ПРЕПАРАТОВ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

**И.Н. Безкоровайная**

#### РЕЗЮМЕ

Диабетическая ретинопатия, как осложнение сахарного диабета является одной из наиболее частых причин значительной потери зрения и занимает второе место среди причин слепоты в мире и в Украине. Слепота при диабетической ретинопатии является следствием развития макулярного отека и неоваскулярных мембран. Для предупреждения роста новообразованных сосудов необходимо введение ингибиторов эндотелиального сосудистого фактора роста (макуген – пегаптаниб). В исследовании наблюдалось 18 пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. Длительность сахарного диабета у всех больных превышала 10 лет. Результаты проведенного лечения показали, что в 83% случаев отмечено улучшение зрительных функций уже через 2 недели после лечения, причем у 32% больных острота зрения увеличилась в среднем на  $0,3 \pm 0,02$ . Интравитреальное введение макугена может использоваться как эффективный метод лечения диабетической ретинопатии.

**Ключові слова:** діабетична ретинопатія, анти-VEGF, макуген

У світі близько 150 мільйонів людей страждають від цукрового діабету. Діабетична ретинопатія, як ускладнення цукрового діабету, є однією з найбільш частих причин значної втрати зору і займає друге місце серед причин сліпоти в світі і в Україні. Сліпота при діабетичній ретинопатії є наслідком розвитку макулярного набряку і неоваскулярної мембрани [1; 4]. Новоутворені судини аномальні за будовою: їх діаметр близький до діаметру венул, стінка тонша, ніж у капіляра, відсутні перичити. Неповноцінна судинна стінка новоутворених судин сприяє ексудації і внутрішньоочним крововиливам без будь-яких видимих причин. Джерелом росту новоутворених судин є власні судини сітківки [2; 6]. При флюоресцентній ангіографії виявляється профарбовування новоутворених судин і дифузія барвника через їх неспроможну стінку. Тому основні лікарські зусилля у лікуванні діабетичної ретинопатії завжди спрямовані на боротьбу з новоутвореними судинами.

Лазерна фотокоагуляція є доступним і ефективним способом лікування даної проблеми шляхом усунення ішемізованих зон сітківки, що виділяють ендотеліальні фактори судинного росту. Завдяки лазеркоагуляції в ряді випадків вдається запобігти подальшому поширенню неоваскулярної мембрани. Однак пізня діагностика новоутворених судин, висока частота рецидивів розвитку неоваскуляризації, відсутність в ряді випадків можливості контролю стану сітківки значно обмежують можливості цього методу [2, 3]. У зв'язку з чим, для запобігання подальшого прогресування ретинопатії і необхідне введення макугену, в якості спроби уповільнити або зупинити ангіогенез за допомогою препаратів-інгібіторів судинного ендотеліального фактору росту [5; 6].

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням знаходилося 18 пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією, що ускладнилася у 9 з них вторинною

неоваскулярною глаукомою і у 5 - гемофтальмом. Тривалість цукрового діабету у всіх пацієнтів перевищувала 10 років. Гострота зору коливалася від 0,7 до 0,01. 11 пацієнтів раніше не лікувались у офтальмолога, 2-м пацієнтам на одному оці раніше була виконана вітректомія, 1-му пацієнту - на двох очах, 4-м пацієнтам більше 4-х років тому була виконана лазерна коагуляція сітківки, після чого пацієнти у офтальмолога не спостерігалися.

На сьогодні «Макуген» (Pegaptanibum) є офіційно зареєстрованим в Україні препаратом для інтравітреального введення, забезпечуючи стабілізацію стану зорових функцій пацієнтів з ретинальною неоваскуляризацією. Макуген виробляється Eyetech Pharmaceuticals, Inc. Дистрибуція і маркетинг здійснюється за підтримки Pfizer Inc.

Пегаптаніб - це пегілірований, модифікований олігонуклеотид, що селективно зв'язується і володіє високою спорідненістю до позаклітинного судинного ендотеліального фактора росту (VEGF165), ослаблюючи його активність. Таким чином, макуген працює блокуючи дію одного з провідних патогенетичних чинників розвитку макулодистрофії - фактора росту судинного ендотелію (Vascular Endothelial Growth Factor або VEGF), який є секретуючим білком, стимулюючим ангиогенез (при діабетичній ретинопатії зростання неповноцінних новоутворених судин на тлі прогресування ішемії сітківки), проникливість судин і запалення. Йому в останні роки приділяється багато уваги в медицині, оскільки він відіграє значну роль у розвитку та прогресуванні багатьох захворювань, наприклад онкологічних, ішемічної хвороби серця, вікової макулярної дегенерації сітківки, власне для лікування якої і був запропонований макуген, і інші захворювання. VEGF 165 - ізоформа VEGF, переважно втягується в патологічний процес очної неоваскуляризації. У літературі описано, що пегаптаніб менш ефективний, ніж ранібізумаб, але його застосування пов'язано з меншим ризиком виникнення небажаних наслідків (збільшення частоти серцево-судинних порушень, включаючи інсульт, і кровотечі у порівнянні з групою плацебо) [5; 7]. Макуген не впливає на нормальну судинну сітку, в той час як ми маємо спостереження патологічних змін істинних судин сітківки та розвитку атрофії сітківки в результаті інтравітреального введення авастину.

1 доза попередньо наповненого шприца містить: 3,47 мг/мл розчину, що відповідає 0,3 мг пегаптаніба натрію у формі вільної кислоти олігонуклеотіда в номінальному обсязі 90 мкл.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані проведеного дослідження свідчать, що лікування макугеном слід призначати якомога раніше. При інтравітреальному введенні макугену у хворих з наявністю поодиноких дрібних геморагій на сітківці та з відсутністю неоваскулярних мембран достатньо 1 - 2 ін'єкцій для стабілізації процесу про-

тягом 1 року спостереження. Також при введенні препарату в одне око спостерігалось невелике поліпшення (в середньому на  $0,06 \pm 0,007$ ) гостроти зору на парному оці.

У разі тривалого попереднього перебігу захворювання, лікування макугеном повинно проводитися суворо кожні 6 тижнів і тільки з метою збереження наявної гостроти зору ока, так як спостережуване поліпшення зорових функцій виявилось недостатнім -  $0,08 \pm 0,06$ . У таких хворих вже через 4 - 5 тижнів після інтравітреального введення препарату відзначався рецидив судинного новоутворення, гіфеми, крововиливи в сітківку, просочування флюоресцеїна через судинну стінку. При цьому гострота зору знижувалася, некомпенсовано підвищувався внутрішньоочний тиск у випадках ускладнення вторинною неоваскулярною глаукомою.

Згідно інструкції до препарату, максимальна концентрація препарату у плазмі крові визначається з 1-ї по 4-у добу. Це спостерігається і клінічно. У хворих з вторинною неоваскулярною глаукомою, навіть при гоніоскопії в ці терміни чітко діагностується зникнення новоутворених судин в куті передньої камери, розсмоктування гіфеми і зниження внутрішньоочного тиску, що дає можливість подальшого неускладненого проведення антиглаукоматозних оперативних втручань.

При застосуванні макугену у пацієнтів ми відзначали такі побічні реакції, пов'язані з самим препаратом і з процедурою введення: головний біль (у 28% пацієнтів), біль в оці і підвищення внутрішньоочного тиску (у 61% пацієнтів).

Результати проведеного лікування показали, що в 83% випадків відмічалось поліпшення зорових функцій вже через 2 тижні після початку лікування, причому у 32% пацієнтів гострота зору збільшилася в середньому на  $0,3 \pm 0,02$ . У 17% пацієнтів, що залишилися і мали тривалий термін перебігу цукрового діабету та діабетичної ретинопатії, настала стабілізація патологічного процесу і зорових функцій при спостереженні протягом 1 року. При інтравітреальному введенні препарату відбувалося зменшення ступеня вираженості макулярного набряку, відповідно витончення сітківки в зоні ураження і пацієнт, як правило, відразу ж відчував покращення зору.

Однак негативною стороною монотерапії інгібіторами ангиогенезу є необхідність багаторазових інтравітреальних ін'єкцій, що травмують структури ока і висока вартість лікування.

#### ВИСНОВКИ

Інтравітреальний спосіб введення анти-VEGF препаратів може використовуватися як ефективний спосіб доставки ліків безпосередньо до сітківки.

Інтравітреальне введення макугену дозволяє підвищити функціональні результати, зменшити кількість ускладнень діабетичної ретинопатії.

Використання макугену в лікуванні діабетичної ретинопатії дозволяє поліпшити віддалений прогноз,

зменшити потребу в проведенні лазеркоагуляції сітківки і провести передопераційну підготовку (перед вітректомією або антиглаукоматозною операцією), а також знизити ризик інтра-та післяопераційних ускладнень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Астахов Ю. С. Диабетологические центры — новый этап в создании специализированной помощи больным с диабетической ретинопатией / Ю. С. Астахов, Ф. Е. Шадричев // Клиническая офтальмология. — М., 2001. — № 4. — С. 148–153.

2. Астахов Ю. С. Лазеркоагуляция сетчатки при лечении диабетической ретинопатии / Ю. С. Астахов, Ф. Е. Шадричев, А. Б. Лисочкина // Клиническая офтальмология. — М., 2000. — Т. 1, № 1. — С. 15–18.

3. Балашевич Л. И. Отдаленные результаты лечения диффузного диабетического макулярного

отека после панретинальной коагуляции в сочетании с лазеркоагуляцией в макуле / Л. И. Балашевич, М. В. Гацу, А. С. Измайлов // Офтальмохирургия. — 2006. — №3.— С. 20–24.

4. Дедов И. И. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. — М.: Медицина, 2001. — с.175.

5. Кузьмин А.Г. Анти-VEGF препараты для лечения диабетической ретинопатии / А.Г.Кузьмин, Д.В. Липатов О.М. Смирнова // Офтальмохирургия.- М., 2009.- №3.- С.20-24.

6. Adamis A. P. 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, N 1. — P. 23–28.

7. Avery R. L. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment / R. L. Avery // Retina. — 2006. — Vol. 26, N. 3. — P. 352–354.