СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ НА АНТИ-VEGF ТЕРАПИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРОЛИФЕРАТИВНА ДИАБЕТНА РЕТИНОПАТИЯ

Х. Видинова¹, П. Гузучкова²

¹Катедра по офталмология, ВМА – София

²СОБАЛ „Зрение“ – София

Резюме. Цел: Диабетната ретинопатия е социалнозначимо заболяване, едно от най-тежките усложнения на диабета. Целта на настоящото изследване е да се сравнят клиничните и ултраструктурните промени при пациенти с пролиферативна диабетна ретинопатия, лекувани или с Lucentis или с Eylea. **Материал и методи:** В нашето проучване включихме 39 пациенти с ПДР, които бяха разделени на две групи. При 11 от тях приложихме Lucentis в доза 0.5 mg/ml, а при 28 Eylea в доза 0.05 ml. При 6-ма пациенти – 3 от всяка група, се наложи да се извърши ППВ, при която се взе материал за ултраструктурно изследване. Използвана беше сканираща и трансмисионна електронна микроскопия. При изследването на пациентите използвахме фундусова фотография, ФА, ОСТ-Torcon 2000 FA plus. **Резултати:** Клинично и при двете групи пациенти наблюдавахме намаление на неоваскуларните пролиферации. Намалението на ретинната дебелина е от порядъка на 100-120 mc. И при двете групи пациенти наблюдавахме намаляване на големината на пролиферативните лезии и на риска от кръвоизливи в стъкловидното тяло. Ултраструктурните изследвания показаха по-изразена микроангиопатия и редукция на ендотелната фенестрация на съдовете при пациентите с Eylea. **Заключение:** Нашите резултати показват, че както Aflibercept, така и Ranibizumab са много ефективни при пациентите с ПДР. И при двете групи пациенти наблюдавахме подобряване на клиничните симптоми и намаляване на риска от кръвоизливи при комбинация с ППВ.

Ключови думи: PDR, Aflibercept, Eylea, Ranibizumab

MODERN ASPECTS OF ANTI-VEGF THERAPY OF PATIENTS WITH PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

Ch. Vidinova¹, P. Guguchkova²

¹Department of Ophthalmology, Military Medical Academy – Sofia

²Eye Hospital "Zrenie" – Sofia

Abstract. Objective: Diabetic retinopathy is a vision threatening disease one of the worst complications of diabetes. The aim of our study is to compare the clinical outcomes and ultrastructural changes in diabetic retinopathy patients after intravitreal admission of either Ranibizumab (Lucentis) or Aflibercept (EYLEA). **Methods:** In our prospective study 39 patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR) were enrolled. They were divided in two groups – patients treated with Ranibizumab – 11 and EYLEA treated patients with PDR – 28. In both groups complete ophthalmologic examination including OCT was performed. In 6 patients (3 from each group) pars plana vitrectomy with excision of epiretinal membranes has been done. Transmission and scanning electron microscopy of the membranes has been performed. **Results:** Clinically in both groups decrease of the neovascular proliferations and macular oedema were found. Central retinal thickness (CRT) was reduced with approximately 100-120 mc. In both groups general shrinking of the neovascular proliferations with lower risk of bleeding in PDR patients has been observed. The ultra structural analysis showed more significant reduction of endothelial fenestration after EYLEA application with clustering of thrombocytes and erythrocytes in the capillary lumen. **Conclusion:** Our results point out that both Aflibercept as well as Ranibizumab is very effective in treating PDR. Eylea inflicts more significant reduction of endothelial fenestration and more evident thrombotic microangiopathy than other anti-VEGF drugs. Both drugs have similar action in mild to moderate PD and have very good action in combination with PPV in terms of intraocular bleeding and long term results.

Key words: PDR, Aflibercept, Eylea, Ranibizumab

Диабетната ретинопатия е световен проблем, засягащ 415 млн. диабетици по света. Тези с развита диабетна ретинопатия са 4.5 млн. [5, 8]. Социалната значимост на състоянието може да се отчете и от факта, че на всеки 3 минути се появява един нов случай на пролиферативна диабетна ретинопатия [1, 4]. Лечението на това заболяване и до днес представлява терапевтично предизвикателство, изискващо комплексен подход и в някои случаи – поставянето на интравитреални медикаменти [6]. Инжекциите в стъкловидното тяло са една от най-често прилаганите медикаментозни терапии в офталмологията. Това е селективна терапия, осигуряваща максимален ефект при минимални странични реакции [2, 3]. Най-често прилаганите интравитреални медикаменти са анти-VEGF, които блокират молекулите на растежните фактори и по този начин спират развитието на нови съдове, намаляват пропускливостта през вече съществуващите и намаляват ретинния едем [7]. Действието на тези препарати при диабетици е в две основни направления – да се спре отокът на ретината и да се попречи на развитието на неосъдове.

ЦЕЛ

Целта на настоящото изследване е да се сравнят клиничните и ултраструктурните промени при пациенти с пролиферативна диабетна ретинопатия, лекувани или с Lucentis, или с Eylea.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В нашето проучване включихме 39 пациенти с ПДР, които бяха разделени на две групи. При 11 от тях приложихме Lucentis в доза 0.5 mg/ml, а при 28 Eylea в доза 0.05 ml. Приложихме протокола T&E в продължение на една година. При 6-ма пациенти – по 3 от всяка група, се наложи да се извърши ППВ, при която се взе материал – пролиферативна тъкан за ултраструктурно изследване. Използвана беше сканираща и трансмисионна електронна микроскопия. При изследването на пациентите използвахме фундусова фотография, ФА, OCT-Topscon 2000 FA plus. При интравитре-

алните инжекции най-напред поставяхме 3 инжекции през 28 дни като насищаща доза и после следвахме протокола T&E. Проследявахме параметри като големина на неоваскуларизацията, зрителна острота, ВОН.

РЕЗУЛТАТИ

Пациентите, лекувани с Lucentis, бяха най-често подобни на следния клиничен случай:

– 65-годишна пациентка МД; средна по степен ПДР на дясното око; VOD-20/50; на ФА – NVD.

Направиха се 3 инжекции с Lucentis (фиг. 1).

Фиг. 1. Пациентката с ПДР в началото и след 3 апликации на Lucentis – вижда се намаляване на големината на съдовете и тяхното свиване

Още след 2 апликация на Lucentis се наблюдава стесняване на калибъра на неосъдовете и впоследствие – техният регрес. Особено видимо беше това след 3-тата апликация на веществото – на 3-тия месец от началото на терапията. Ефектът се задържахше до края на годината – в следващите 3 месеца.

При тежките случаи на ПДР не наблюдавахме промяна на състоянието – големината на съдовете не намаляваше и не се отчитаха данни за регрес.

Изследването на големината на пролиферативните лезии и промяната в зрителната острота показва, че най-голям регрес на големината на пролиферациите се наблюдава на 3 месец след първите 3 инжекции. Това намаляване на пролиферациите се задържахше чак до края на първата година. По подобен начин най-голямото подобрение на зрителната острота се наблюдаваше на 3 месец от терапията. Не наблюдавахме промяна в ВОН при прилагането на Lucentis (табл. 1).

Таблица 1. Промяна в големината на пролиферативните лезии, зрителната острота и ВОН преди и след поставянето на Lucentis

	Базова	3-ти месец	6-и месец	1 година
Средна големина на NV зона в mm ²	27.79 ± 6.29	5.43 ± 2.18	5.50 ± 1.76	5.70 ± 1.76
30	20/160	20/125 P = 0.5	20/100 P = 0.5	20/63 P = 0.5
ВОН	14.93	15.33	15.30	15.30

Ултраструктурните изследвания на пролиферациите от тази група показаха наличие на фибробласти, макрофаги и различни по вид неосъдове. След прилагането на Lucentis наблюдавахме значително намаляване на ендотелната фенестрация на изследваните пролиферативни мембрани (фиг. 2).

Фиг. 2. Трансмисионна електронна микроскопия на неосъдовете преди и след прилагането на Lucentis. Ясно се вижда промяната във фенестрацията на ендотелните клетки след прилагането на препарата

При групата на пациентите, лекувани с Eylea, имахме много пациенти с напреднал стадий на ПДР. Типичен случай от тази група беше на:

– 45-годишен мъж с напреднала форма на ПДР, висок риск от кръвоизливи в ЛО; VOS-20/250; Развита NVD и ретинални хеморагии.

Още след 3-тата инжекция на Eylea се наблюдава значимо намаляване на съдовете от папилата, показано на ангио-ОСТ изследване (фиг. 3).

Много интересни резултати наблюдавахме при пациентите с ПДР и наличие на парциален хемофтальм. В случаите, когато се провеждаше терапия, още в първите 48 часа имаше обещаващи резултати. Намаляваше значително количеството на хемофтальма след прилагането на Eylea, като се възстановяваше напълно прозрачността на стъкловидното тяло. На

Фиг. 3. Ангио ОСТ на папилата преди и след прилагането на Eylea – вижда се много точно регресът на неосъдовете

първоначалните снимки и ОСТ изображения се виждаше ясно преретинната хеморагия със засенчване на ретината, докато след 1 инжекция на Eylea количеството на кръв в ст. тяло бе значително намалено и вече можеше да се види добре структурата на ретината (фиг. 4).

Подобно на другата група и тук наблюдавахме свиване на големината на лезията още след прилагането на първите 3 инжекции на Eylea, тогава беше най-голямо и подобрение-

Фиг. 4. Пациент с ПДР и частичен хемофтальм преди и след прилагането на Eylea. Налице е резорбция на кръвта в стъкловидното тяло

то в 3.0. повече от 1 ред. Почти непроменено беше ВОН (табл. 2).

Ултраструктурните изследвания на пролиферативната тъкан от пациентите с ПДР, лекувани с Eylea, показаха по-изразена тромботична микроангиопатия, както и по-изразено намаление на ендотелната фенестрация (фиг. 5).

Фиг. 5. Електронна микроскопия – трансмисионна и сканираща, показваща засилена микроангиопатия при пролиферациите на пациенти с ПДР след приложението на Eylea

ОБСЪЖДАНЕ

Нашите резултати показват, че и двата препарата – както Eylea, така и Lucentis, са ефективни при лечението на пациенти с ПДР. Основните

разлики между тях са свързани с тяхната структура – Lucentis представлява малък фрагмент от антитяло, създаден да блокира anti-VEGF факторите, докато Aflibercept представлява чисто човешки протеин, който действа както на anti-VEGF, така и на PGF [7, 9]. Структурните особености на двата медикамента в голяма степен предопределят и различните механизми на действие, както и различната продължителност на ефекта. Така, използването на Lucentis е най-вече през 4 седмици и максимално може да се удължи до 8 седмици, а при Aflibercept този интервал е значително по-голям и може да се стигне до много по-малък брой апликации – през 12 седмици. Нашите резултати съвпадат с тези на други автори [10, 11], според които резултатите по отношение на 3.0. и ретинната дебелина са съпоставими при двата медикамента. Подобрението на 3.0. е с около 1 ред и с около 100-150 микрона е подобрението на ретинната дебелина [7]. Това, което ни направи впечатление, е, че и двата препарата имат сходно действие и резултати при пациенти с начална до развита ПДР, докато при тежките форми Eylea се оказва малко по-ефективна [4, 8]. И двата препарата дават обещаващи резултати, приложени в комбинация с ППВ, по отношение на интраоперативното кървене и дългосрочните резултати.

По отношение на ултраструктурните изменения, които наблюдавахме, и двата препарата предизвикват тромботична микроангиопатия в неосъдовите на пролиферативните лезии. В същото време те намаляват фенестрацията на ендотелните клетки и по този начин намаляват пропускливостта на съдовете. Това е значително по-изразено като ефект при групата, третирана с Eylea.

Използването и на двата препарата при различните форми на ПДР дава обещаващи резултати.

Таблица 2. Промяна в големината на пролиферативните лезии, зрителната острота и ВОН преди и след поставянето на Eylea

	Базова	3-ти месец	6-и месец	1 година
Средна големина на NV лезия в mm ²	30.75 ± 6.29	7.33 ± 1.18	7.40 ± 1.36	7.50 ± 1.36
3.0.	20/160	20/100 P = 0.5	20/63 P = 0.5	20/50 P = 0.5
ВОН	16.93	17.53	18.10	18.20

КНИГОПИС

1. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2017. <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>. Accessed February 23, 2018.
2. Zhang X, Saaddine JB, Chou C-F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA*. 2010; 304(6):649-656. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1111>.
3. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35(3):556-564. <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1909>.
4. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1981; 88(7):583-600. [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(81\)34978-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(81)34978-1).
5. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*. 1983; 219(4587):983-985. <http://dx.doi.org/10.1126/science.6823562>.
6. Witmer AN, Vrensen GFJM, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2003; 22(1):1-29. [http://dx.doi.org/10.1016/S1350-9462\(02\)00043-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1350-9462(02)00043-5).
7. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med*. 2000; 6(4):389-395. <http://dx.doi.org/10.1038/74651>.
8. Miller JW, Adamis AP, Shima DT, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol*. 1994; 145(3):574-584. <http://dx.doi.org/10.1097/00006982-199515020-00021>.
9. Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. *J Biochem Mol Biol*. 2006; 39(5):469-478. <http://dx.doi.org/10.5483/BMBRep.2006.39.5.469>.
10. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44(5):2155-2162. <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.02-0807>.
11. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology*. 1996; 103(11):1820-1828. [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(96\)30420-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(96)30420-X).