

Эффективность афлиберцепта в клинической практике

А.В. Кулагина

Клиника «Взгляд», Симферополь

РЕФЕРАТ

Актуальность. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является лидирующей причиной тяжелой потери центрального зрения во всем мире. Важным этапом в лечении «влажной» формы ВМД явилось внедрение в клиническую практику ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF-препаратов). Несмотря на различные проявления заболевания, афлиберцепт (Эйлеа®) показывает свою эффективность, улучшая как анатомические, так и функциональные показатели.

Цель. Изучить эффективность лечения пациентов с отслойкой пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) при «влажной» форме ВМД при помощи интравитреального введения афлиберцепта на примерах клинических случаев.

Материал и методы. Проведен анализ трех клинических случаев лечения пациентов с отслойкой ПЭС при «влажной» форме ВМД, которые получили лечение в виде интравитреального введения афлиберцепта. В первом описанном клиническом случае у пациента был сочетанный диагноз – он лечился по поводу осложненной неполной катаракты левого глаза и возрастной макулярной дегенерации (отслойка ПЭС) левого глаза. Пациенту были выполнены многочисленные интравитреальные введения ранибизумаба, которые приводили к анатомическому и функциональному улучшению длительностью около месяца.

Результаты. В связи с наблюдающейся устойчивостью к терапии ранибизумабом и рецидивом отслойки ПЭС было принято решение о смене препарата. При переводе пациента на терапию интравитреальными инъекциями афлиберцепта (Эйлеа®) уже после первой инъекции наблюдалось значительное улучшение остроты зрения (пе-

ред введением афлиберцепта Vis=0,4, через месяц после инъекции – Vis=0,7) и отсутствие рецидива отслойки ПЭС и нейроэпителлия сетчатки (НЭС). Причем данное улучшение сохранялось более месяца после лечения афлиберцептом. Во втором клиническом примере у пациента после интравитреальных инъекций ранибизумаба сохранялись отслойки ПЭС и НЭС, несмотря на улучшение функциональных показателей. После смены терапии – переход на интравитреальное введение афлиберцепта – наблюдалась положительная динамика – уплощение отслоек ПЭС и полное исчезновение отслойки НЭС, которое зафиксировано на следующий день после введения афлиберцепта. Для того чтобы сделать окончательные выводы об эффективности препарата, необходим более длительный период наблюдения пациентов. В третьем клиническом примере анатомический результат коррелировал с функциональным. Благоприятный эффект от воздействия афлиберцепта наблюдался на вторые сутки после интравитреальной инъекции – уменьшение высоты отека НЭС и количества интра- и субретинальной жидкости, повышение МКОЗ=0,08 эксц.). В дальнейшем, по данным ОКТ, отмечалась также положительная динамика – уменьшение площади макулярного отека, количества интра- и субретинальной жидкости, уплощение отслоек ПЭС и НЭС и повышение МКОЗ=0,2 (до лечения Vis=0,02).

Заключение. Афлиберцепт (Эйлеа®) продемонстрировал клиническую эффективность при лечении разных вариантов и тяжести течения «влажной» формы ВМД. Для оценки отдаленных результатов терапии требуется дальнейшее наблюдение.

Ключевые слова: влажная форма ВМД, отслойка ПЭС, неоваскуляризация, анти-VEGF-терапия, афлиберцепт. ■

Автор не имеет финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

Офтальмохирургия. – 2017. – № 2. – С. 11–16.

ABSTRACT

Efficiency of aflibercept in clinical practice

A.V. Kulagina

The Clinic «View», Simferopol

Introduction. Age-related macular degeneration is a leading cause of severe vision loss worldwide, frequently resulting in legal blindness. Implementation of anti-VEGF therapy in clinical practice was an important milestone in the treatment of age-related macular degeneration. Despite various disease manifestations aflibercept (Eylea®) demonstrates its efficacy improving both anatomical and functional vision outcomes.

Purpose. To study an efficacy in the treatment of patients suffering from pigment epithelial detachment (PED) and wAMD using aflibercept in clinical cases.

Material and methods. The analysis of 3 clinical cases of treatment in patients with PED and wAMD was performed using intravitreal

injections of aflibercept. In the first case the patient had a combined diagnosis – he was treated for both incomplete complicated cataract of the left eye and wet age-related macular degeneration (PED) of the left eye. Previously the patient had been treated with multiple ranibizumab injections and had shown anatomical and vision improvements for about a month after each injection.

Results. Because of the resistance to the ranibizumab therapy and recurrent PED it was decided to change the medicine. After application of intravitreal aflibercept injections for this patient, a significant improvement of visual acuity was observed already after the first injection (Vis=0.4 before aflibercept injection; Vis=0.7 one month after

the first injection). There also were no relapses of pigment epithelium and neuroepithelium detachment (NED). Therewith such an improvement maintained for more than one month and more after aflibercept injection. In the second clinical case the recurrent PED and NED after intravitreal injections of ranibizumab were maintained in spite of improvements of functional indices (VA). After application of intravitreal aflibercept injections the patient demonstrated positive dynamics – the PED flattening and a complete NED disappearance the next day after the injection. A longer follow-up period is required to make final conclusions about the efficacy in this case. The third clinical case demonstrated the correlation of anatomical and functional outcomes. The beneficial effect of aflibercept was noted the second day after the injection – a decrease

of NED edema height and a reduced volume of intraretinal and subretinal fluid, a VA improvement (Vis=0.08). Further, according to the OCT the positive dynamics was detected as well – decreased area of macular edema, PED and NED flattening, reduced volume of intraretinal and subretinal fluid, VA improvement (Vis=0.2; Vis=0.02 before treatment).

Conclusions. Aflibercept (Eylea®) demonstrated a clinical efficacy in treatment of various forms and severity of wAMD. Further observation is required to evaluate long-term outcomes.

Key words: Wet AMD, RPE detachment, neovascularization, anti-VEGF therapy, aflibercept. ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

The Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.– 2017.– No. 2. – P. 11–16.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является лидирующей причиной тяжелой потери зрения среди лиц старше 55 лет в Западной Европе и США [11]. В России заболеваемость составляет более 15 чел. на 1000 населения. По данным ВОЗ число людей старше 60 лет к 2050 г. увеличится втрое [1, 5]. Ежегодный риск билатерального вовлечения глаз оценивается в 12% в течение 5 лет [2]. Все эти факторы позволяют предполагать дальнейший рост числа пациентов.

В патогенезе «влажной» формы ВМД ведущая роль принадлежит генетическим факторам, процессам старения сетчатки и мембраны Бруха под действием оксидативного стресса. В результате увеличивается продукция факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), способствующих развитию и прогрессированию хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) [4]. Считается также, что плацентарный фактор роста (PGF), являющийся также представителем семейства VEGF, играет важную роль в патологическом ангиогенезе и в обеспечении миграции клеток воспаления в пораженную сетчатку, приводящей к высвобождению VEGF и других медиаторов воспаления и, соответственно, к продолжению цикла ангиогенеза и воспаления [7, 10].

Тяжесть поражения центральных отделов сетчатки при развитии ВМД может быть различной: от перераспределения пигмента и появления друзоподобных отложений до экссудативно-гемморрагической отслойки пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и нейроэпителия сетчатки (НЭС) с последующим развитием субретинальной фиброваскулярной мембраны [1, 5, 8]. Серозная отслойка ПЭС, если она диагностирована у лиц старше 50 лет, даже при отсутствии других изменений глазного дна, рассматривается как возможное проявление влажной формы ВМД [2]. При отсутствии прилегания сетчатки у 61,9% пациентов в течение 1 года формируется неоваскулярная мембрана с резким снижением зрения [1, 5, 6]. При длительно существующей отслойке ПЭС развивается отрыв листка пигментного эпителия – фактор риска потери центрального зрения, поэтому необходима разработка эффективных методов борьбы с отслойкой ПЭС [3].

Прорывом в лечении «влажной» формы ВМД явилось внедрение в клиническую практику ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF-препаратов) [4].

Афлиберцепт (Эйлеа®) – раствор для интравитреальных инъекций, представляющий собой растворимый гибридный рецептор-ловушку, связывающийся со всеми изоформами VEGF-A и PGF с более высокой степенью сродства, чем естественные рецепторы VEGF, и образующий стабильный инертный комплекс с VEGF в соотношении 1:1 [9, 12].

ЦЕЛЬ

На основании клинико-функциональных исследований изучить эффективность лечения пациентов с отслойкой ПЭС при «влажной» форме ВМД при помощи интравитреального введения афлиберцепта на примерах клинических случаев.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинический случай № 1

Пациент Б., 65 лет (муж.). Клинический диагноз: осложненная неполная катаракта левого глаза. Возрастная макулярная дегенерация (отслойка ПЭС) левого глаза».

Сопутствующий диагноз: артериальная гипертензия II стадии, II степени, риск III. Пароксизмальная форма фибрилляции – трепетания предсердий, нормосистолический вариант, CHADS-VASC – 16. HAS – BLEED – 1. XCH I, ФК I (NYHA).

Отмечает постепенное снижение зрения на левый глаз в течение 7 лет. Пациент находится под наблюдением терапевта и кардиолога, принимает гипотензивные препараты.

Жалобы при первом обращении в сентябре 2009 г. на снижение зрения, искажение линий, Vis OS=0,1. По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) выявлена отслойка нейроэпителия сетчатки (НЭС), признаки центральной серозной хориоретинопатии (ЦСХРП), и было рекомендовано наблюдение (рис. 1). Проводилась флюоресцентная ангиография (ФАГ), точек просачивания

Для корреспонденции:

Кулагина Анастасия Викторовна,
врач-офтальмолог
E-mail: kulaginaanastasya@yandex.ru

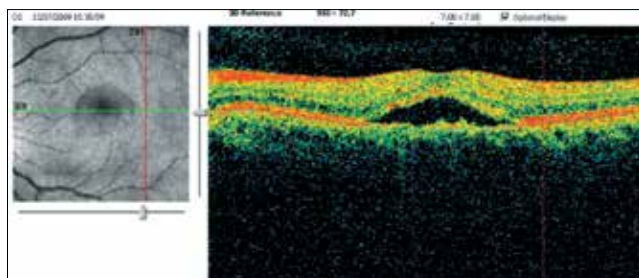


Рис. 1. Профиль макулярной области сглажен. Отслойка НЭС в центральной зоне

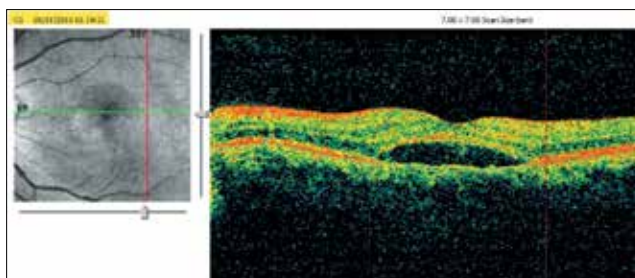


Рис. 2. Рецидив отслойки НЭС в центральной зоне

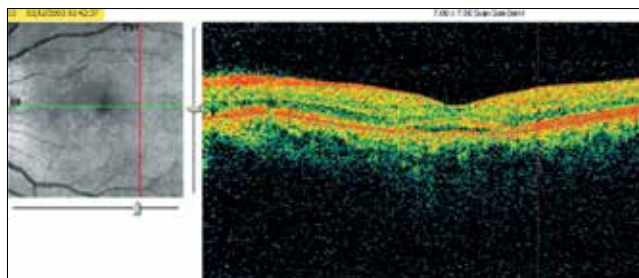


Рис. 3. Значительное уменьшение площади отслойки НЭС, единичные друзы ПЭС в центральной зоне (через 1 мес. после ИВВ ранибизумаба № 1)

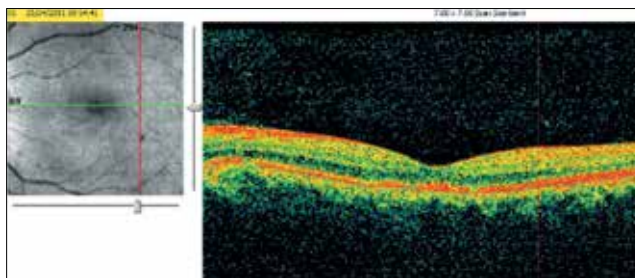


Рис. 4. Единичные друзы ПЭС в центральной зоне, Vis=0,9 (через 1 год после ИВВ ранибизумаба № 1)

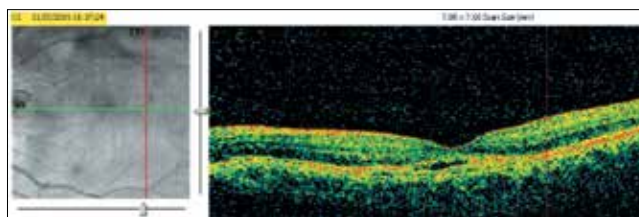


Рис. 5. Друзеноидная отслойка ПЭС, отслойка НЭС, Vis=0,2 (спустя 6 лет наблюдения, более 30 ИВВ ранибизумаба)

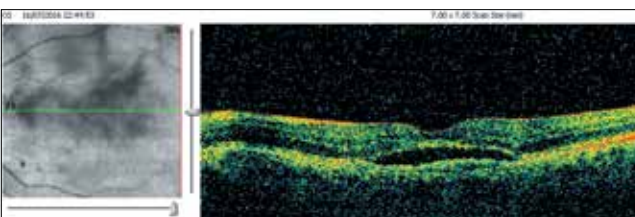


Рис. 6. Плоская отслойка ПЭС и НЭС, Vis=0,4 (до ИВВ афлиберцепта)

обнаружено не было, лазерная коагуляция сетчатки не выполнялась.

При очередном визите в мае 2010 г. Vis OS=1,0, по ОКТ признаков отслойки НЭС не выявлено. Повторное снижение зрения, искажение линий появилось в ноябре 2010 г., Vis OS=0,1. По ОКТ – отслойка НЭС, диагностирована влажная форма ВМД, выполнена ИВВ (интравитреальное введение) ранибизумаба № 1 (рис. 2).

Наблюдалось отсутствие активности ВМД, сохранение Vis OS 0,8-0,9 до ноября 2011 г. (рис. 3, 4).

В течение последующих 5 лет наблюдения у пациента выявлялись рецидивы отслойки НЭС и снижение остроты зрения до 0,6. Было выполнено более 30 ИВВ ранибизумаба, после которых в течение месяца наблюдалось повышение остроты зре-

ния и исчезновение отслойки НЭС. При очередном визите в мае 2016 г. на фоне рецидива отслойки НЭС и снижения остроты зрения до 0,2 было рекомендовано оперативное лечение катаракты и повторное введение ранибизумаба (рис. 5). После оперативного лечения катаракты левого глаза острота зрения составила 0,4 н/к. В июле 2016 г. рецидив отслойки ПЭС и НЭС.

Таким образом, анатомические результаты на фоне терапии ранибизумабом коррелировали с функ-

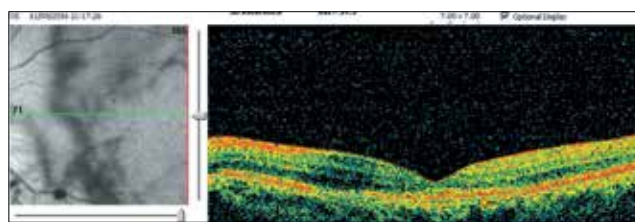


Рис. 7. Профиль макулярной области выражен, истончение слоя НЭС в центральной зоне. Отсутствует отслойка ПЭС и НЭС, Vis=0,7 (1 мес. после ИВВ афлиберцепта)

циональным улучшением. Регулярное наблюдение позволило поддерживать улучшение остроты зрения.

Учитывая далеко зашедший дегенеративный процесс (ригидная отслойка пигментного эпителия, резистентность к терапии ранибизумабом), было принято решение об ИВВ афлиберцепта 08.08.2016 г. (рис. 6).

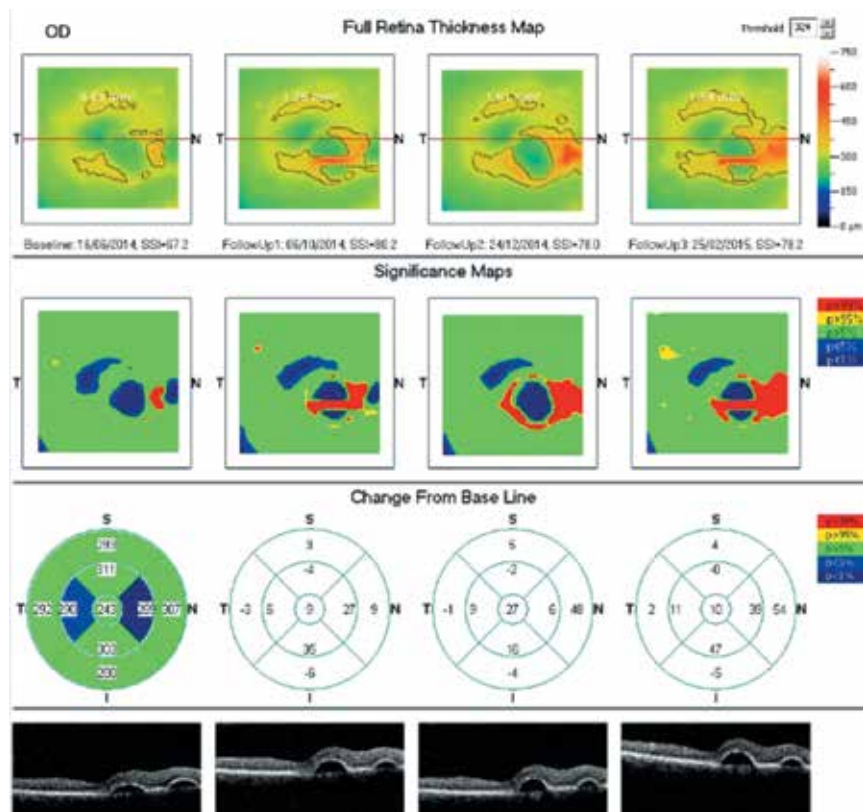


Рис. 8. Карта толщин сетчатки правого глаза пациента с ригидными отслойками ПЭС на фоне терапии ранибизумабом, Vis=1,0

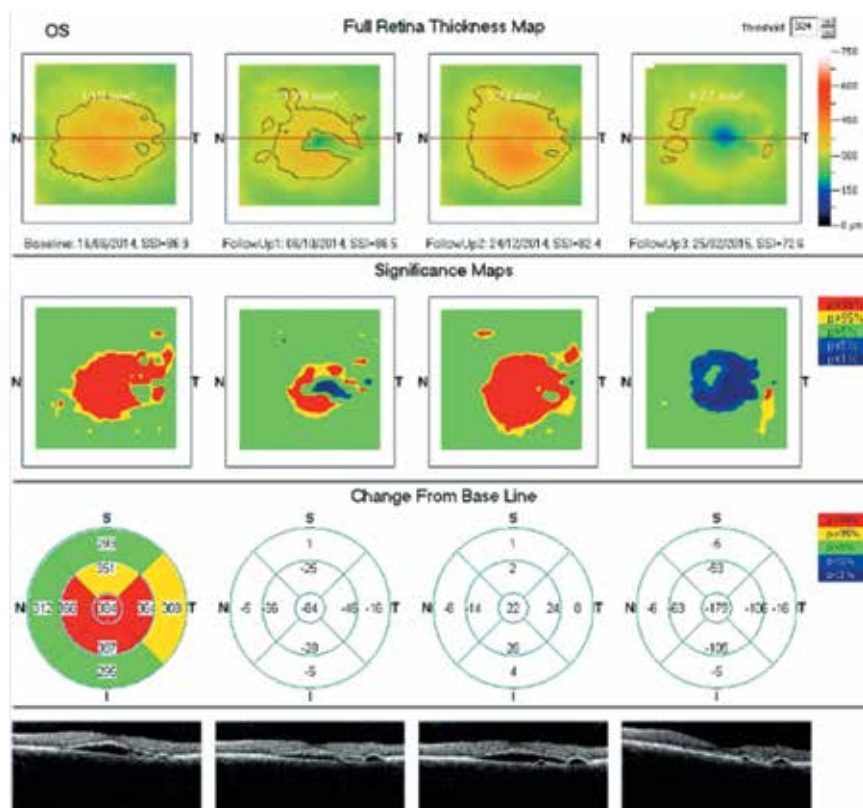


Рис. 9. Карта толщин сетчатки левого глаза пациента с ригидными отслойками ПЭС на фоне терапии ранибизумабом, Vis=1,0. Наблюдается исчезновение отслойки НЭС

В течение двух месяцев после ИВВ афлиберцепта рецидива отслойки НЭС и ПЭС не наблюдается, острота зрения левого глаза 0,7 (рис. 7).

В данном клиническом примере в течение длительного времени наблюдения пациента были выполнены многочисленные интравитреальные введения ранибизумаба, которые приводили к анатомическому и функциональному улучшению длительностью около месяца. В связи с наблюдающейся устойчивостью к терапии ранибизумабом и рецидивом отслойки ПЭС было принято решение о смене препарата. При переводе пациента на терапию интравитреальными введениями афлиберцепта (Эйлеа®) уже после первой инъекции наблюдалось значительное улучшение остроты зрения и отсутствие рецидива отслойки ПЭС и НЭС. Причем данное улучшение сохранялось более месяца после ИВВ афлиберцепта

Клинический случай № 2

Пациент М., 54 года (муж.). Клинический диагноз: возрастная макулярная дегенерация, отслойка пигментного эпителия сетчатки обоих глаз.

Жалобы на снижение зрения на оба глаза (искажение линий) в течение трех лет. В 2014-2016 гг. трижды ИВВ ранибизумаба в правый и левый глаз. Проводилась ФАГ, точек просачивания обнаружено не было, лазерная коагуляция сетчатки не выполнялась.

Тип отслойки пигментного эпителия – серозная. Улучшение остроты зрения после первой инъекции ингибитора ангиогенеза (с 0,7 до 1,0 на оба глаза), но полного разрешения отслойки ПЭС не наблюдалось. Однако сохранение отслойки ПЭС служило показанием к повторным инъекциям ранибизумаба (рис. 8, 9).

Таким образом, в данном наблюдении анатомические результаты не коррелировали с функциональными.

Сохранение отслойки ПЭС на фоне терапии ранибизумабом послужило основанием к назначению ИВВ афлиберцепта. После однократной инъекции наблюдалась положительная динамика в течение месяца (рис. 10-13).

У данного пациента после ИВВ ранибизумаба сохранялись отслойки ПЭС и НЭС, несмотря на улучшение остроты зрения. После сме-

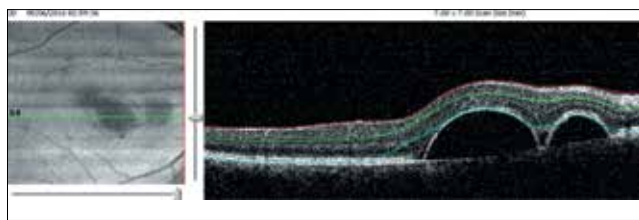


Рис. 10 (правый глаз). Два «пузыря» отслойки ПЭС, между которыми видна плоская отслойка НЭС (до ИВВ афлиберцепта). Vis OD=0,8

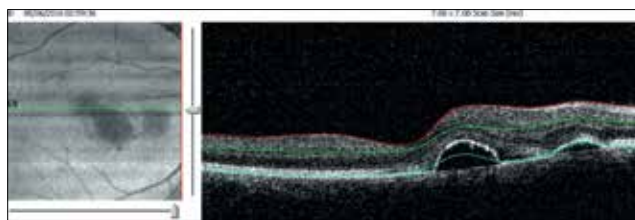


Рис. 11 (правый глаз). Значительное уменьшение высоты отслоек ПЭС, уплощение отслойки НЭС (через сутки после ИВВ афлиберцепта). Vis OD=0,8

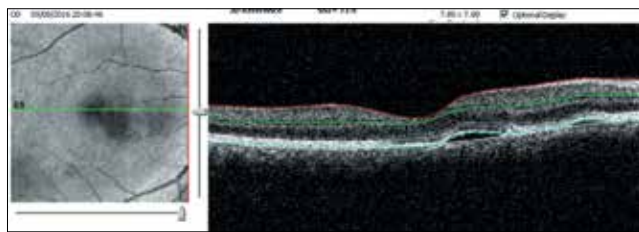


Рис. 12 (правый глаз). «Уплотнение» отслоек ПЭС, НЭС исчезла (через 7 дней после ИВВ афлиберцепта). Vis OD=1,0

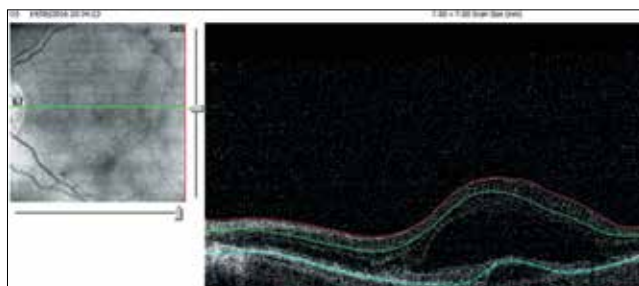


Рис. 13 (левый глаз). Нижний рисунок – до ИВВ афлиберцепта – две отслойки ПЭС и отслойка НЭС. Верхний (через день после ИВВ афлиберцепта) сохраняются отслойки ПЭС, а НЭС исчезла. Vis OS=1,0

Рис. 14. Профиль макулярной области искажен за счет отслоек НЭС, ПЭС, скопления интра- и субретинальной жидкости. Vis=0,02 н/к эксц. (до ИВВ афлиберцепта)

ны терапии – переход на ИВВ афлиберцепта – наблюдалась положительная динамика – уплощение отслоек ПЭС и полное исчезновение отслойки НЭС, которое зафиксировано на следующий день после введения афлиберцепта. Для того чтобы сделать окончательные выводы об эффективности препарата, необходимо более длительный период наблюдения пациентов.

Клинический случай № 3

Пациентка Р., 90 лет (жен.). Клинический диагноз: возрастная макулярная дегенерация, влажная форма, субретинальное кровоизлияние левого глаза. Артифакция обоих глаз.

Пациентка предъявляла жалобы на снижение зрения на левый глаз

в течение 10 лет постепенно, резкое ухудшение около недели. Фактоэммульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы в 2008 г. на оба глаза. Периодически проходила курсы консервативного лечения в условиях стационара 1 раз в год («сосудистая» терапия: Пирацетам, Ретиналамин, Кортексин). Vis OS при обращении 0,02 н/к эксц.

16.08.2016 г. выполнена ИВВ афлиберцепта, через 7 дней Vis OS=0,2. По данным ОКТ положительная динамика – уменьшение площади макулярного отека, количества интра- и субретинальной жидкости, уплощение отслоек ПЭС и НЭС (рис. 14-17).

В данном клиническом примере анатомический результат коррелирует с функциональным. Благо-

приятный эффект от воздействия афлиберцепта наблюдался на вторые сутки после интравитреальной инъекции – уменьшение высоты отека НЭС и количества интра- и субретинальной жидкости, повышение ОЗ (Vis=0,08 н/к эксц.). В дальнейшем по данным ОКТ отмечалась также положительная динамика – уменьшение площади макулярного отека, количества интра- и субретинальной жидкости, уплощение отслоек ПЭС и НЭС и повышение ОЗ – Vis=0,2 (в 10 раз).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Афлиберцепт (Эйлеа®) продемонстрировал свою клиническую

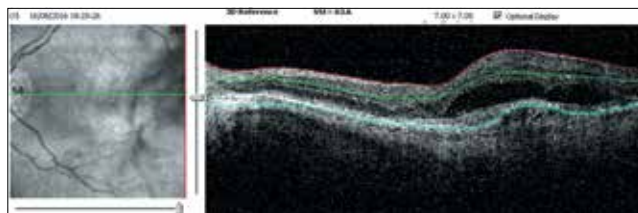


Рис. 15. Уменьшение высоты отека НЭС. Сохранение отслойки ПЭС. Количество интра- и субретинальной жидкости уменьшилось. Vis=0,08 н/к эксц. (через двое суток после ИВВ афлиберцепта)

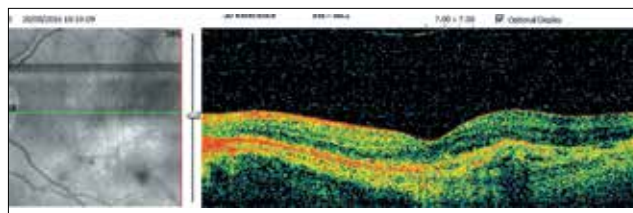


Рис. 16. Исчезновение отека НЭС. Сохранение отслойки ПЭС преимущественно за счет остаточного субретинального кровоизлияния. Vis=0,2 н/к (через две недели после ИВВ афлиберцепта)

эффективность во всех представленных случаях и даже при ранее безуспешном лечении ранибизумабом. При этом наблюдалось улучшение не только анатомических, но и функциональных показателей уже после первой инъекции афлиберцепта.

2. Два клинических примера показали, что афлиберцепт является эффективной заменой ранибизумабу и способствует значительно улучшению остроты зрения и анатомических показателей (отсутствию рецидивов отслойки ПЭС и НЭС).

3. Для оценки отдаленных результатов терапии требуется дальнейшее наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова Я.Л. Возрастная макулярная дегенерация. – М.: Апрель, 2013. – 196 с.
2. Измайлов А.С., Балашевич Л.И. Хориоидальная неоваскуляризация. Эпидемиология, патогенез, клиника // Офтальмохирургия и терапия. – 2004. – Т. 4, № 3. – С. 38-46.
3. Невская А.А., Король А.Р. Случай лечения больного с трансудативной отслойкой пигментного эпителия сетчатки при возрастной дегенерации макулы // Офтальмологический журнал. – 2014. – № 6 (461). – С. 128-131.
4. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Ковалевская М.А., Милюткина С.О. К вопросу оценки эффективности анти-VEGF-терапии макулярного отека при ВМД // Офтальмохирургия. – 2014. – № 4. – С. 95-100.
5. Хороших Ю.И., Кривошеина О.И. Современные взгляды на проблему патогенеза и лечения «влажной» формы возрастной макулярной дегенерации // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 350.
6. Ahlers C., Geitzenauer W., Golbaz I. et al. Treatment effects of Ranibizumab (Lucensis) in patients with pigment epithelium detachments due to

neovascular age related macular degeneration using high definition optical coherence tomography [Электронный ресурс] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2007. – 48. – E-Abstract 1791.

7. Brown D., Heier J.S., Ciulla T. et al. CLEAR-IT 2 Investigators. Primary endpoint results of a phase II study of vascular endothelial growth factor trap-eye in wet age-related macular degeneration // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118, № 6. – P. 1089-1097.

8. Kansky J.J., Milewsky S.A. Diseases of the macula // A practical approach. – Mosby International limited, 2002. – 215 p.

9. Papadopoulos N., Martin J., Ruan Q. et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab // Angiogenesis. – 2012. – Vol. 15, № 2. – P. 171-185.

10. Rakic J.M., Lambert V., Devy L. et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003. – Vol. 44, № 7. – P. 3186-3193.

11. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D. et al. Global data on visual impairment in the year 2002 // Bull World Health Organ. – 2004. – Vol. 82, № 11. – P. 844-851.

12. Rudge J.S., Holash J., Hylton D. et al. VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104, № 47. – P. 18363-18370.

Поступила 12.04.2017

НОВОЕ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

ООО «Издательство «Офтальмология»

Электронная версия www.eyepress.ru

РЕФЕРАТИВНО-ИНФОРМАЦИОННЫЙ ЖУРНАЛ