



10. Gorsch R.W. Proctologic anatomy / R.W. Gorsch // – Baltimore. – 1985. – P. 21–23, 35–42.
11. Regadas F.S. Transanal repair of rectocele and full rectal mucosectomy with one circular stapler: a novel surgical technique/ F.S. Regadas, S.M. Regadas, L.V. Rodrigues et al. // Tech. Coloproctol. – 2005. – N 9. – P. 63–66.
12. Reboa G. The impact of stapled transanal rectal resection on anorectal function in patients with obstructed defecation syndrome/ G. Reboa, M. Gipponi, M. Logorio et al. // Dis. Colon Rectum. – 2009. – Vol. 52, N 9. – P. 1598–604.

ПОСТУПИЛА 02.10.2013

УДК 617.735-007. 17-08

А.Н. Епихин, Р.В. Гайбарян, Ю.Н. Епихина

ПРОЛОНГИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ВЛАЖНОЙ ФОРМЫ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ ПУТЁМ ВВЕДЕНИЯ БЕВАЦИЗУМАБА НА ВЯЗКОМ НОСИТЕЛЕ В СУБТЕНОНОВО ПРОСТРАНСТВО (предварительные результаты)

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра глазных болезней № 1*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: kgb1rostgmu@yandex.ru

Цель: оценить возможность клинического применения субтенонового введения бевацизумаба на вязком носителе с целью усиления и пролонгации терапевтического эффекта при лечении влажной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД).

Материалы и методы: В исследование включены 6 пациентов (6 глаз) с влажной формой ВМД, которым проводилось введение бевацизумаба в дозе 5 мг (0,2 мл) в заднее субтеноново пространство на вязком носителе – гидроксипропилметилцеллюлозе (заявка на патент на изобретение РФ № 2013105697 от 11.02.2013). Всем пациентам проводилось визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, фоторегистрация глазного дна, оптическая когерентная томография и флюоресцентная ангиография. Срок наблюдения 3 месяца.

Результаты: Средние значения остроты зрения с коррекцией улучшились после лечения (с 0,06 до 0,2). Средняя центральная толщина сетчатки сократилась после лечения у всех пациентов (с 363,5 мкм до 309 мкм). Также мы наблюдаем значительное уменьшение транссудативных процессов в сетчатке у всех пациентов и сокращение субретинальной неоваскулярной мембраны в 1,2 раза, что говорит о подавлении активности хориоидальной неоваскуляризации. Эффект отмечался на протяжении всего срока наблюдения.

Заключение: Субтеноновое введение бевацизумаба является безопасным и оказывает положительный эффект при влажной ВМД, а применение его на вязком носителе оказывает пролонгированное действие.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, хориоидальная неоваскуляризация, бевацизумаб, заднее субтеноново пространство.



A.N. Epihin, R.V. Gaibaryan, U.N. Epihina

PROLONGED THERAPY WET FORM OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION BY THE INTRODUCTION OF BEVACIZUMAB ON THE VISCOUS MEDIA IN SUBTENON SPACE (PRELIMINARY RESULTS)

Rostov State Medical University,
Department of Eye Diseases № 1

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: kgb1rostgmu@yandex.ru

Purpose: To evaluate the clinical application subtenon administration of bevacizumab on the viscous media with the purpose of strengthening and prolong of therapeutic effect in the treatment of wet form of age-related macular degeneration (AMD).

Materials and Methods: The study included 6 patients (6 eyes) with the wet form of AMD, who underwent the introduction of bevacizumab at a dose of 5 mg (0.2 ml) into the back subtenon space for viscous media – hydroxypropylmethylcellulose (the patent application on the invention of the Russian Federation №2013105697 from 11.02.2013). All patients underwent visometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, fundus photographic recording, optical coherence tomography and fluorescein angiography. The follow-up 3 months.

Results: The mean values of visual acuity with correction improved after treatment (from 0.06 to 0.2). Central retinal thickness average decreased after treatment all patients (363.5 μ m to 309 μ m). Also, we have seen a significant decrease in transsudativnyh processes in the retina in all patients and reducing the suretinal of a neovascular membrane into 1.2 times, that speaks about suppression of activity choroidal neovascularization. The effect was observed throughout the period of observation.

Summary: Subtenon introduction of bevacizumab is safe and has a positive effect in wet AMD, and its application to a viscous media has a prolonged effect.

Keywords: age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, bevacizumab, back subtenon space.

Введение

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся поражением центральной зоны глазного дна (макулы), при котором страдают сетчатка, пигментный эпителий и хориокапилляры. ВМД является ведущей причиной снижения зрения у людей в пожилом возрасте в экономически развитых странах [1,2]. Клинически ВМД делится на два типа: сухую (атрофическая) и влажную (экссудативная). Сухая ВМД характеризуется макулярными друзами, гиперплазией и атрофией пигментного эпителия сетчатки, наряду с медленной потерей зрения. Влажная ВМД является одной из основных причин слепоты, и у пациентов проявляется хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ) с субретинальным кровоизлиянием, экссудацией, субретинальным фиброзом или кровоизлиянием в стекловидное тело [3], приводит к серьезному и, если не лечить, необратимому снижению остроты зрения за короткий срок.

Основная роль в патогенезе влажной ВМД принадлежит патологическому ангиогенезу и связанному с ним фактору роста эндотелия сосудов - Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) [4,5]. Анти-VEGF препараты безопасно и эффективно препятствуют развитию хориоидальной неоваскуляризации, стабилизации и улучшению остроты зрения и уменьшению отека [6,7]. В

настоящее время в России доступны два препарата — бевацизумаб (Авастин) и ранибизумаб (Луцентис). Недавнее исследование CATT (Communications Advanced Technologies) подтвердило практически одинаковую эффективность данных препаратов.

На сегодняшний день одним из основных методов лечения влажной ВМД является использование ингибиторов ангиогенеза (анти-VEGF препараты) путем ежедневного введения их в стекловидное тело (интравитреально). Данный способ введения имеет ряд недостатков: ограничен объем вводимого вещества; он небезопасен и несёт риски асептического и септического поражения стекловидного тела; имеется нестойкий терапевтический эффект, что требует частого, вплоть до 1 раза в месяц, повторения инъекции; учитывая стоимость препарата, такой подход является финансово затратным для пациентов.

Метод введения лекарственных препаратов в субтенозное пространство лишен вышеперечисленных недостатков, что было доказано ранее [8]. Поэтому альтернативой интравитреальному введению ингибиторов ангиогенеза может служить их субтенозное введение. Манипуляция малотравматична и характеризуется минимальным риском осложнений. В связи с этим достаточно перспективным и актуальным представляется изучение субтенозного введения ингибитора ангиогенеза



при влажной ВМД. Кроме того, большой интерес представляет изучение эффекта от применения вязкого носителя для доставки основного препарата.

Цель работы - оценка возможность клинического применения субтенонового введения бевацизумаба на вязком носителе с целью усиления и пролонгации терапевтического эффекта при лечении влажной формы ВМД.

Материалы и методы

В основу работы включены результаты клинических исследований, проведенных на кафедре глазных болезней №1 Ростовского государственного медицинского университета. Произведен анализ обследования и лечения 6 пациентов (6 глаз) с влажной ВМД в возрасте от 60 до 85 лет, из них 2 мужчин и 4 женщины. Длительность заболевания от 2 месяцев до 2-х лет. Исследование носило характер нерандомизированного проспективного клинического исследования в пределах одной группы пациентов.

Комплексное офтальмологическое обследование включало определение остроты зрения, биомикроскопию, офтальмоскопию, фоторегистрацию на фундус камере F450 (Carl Zeiss, Германия), оптическую когерентную томографию (ОКТ) на томографе Cirrus (Carl Zeiss, Германия) и флюоресцентную ангиографию (ФАГ) на ретинальной камере Торсон (Япония). Обследование пациентов проводилось до введения Бевацизумаба и после — через 5 дней, 2 недели, 1 месяц, 3 месяца.

Пациентам через 2-3 мм разрез конъюнктивы и теноновой капсулы в нижне-наружном квадранте глазного яблока в 7 мм от лимба посредством канюли вводили в заднее субтеноново пространство 5 мг (0,2 мл) бевацизумаба (Hoffman-la-Roche), в качестве вязкого носителя использовали 1 мл 2% раствора гидроксипропилметилцеллюлозы (заявка на патент на изобретение РФ № 2013105697 от 11.02.2013).

Результаты

По данным исследований, у трех пациентов было выявлено наличие в макуле субретинальной неоваскулярной мембраны без фиброзного процесса (СНМ) и у трех наличие СНМ с фиброзным процессом (ФСНМ).

Значения остроты зрения с коррекцией перед началом лечения в среднем составляло 0,06. После лечения через 5 дней — 0,07; через 2 недели — 0,09; через 1 месяц — 0,2; через 3 месяца — 0,2.

По результатам ОКТ мы оценивали четыре параметра. Это центральная толщина сетчатки, размеры СНМ (высота), наличие транссудативной жидкости (отёк) в сетчатке, объём патологических изменений в макулярной области.

Центральная толщина сетчатки имела тенденцию к снижению. В среднем она составляла до лечения 363,5 мкм, а через три месяца после лечения — 309 мкм.

Высота СНМ также имела тенденцию к снижению и в среднем составляла до лечения 361,6 мкм, а через три месяца после лечения — 317,1 мкм (рис.1, 2).

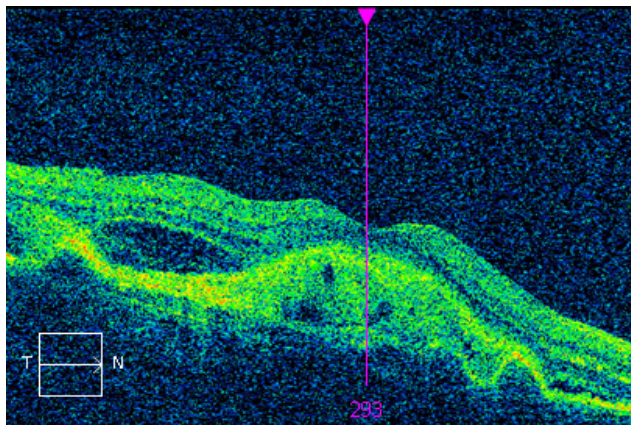


Рисунок 1. ОКТ сетчатки пациента до лечения.

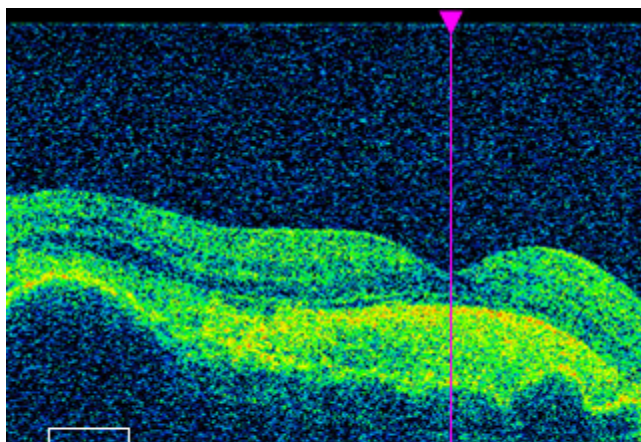


Рисунок 2. ОКТ сетчатки пациента после лечения.



Из 6 обследуемых пациентов у 3-х было выявлено наличие поликистозного отека в сетчатке, у 4-го — обширная высокая серозная отслойка нейроэпителия с невысокими отслойками пигментного эпителия, и у 5-го — плоская серозная отслойка нейроэпителия, у 6-го — отсутствовали транссудативные процессы в сетчатке. После лечения в процессе периода наблюдения отмечалось уменьшение поликистозного отека, частичное рассасывание интратинальных кист, прилегание сетчатки в зонах отслойки нейроэпителия. У одного пациента через 2 месяца после лечения отмечено появление плоской серозной отслойки нейроэпителия и увеличение высоты СНМ (с 297 мкм до 507 мкм). У остальных отрицательной динамики не наблюдалось, отмечалась стабилизация процесса.

Объем патологических изменений в макулярной области до лечения составлял в среднем $12,6 \text{ мм}^3$, через 3 месяца — $10,5 \text{ мм}^3$.

Данные ФАГ были показательны в основном у пациентов без субмакулярного фиброза и определялось уменьшением просачивания и накопление флуоресцеина, а, следовательно, уменьшение зон транссудативных процессов по площади у четверых пациентов (67%).

Обсуждение

Средняя центральная толщина сетчатки значительно сократилась в результате лечения у всех пациентов (с $363,5 \text{ мкм}$ до 309 мкм). Также мы наблюдаем значительное уменьшение транссудативных процессов в сетчатке у всех пациентов и сокращение СНМ в 1,2 раза. Что говорит о подавлении активности ХНВ, подтвержденное данными ФАГ.

Средние значения остроты зрения с коррекцией значительно улучшились после лечения (с 0,06 до 0,2). Причем значительное улучшение остроты зрения наблюдалось у пациентов без фиброзного процесса в макуле (в 3-х случаях). Незначительное улучшение остроты зрения у 1-го пациента с фиброзной СНМ, в остальных двух случаях острота зрения не изменилась. Очевидно, что причиной этого являются исходные более выраженные дегенеративные изменения в макуле в виде разрушения пигментного эпителия, дегенерации фоторецепторов в зоне СНМ, изменения в слое хориокапилляров.

У 2-х пациентов определялись центральные относительные скотомы, которые постепенно уменьшались по-

сле инъекции. У одного пациента отмечалось искажение предметов (метаморфопсии), которые также исчезли после инъекции.

Обращает на себя внимание, что после одной инъекции бевацизумаба в субтеноново пространство на вязком носителе наступила частичная регрессия СНМ, что выразилось в уменьшении размеров мембраны, исчезновении интратинального отека, прилегания отслойки пигментного эпителия и нейроэпителия на протяжении периода наблюдения. У одного пациента отмечено появление плоской отслойки нейроэпителия и увеличение размеров СНМ через 2 месяца после инъекции, у остальных процесс стабилизирован. Это и показывает пролонгированное действие анти-VEGF препарата при введении его в субтеноново пространство на вязком носителе, что позволяет сократить количество инъекций.

Таким образом, лечение больных с влажной формой ВМД с помощью введения бевацизумаба в субтеноново пространство на вязком носителе оказывает положительный эффект, который заключается в определенной степени восстановлении структуры макулярной области, значительном уменьшении или полностью ликвидации отека сетчатки в макуле, позволяет добиться регрессии СНМ и, в ряде случаев, повысить остроту зрения.

Следует отметить, что необходим динамический контроль за пациентами после инъекции и при появлении малейших признаков активности ХНВ, необходимо выполнение повторной инъекции.

Заключение

Полученные результаты демонстрируют безопасность субтенонового применения бевацизумаба и положительный эффект при влажной ВМД. Данный метод показывает более длительный эффект действия анти-VEGF препарата при ХНВ, в отличие от интравитреального введения, которое требует 1-2-х месячных инъекций. Дальнейшее уточнение эффективности и безопасности субтенонового введения бевацизумаба на вязком носителе потребует больших размеров выборки и более длительный период наблюдения и, возможно, включение более ранних форм влажной ВМД, когда можно получить более высокий и стойкий функциональный эффект, что является особенно важным для пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Возрастная макулярная дегенерация. Клинические рекомендации. Офтальмология / Ю.С. Астахов, А.Б. Лисочкина, Ф.Е. Шадриневич и др. / под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 82 с.
2. Ермакова Н.А., Рабданова О.Ц. Основные этиологические факторы и патогенетические механизмы развития возрастной макулярной дегенерации // Российский медицинский журнал. - 2007. - № 3. - С. 15-17.
3. Ni Z. Pathological anatomy and clinical of ophthalmology. 1st edition. - Shanghai Scientific Popularization Publishing House: Shanghai, 2002. - P.281-282.
4. Роль фактора роста эндотелия в развитии субретинальной неоваскуляризации различного генеза / М.В. Будзинская, Р.В. Балацкая, Т.Н. Киселева и др. // Офтальмоиммунология: итоги и перспективы: матер. научн.-практ. Конф. - М., 2007. - С. 70-73.
5. Fine S.L., Berger J.W., Maguire M.G., Ho A.C. Age-Related Macular Degeneration // New Engl. J. Med. - 2000. - V. 342. - P. 483-492.
6. Bressler N.M. Antiangiogenic approaches to aged-related macular degeneration today // Ophthalmol. - 2009. - V.116(10 Suppl). - P. 15-23.
7. Schouten J.S., La Heij E.C., Webers C.A., Lundqvist I.J., Hendrikse F. Asystematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2009. - P. 1-11.
8. Елисеева Т.О., Свирин А.В., Бишеле Н.А., Бродская М.В. Сравнение клинической эффективности различных путей введения трентала при гипоксических состояниях заднего отрезка глаза // Вестник офтальмологии. - 2000. - №1. - С. 33-36..

ПОСТУПИЛА 19.07.2013