

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЭКССУДАТИВНОЙ ФОРМЫ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ СЕТЧАТКИ

М.В. Будзинская¹, И.В. Гурова¹, И.В. Щёголева¹, В.Б. Лощенов², С.А. Шевчик²,
С.Г. Кузьмин³, Г.Н. Ворожцов³

¹ФГБУ НИИ Глазных болезней РАМН, г. Москва

²ЦНИ ИОФ РАН, г. Москва

³ГУ МНКЦ «Интермедбиофизхим», г. Москва

Резюме

Приведены результаты лечения у пациентов с возрастной васкулярной дегенерацией вследствие образования субретинальной неоваскулярной мембраны (СНМ) в двух режимах: фотодинамическая терапия (ФДТ) с препаратом фотосенс в монорежиме (18 пациентов) и ФДТ с препаратом фотосенс в сочетании с анти-VEGF терапией с препаратом луценсис (20 пациентов). В обеих группах фотосенс вводили однократно внутривенно в дозе 0,05 мг/кг массы тела больного. Облучение проводили на 3-й день (длина волны 675 нм, световая доза 120 Дж/см², суммарная световая доза не превышала 500 Дж/см²). Число сеансов составляло от 3 до 5 в неделю в зависимости от клинической картины СНМ. Пациентам, получающим комплексное лечение, луценсис вводили эндовитреально в объеме 0,05 мл (0,5 мг).

Установлено, что комбинация ФДТ и анти-VEGF терапии повышала остроту зрения в большей степени и с более стойким эффектом, чем монотерапия ФДТ. Так, повышение остроты зрения и уменьшение активности СНМ отмечено у 50% пациентов, получавших лечение только методом ФДТ, и у 60% пациентов, получавших комплексную терапию. К концу 2-летнего срока наблюдения у пациентов после проведения ФДТ в монорежиме отмечалось постепенное снижение градиента остроты зрения относительно первоначального эффекта (с 0,11 до 0,06), а у пациентов после комплексного лечения регистрировали его постепенное повышение в процессе наблюдения (с 0,03 до 0,155).

Также большая эффективность применения у пациентов с возрастной васкулярной дегенерацией комбинации ФДТ и анти-VEGF терапии по сравнению с монотерапией ФДТ подтверждена результатами исследования изменения остроты зрения, ангиографической картины глазного дна и средней толщины сетчатки в фовеоле на фоне двух методов лечения.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, субретинальная неоваскулярная мембрана, фотодинамическая терапия, препарат фотосенс, препарат луценсис.

Введение

В настоящее время возрастная макулярная дегенерация (ВМД) занимает лидирующее место по развитию слепоты и слабовидения у пациентов старше 65 лет [1]. В основе экссудативной формы ВМД лежат новообразованные сосуды (субретинальная неоваскулярная мембрана (СНМ)), приводящие к разрушению нейрорепарации и необратимой потере зрения.

В современной литературе единой концепции терапии СНМ не существует. Многие авторы предлагают методы лечения данного заболевания, действующие на определённые звенья патогенеза [2, 3]. На основании проведённых экспериментальных работ во многих странах мира успешно стартовали клинические испытания по изучению эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении неоваскуляризации.

В 1999 г. TAP (Treatment of Age – related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy Study Group) опубликовали результаты проведенных в течение одного года I и II фазы рандомизированных клинических испытаний. Для ФДТ использовался фотосенсибилизатор на липосомальной основе – визудин (вертепорфин) в количестве 6 мг/м² в 30 мл перфузионного раствора, вводимый со скоростью 3 мл/мин. Для облучения применяли диодный лазер с плотностью мощности 500 мВт/см², экспозиция составила 83 с. В целях проведения

данного лечения были отобраны пациенты с СНМ диаметром < 5400 мкм и остротой зрения 20/40–20/200. В ходе лечения отмечали стабилизацию остроты зрения, прекращение геморрагической активности и запустевание новообразованных сосудов [4].

В течение 2000–2001 гг. 119 пациентам (средний возраст 79 лет) была успешно проведена ФДТ с визудином. В результате у 13% пациентов наблюдалось увеличение остроты зрения на 3 строки, 9% – на 2 строки, в 38% случаев зрение оставалось исходным, у 17% пациентов зарегистрировали снижение остроты зрения на 3 строчки, у 25% – снижение на 2 строчки [5].

В 2004 г. авторами работы [6] после анализа большого количества клинического материала о проведении ФДТ сделали вывод, что, несмотря на высокую стоимость, ФДТ является единственным методом лечения влажной формы ВМД. На сегодняшний день ФДТ с визудином проведена более чем 800 пациентам (более 1600 процедур), срок наблюдения за пациентами составил более 5 лет (февраль 2000 г. – февраль 2005 г.). Отдалённые результаты ФДТ с фотосенсибилизатором визудин позволили выявить следующие недостатки процедуры: атрофия пигментного эпителия при проведении ФДТ (основное осложнение); необходимость повторения курса ФДТ каждые 3–6 мес.

Положительным результатом при проведении процедуры считается стабилизация зрительных функций в пределах 3 строчек. У большинства пациентов регистрируется только стабилизация зрительных функций. Избирательное повышение зрения наблюдается в 13% случаев [7, 8, 9].

Другим направлением в лечении СНМ – разработка препаратов анти-VEGF действия [10]. В настоящее время в мире завершились несколько рандомизированных исследований эффективности препарата луцентис. В течение 2 лет в исследовании MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) пациентам проводились ежемесячные интравитреальные инъекции 0,3 мг ранибизумаба (238 человек), 0,5 мг ранибизумаба (240 человек) или инъекции плацебо (238 человек). После 12 мес терапии у 94% пациентов из группы, получавшей ранибизумаб, потеря остроты зрения не превышала 15 букв (по таблице ETDRS), а в группе контроля этот показатель составил 62,2%. Через 24 мес от начала лечения это соотношение изменилось как 90% к 52,9%. Более того, прибавка остроты зрения на 15 и более букв наблюдалась в группе пациентов, получавших 0,5 и 0,3 мг препарата, в 33,3 и 26,1% случаев соответственно, в то время как в группе контроля такие результаты наблюдались лишь у 3,8% пациентов. По истечении 2 лет острота зрения в группе, получавшей 0,5 мг ранибизумаба, в среднем возросла на 6,6 строки, а у пациентов из контрольной группы снизилась на 14,9 строки. Это исследование также показало, что площадь СНМ оставалась неизменной в течение всего срока наблюдения, а при отсутствии терапии (инъекции плацебо) она увеличилась в среднем на 2 диаметра диска. Таким образом, введение луцентиса способствовало уменьшению толщины сетчатки в макулярной области вследствие снижения проницаемости новообразованных сосудов, но не влияло на неоваскулярный комплекс [11]. В связи с этим было предложено использовать комбинацию фотодинамической терапии, действующей на новообразованные сосуды, и ингибирования VEGF, приводящего к резорбции отека сетчатки и восстановлению зрения.

Материалы и методы

В исследовании, проводимом авторами, приняли участие 38 больных (38 глаз) с преимущественно классической формой СНМ. Средний возраст пациентов составил $79,9 \pm 9,1$ лет. Длительность заболевания не превышала 5 лет.

В зависимости от проводимого лечения все пациенты были разделены на две группы. В I группу вошли 18 пациентов с экссудативной формой ВМД, им был проведен курс ФДТ. Во II группу были включены 20 пациентов с аналогичным диагнозом, получавших курс комбинированной (фотодинамической и анти-VEGF) терапии.

При анти-VEGF терапии проводили эндовитреальное введение препарата луцентис (ранибизумаб – раствор для внутриглазного введения швейцарской фирмы «Новartis Фарма АГ»), рег. № ЛСР-004567/08 от 16.06.2008 г.) в объеме 0,05 мл (0,5 мг).

В качестве фотосенсибилизатора при проведении флюоресцентной диагностики (ФД) и ФДТ применяли препарат фотосенс производства ФГУП «ГНЦ НИОПИК» (регистрационное удостоверение Р № 000199/02 от 04.03.2010 г.) в лекарственной форме концентрата для приготовления 0,2%-го раствора для инфузий. Препарат вводили внутривенно в дозе 0,05 мг/кг массы тела больного. Для проведения ФДТ использовали щелевую лампу и отечественную лазерную установку для фотодинамической терапии «ЛФТ-630/675-01-Биоспек» (ООО «Биоспек», ГОСТ Р 50460–92, регистрационное удостоверение № 29/05020400/0616-00 от 27.07.2000 г.) [1]. Условия облучения: сеанс проводили на третьи сутки после введения препарата в соответствии с пиком накопления и максимальным градиентом концентрации с использованием лазера с длиной волны 675 нм, экспозиционной световой дозой 120 Дж/см². Число сеансов колебалось от 3 до 5 в неделю в зависимости от клинической картины СНМ. Суммарная световая доза не превышала 500 Дж/см².

Динамическое наблюдение за пациентами предусматривало проведение обследования до лечения, сразу после его начала и через 1, 3, 6, 12 мес. Градиент изменения остроты зрения рассчитывали по формуле

$$\Delta V = V1 - V2,$$

где ΔV – градиент изменения остроты зрения; V1 – острота зрения после лечения; V2 – острота зрения до лечения.

Всем пациентам помимо стандартных офтальмологических методов исследования проводили флюоресцентную ангиографию сетчатки на фундус камере FF-450 (Carl Zeiss Meditec AG, Германия) и оптическую когерентную томографию сетчатки на сканере «OCT Stratus» (Carl Zeiss Meditec AG, Германия).

Статистический анализ проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, SPSS. Линейные величины сравнивали по методу Стьюдента, при малой выборке использовали точный двусторонний тест Фишера. Различия между средними величинами считали достоверными при $p < 0,05$.

Клинические исследования проводили с разрешения Комитета по этике при Федеральном органе контроля качества и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Министерства здравоохранения и социального развития РФ согласно утверждённому протоколу клинических исследований, разработанному в соответствии с международными требованиями качественной клинической практики (Good Clinical Practice/GCP) и Хельсинкской декларации в адаптации к российскому законодательству.

Результаты и обсуждение

В группе I к первому и третьему месяцам после проведения терапии зрение повысилось, однако к концу второго года снизилось, хотя и оставалось выше исходного уровня. На фоне ФДТ повышение остроты зрения и уменьшение активности СНМ произошло в 50% случаев (9 глаз), стабилизация в 50% (9 глаз), а снижения остроты зрения не наблюдалось ни у одного пациента.

Комбинация ФДТ с анти-VEGF терапией давала постепенное улучшение остроты зрения пациентов в группе II. Эта группа имела наибольший процент улучшения зрительных функций – 60% (12 глаз), стабилизация – 40% (8 глаз); ухудшения не наблюдалось. В более поздние сроки в группе I уменьшения остроты зрения практически не было: 5,6% (1 глаз) – к 3-му месяцу, и 11,1% (2 глаза) к 12 и 24-му месяцу. Но и процент увеличения остроты зрения был не столь высок: 3-ий месяц – 66,7% (12 глаз), 12-ый месяц – 55,6% (10 глаз) 24-ый месяц – 44,4% (8 глаз). Наибольший процент повышения зрительных функций можно отметить в группе II – 50% (10 глаз) к концу 3-го месяца, 75% (15 глаз) – через 12 мес, 90% (18 глаз) – через 24 мес.

Оценка функциональных результатов эффективности проведения лечения у пациентов с ВМД с СНМ проводили с учетом анализа градиента изменения остроты зрения.

Было установлено, что в течение первого месяца статистически достоверных различий градиента остроты зрения между группами не наблюдалось ($p = 0,096$), однако к 3-му и 12-му месяцам различия в группах стали более существенными и наглядно демонстрировали улучшение остроты зрения в группах. У пациентов группы I после ФДТ отмечалось постепенное снижение остроты зрения относительно первоначального эффекта, но она все равно была выше первоначальных значений (до лечения). В группе II регистрировали незначительное повышение остроты зрения в процессе наблюдения.

Представленные данные показывают, что ФДТ способствует стабилизации процесса, а комбинация ФДТ

и анти-VEGF терапии повышает остроту зрения в большей степени и с более стойким эффектом, чем моно-терапия ФДТ.

Анализ ангиографической картины в группе комбинированной ФДТ и анти-VEGF терапии показал запуск сети новообразованных сосудов (более 50% от общей площади), отсутствие флюоресценции зоны СНМ в хориоидальную и раннюю артериальную фазы у 12 пациентов (12 глаз) в сроки до 1 мес. Через 6 мес наблюдения (несмотря на проводимое лечение) у 3 пациентов было отмечено нарастание интратетинального отёка с единичными петехиальными перифокальными геморрагиями у нижнего края СНМ, формирование в макулярной зоне микрокист сетчатки. За 12 мес, учитывая высокую активность процесса, всем пациентам данной группы проводили дополнительные курсы комбинированной терапии (от 1 до 4). В 4 случаях активность СНМ сохранялась, положительный эффект был стойким у 15 пациентов из 20. Через 24 мес, при условии повторных курсов комбинированной терапии, уменьшение активности наблюдали в 12 случаях, из них в 10 сформировался хориоретинальный рубец. Стабилизация и отрицательный результат отмечены у 4 человек. Из представленных данных видно, что применение комбинированной терапии позволило значительно снизить суммарное количество проводимых сеансов (табл. 2). Необходимо отметить, что наибольшее количество рецидивов приходится на летний период времени, когда проведение дополнительных сеансов затруднено.

При анализе полученных результатов оптической когерентной томографии (ОКТ) мы опирались на сопоставление морфометрических параметров с результатами флюоресцентной ангиографии.

По данным ОКТ, выявлены изменения как субретинального пространства, так и нейроретепителлия в целом. По мере нарастания интенсивности гиперфлюоресценции СНМ происходит увеличение субретинального пространства и толщины сетчатки (рис. 1, 2).

Через 6 мес после проведенного лечения в группе I регистрировалось уменьшение средней толщины нейро-

Таблица 1

Динамика градиента остроты зрения у пациентов в различные сроки после лечения

Режимы лечения	Градиент изменения остроты зрения $p, M \pm m$			
	1 мес	3 мес	12 мес	24 мес
ФДТ (I группа)	0,11 \pm 0,13	0,1 \pm 0,18*	0,1 \pm 0,1*	0,06 \pm 0,05*
ФДТ+анти-VEGF (II гр.)	0,03 \pm 0,06	0,05 \pm 0,003*	0,125 \pm 0,04*	0,155 \pm 0,01*

* $p = 0,05$ – достоверно относительно сравниваемой группы.

Таблица 2

Число сеансов терапии в группах I и II

Группы пациентов	Число сеансов терапии							
I	0	0	1	8	1	4	2	4
II	0	5	–	8	–	3	3	1

эпителия над СНМ. В группе II отёк сетчатки уменьшался сразу после эндовитреального введения лущентиса, что влияло на улучшение остроты зрения (табл. 3). Однако в некоторых случаях после уменьшения отёка, по данным ФАГД, активность СНМ сохранялась, в связи с чем проводились повторные курсы комбинированной терапии.

Полученные результаты лечения свидетельствуют о более эффективном и избирательном воздействии на новообразованные сосуды ФДТ с фотосенсом и анти-VEGF терапии по сравнению с ФДТ с фотосенсом у пациентов с ВМД.

В ходе работы проанализированы наиболее значимые показатели: острота зрения, градиент остроты зрения, ангиографическая картина глазного дна, средняя толщина сетчатки в фовеоле у пациентов с ВМД на фоне двух методов лечения. По данным статистического анализа, увеличение толщины сетчатки имеет прямую зависимость от увеличения интенсивности флуоресценции СНМ. Наличие интра- и субретиальных кровоизлияний и интратретиальных микрокист у пациентов с ВМД, наличие и распространённость зон фиброза с учетом значения средней толщины сетчатки над СНМ позволяют оценить степень активности и предположить длительность возникновения хориоидальной неоваскуляризации. Проведённое исследование является важным звеном в выборе тактики ведения пациентов с СНМ, особенно на ранних сроках после лечения.

Рецидивы СНМ – основная клиническая проблема ФДТ. Они приводят к быстрому увеличению площади СНМ, а следовательно, к снижению зрительных функций. Как уже установлено, это явление обусловлено не только реканализацией окклюзированных новообразованных сосудов СНМ, но и возобновлением роста СНМ, предпо-

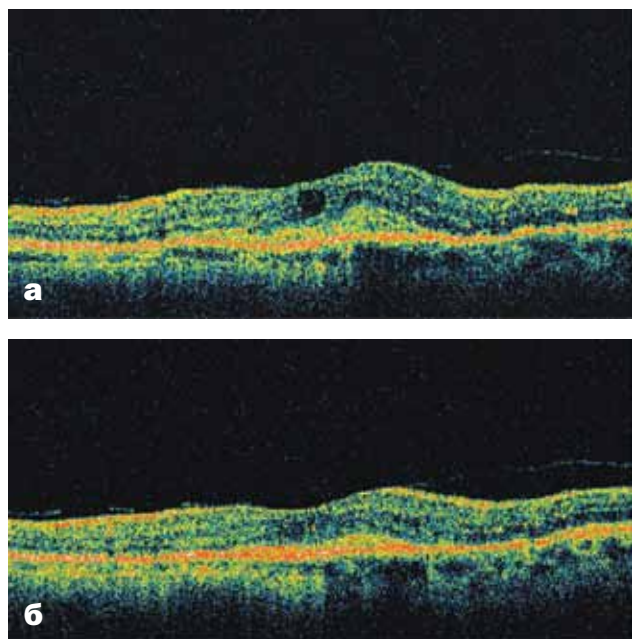


Рис. 1. Оптическая когерентная томография пациента Б. из группы I (один курс терапии):
а – до лечения (активная СНМ);
б – через 24 мес после начала лечения (неактивная СНМ).

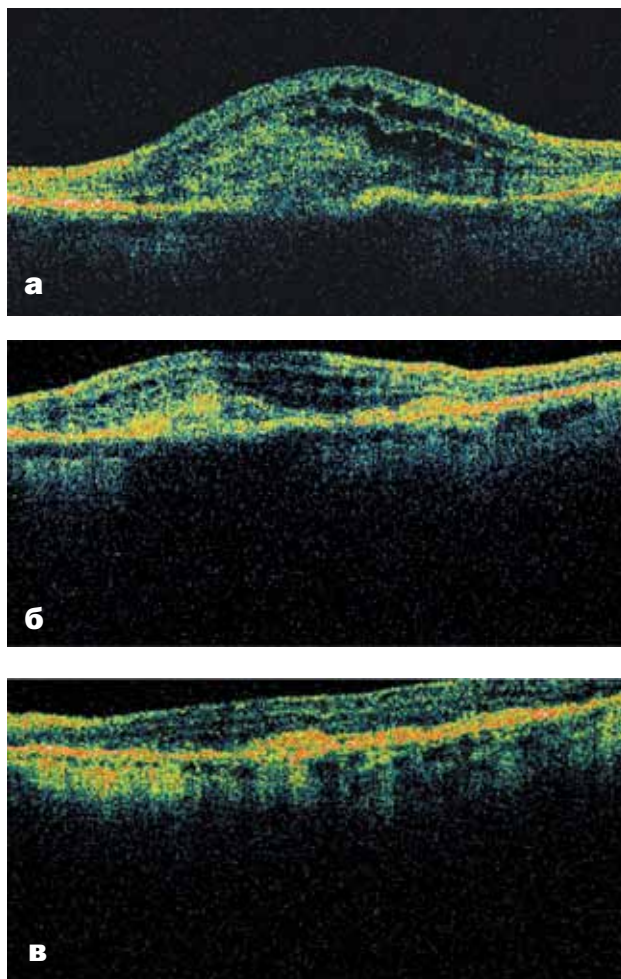


Рис. 2. Оптическая когерентная томография пациентки И. из группы II (4 курса терапии):
а – до лечения (активная СНМ);
б – через 12 мес после начала лечения (активная СНМ);
в – через 24 мес (неактивная СНМ).

сылки для которого, по-видимому, создаются при условии нарушения принципа селективности действия ФДТ с определенными фотосенсибилизаторами, как и при лазерном воздействии. В таких случаях применение анти-VEGF терапии снижает уровень проангиогенных цитокинов, препятствуя таким образом рецидивированию и уменьшая экссудацию, в то время как ФДТ разрушает сами новообразованные сосуды.

Однако длительно существующая СНМ с массивным перифокальным отеком и субретиальными геморрагиями приводила к развитию хориоретинальных рубцов в области залегания СНМ, что существенно ухудшало прогноз зрительных функций после лечения.

Заключение

Итак, представленные данные свидетельствуют о неоспоримом преимуществе ФДТ с применением фотосенса и анти-VEGF терапии с применением препарата лущентис перед моно ФДТ с фотосенсом в лечении пациентов с СНМ на фоне возрастной макулярной дегенерации.

Таблица 3

Динамика показателей толщины сетчатки пациентов с возрастной васкулярной дегенерацией до лечения и через 6 мес.

Группы	Средняя толщина сетчатки М±м, мкм	
	фовеальной зоны*	над субретинальной неоваскулярной мембраной
I до лечения	311,0±57,13	398,9±112,5
I после лечения	191,8±68,83	201,9±94,17
II до лечения	349,56±4,9	401,0±112,4
II после лечения	211,98±29,23	199,0±98,1

* Норма 197,33±11,2 мкм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Claessen H., Genz J., Bertram B., Trautner C., Giani G., Zöllner I., Icks A. Evidence for a considerable decrease in total and cause-specific incidences of blindness in Germany // Eur. J. Epidemiol. – 2012. – Jun. 19. – P. 519–524.
2. Измайлов А.С., Балашевич Л.И. Хориоидальная неоваскуляризация // Методические рекомендации. – СПб: СПбМАПО, 2001. – 35 с.
3. Кацнельсон Л.А., Форофорова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаза. – М.: Медицина, 1990. – 179 с.
4. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year vision results of two randomized clinical trials. / Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group // Arch. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 119. – P. 198–207.
5. Smallman D.S., Chew H., Dickinson J.D. Angiographic criteria predictive of improved visual outcomes in Photodynamic Therapy for age related macular degeneration // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2002. – Vol. 43. – P. 594.
6. Hopley C., Salkeld G., Mitchell P. Cost utility of photodynamic therapy for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration // Br. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88. – P. 982–987.
7. Schmidt-Erfurth U., Miller J.W., Sickenberg M. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. Results of re-treatments in a phase 1 and 2 study // Arch. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 117. – P. 1177–1187.
8. Schnurrbusch U.E.K., Jochmann C., Einbock W. Complications after photodynamic therapy // Arch. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 123, № 10. – P. 1347–1350.
9. Verteporfin in photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with Verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial // Ophthalmology. – 2001. – Vol. 108. – P. 841–852.
10. Van der Reis M.I., La Heij E.C., De Jong-Hesse Y., Ringens P.J., Hendrikse F., Schouten J.S. A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections // Retina. – 2011. – Vol. 31, № 8. – P. 1449–1469.
11. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., Boyer D.S., Kaiser P.K., Chung C.Y., Kim R.Y. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // New Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 1419–1431.

COMBINED MODALITY THERAPY FOR EXSUDATIVE FORM OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

M.V. Budzinskaya¹, I.V. Gurova¹, I.V. Schegoleva¹, V.B. Loschenov², S.A. Shevchik², S.G. Kuzjmin³, G.N. Vorogtsov³

¹Research Institute of Eye Diseases of RAMS, Moscow

²Centre of Natural-Science Research in Institute of General Physics, RAS, Moscow

³International Research Clinical Centre «Intermedbiophischem», Moscow

Treatment outcomes in patients with age-related vascular degeneration due to formation of subretinal neovascular membrane (SNM) of two groups: photodynamic therapy (PDT) with Photosens alone (18 patients) and in combination with anti-VEGF therapy with Lucentis (20 patients). For both groups Photosens was administrated i.v. in single dose of 0.05 mg/kg. The irradiation was performed on the 3rd day (the wave length 675 nm, light dose 120 J/cm², total light dose did not exceed 500 J/cm²). The number of sessions accounted for 3 to 5 per week according to clinical manifestation of SNM. Patients with multimodality treatment had intravitreal administration of Lucensis in dose 0.05 ml (0.5 mg).

The study showed that combination of PDT and anti-VEGF therapy improved vision better and with more stable effect then PDT alone. Thus vision improvement and decrease of SNM activity occurred in 50% of patients with PDT alone and in 60% of patients with multimodality treatment. For 2-year follow-up in the group of PDT alone the vision gradient gradually decreased compared with baseline vision (from 0.11 to 0.06), in the group of multimodality treatment gradual increase of vision gradient was noticed (from 0.03 to 0.155).

The superior efficiency of PDT combined with anti-VEGF therapy compared with PDT alone in patients with age-related vascular degeneration was confirmed by study of vision, fundus angiography and average thickness of retina in foveola in both groups.

Keywords: age-related nacular degeneration, subretinal neovascular membrane, photodynamic therapy, photosens, lucentis.

Контакты: М.В. Будзинская. E-mail: m_budzinskaya@mail.ru