

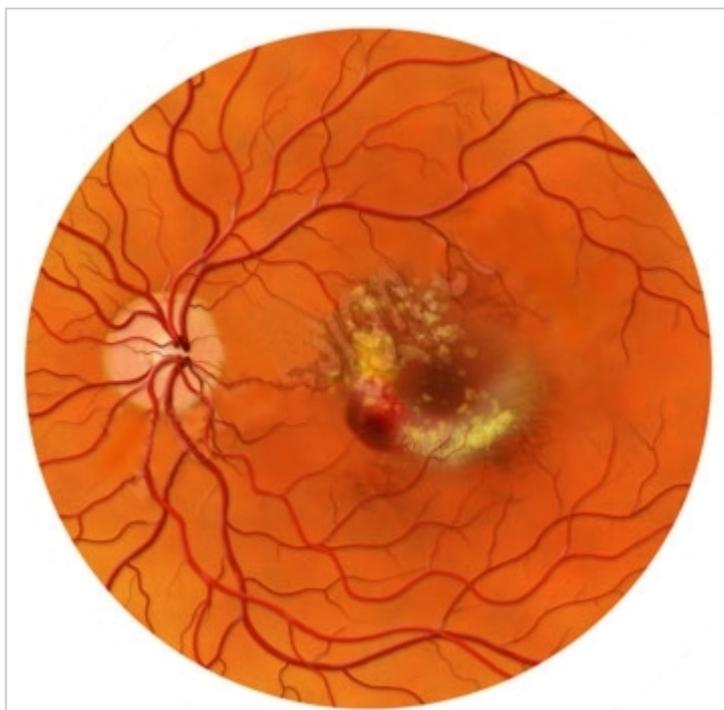
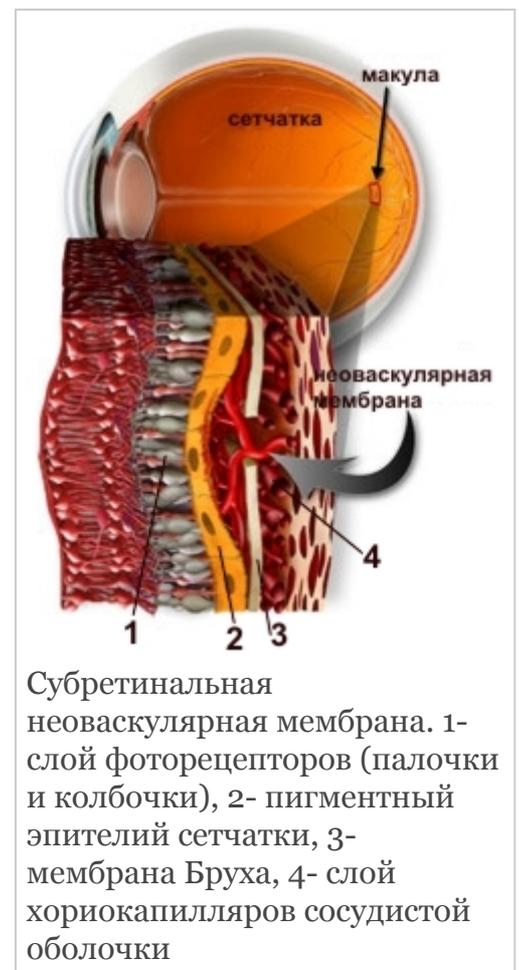
Использование препаратов, блокирующих **VEGF** (по данным зарубежной литературы)

Что такое эксудативная форма возрастной макулярной дегенерации¹?

Согласно результатам эпидемиологических исследований, возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является ведущей причиной слепоты и слабовидения у лиц старшей возрастной группы. Это заболевание с наследственной предрасположенностью и первичной локализацией патологического процесса на уровне пигментного эпителия и хориокапилляров макулярной (центральной) области сетчатки [[подробнее об анатомии сетчатки...](#)].

Более 90% случаев слепоты от **ВМД** связано с развитием так называемой «влажной» или эксудативной формы заболевания. Эксудативная форма **ВМД** характеризуется аномальным, патологическим ростом новообразованных сосудов, которые, беря начало из слоя хориокапилляров сосудистой оболочки, прорастают через дефекты мембраны Бруха под пигментный эпителий сетчатки и/или нейроэпителий. Специалисты-офтальмологи классифицируют эту ситуацию как формирование субретинальной (т.е. расположенной под сетчаткой) неоваскулярной мембраны.

Через стенку новообразованных сосудов, входящих в состав субретинальной неоваскулярной мембраны, начинает просачиваться плазма крови, под сетчаткой накапливаются отложения липидов и холестерина. Очень часто в результате разрыва новообразованных сосудов возникают кровоизлияния (обычно локальные, но в редких случаях довольно значительные по объему). Эти процессы приводят к нарушению питания сетчатки, стимулируют развитие фиброза (замещение соединительной тканью). Исходом эксудативной формы **ВМД** является формирование субретинального рубца. Над областью рубца сетчатка подвергается столь грубым изменениям, что становится не способной выполнять свои функции.

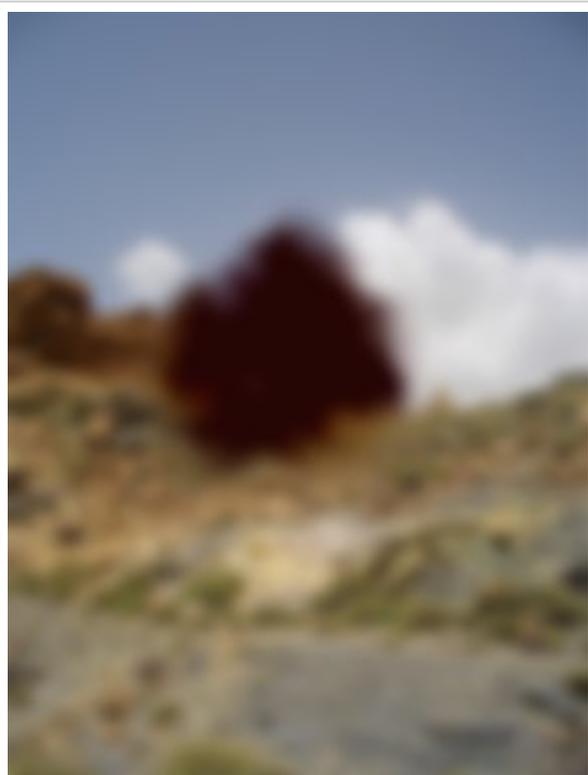


Центральная хориоретинальная дистрофия (ЦХРД) никогда не приводит к полной слепоте. Больной постепенно утрачивает центральное зрение, в центральной части поля зрения появляется темное пятно (абсолютная скотома). Периферическое поле зрения

Картина глазного дна при экссудативной форме возрастной макулярной дегенерации. Об активности субретинальной неоваскулярной мембраны свидетельствует наличие свежих кровоизлияний в макулярной области сетчатки.

сохраняется, поскольку процесс затрагивает только центральную область сетчатки (макулу или желтое пятно). Острота зрения в исходе процесса обычно не превышает 0,1 (одной строчки), больной видит «бокком», «боковым

зрением».



Так видит пациент терминальной стадии процесса при возрастной макулярной дегенерации



Субретинальная неоваскулярная мембрана при возрастной макулярной дегенерации (срез через макулярную область): множественные отложения липидов, кровоизлияния под сетчатку и в ее толщ.

Патологический процесс при возрастной макулострофии течет индивидуально, однако при развитии субретинальной неоваскулярной мембраны временный фактор приобретает ключевое значение. При ранней диагностике этого состояния и своевременном начале лечения можно избежать потери зрительных функций, добиться длительной ремиссии (временного

затухания процесса) или его обратного развития.

Методы лечения экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации включают «классическую» лазеркоагуляцию, фотодинамическую терапию (ФДТ), транспупиллярную термотерапию (ТТТ) [trans – через, pupilla – зрачок, thermo – тепло], удаление субретинальной неоваскулярной мембраны хирургическим путем.

Последние 2 года ознаменовали собой начало новой «эры» в лечении возрастной макулострофии – эры применения препаратов, ингибирующих (угнетающих, подавляющих) выработку эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF²). Хотя причины развития субретинальной неоваскулярной мембраны при возрастной макулярной дегенерации до конца не понятны, исследования последних лет указывают на важную роль VEGF в ее развитии. Фармакологическое ингибирование VEGF может быть новым перспективным направлением в лечении этих заболеваний.

Macugen® (Макуджен)

Одним из первых препаратов-ингибиторов VEGF, который стали применять в офтальмологии, был Macugen® (Макуджен, пегаптаниб). Макуджен является так называемым анти-VEGF фаптамером³. На фоне лечения Макудженом наблюдается замедление снижения остроты зрения у пациентов с экссудативной формой ВМД. По своей эффективности, лечение препаратом Macugen сравнимо с фотодинамической

терапией. Macugen стал первым препаратом из этой группы, разрешенным для введения в полость стекловидного тела (интравитреально) с целью лечения всех форм субретинальной неоваскуляризации при ВМД (утвержден в 2004 году FDA). Лечение Макудженом более эффективно на ранних стадиях экссудативной формы ВМД.

Lucentis® (Луцентис)

Lucentis® (Луцентис, ранибизумаб) представляет собой антиген-связывающий фрагмент мышинового антитела к VEGF, полученный методом генной инженерии (рекомбинантный препарат). Являясь высокоспецифичной частью антитела к VEGF, молекула препарата Луцентис имеет низкий молекулярный вес (48 кДа) и способна проникать через все слои сетчатки к объекту воздействия (связывает [блокирует] рецепторы VEGF новообразованных сосудов, входящих в состав субретинальной неоваскулярной мембраны). Lucentis стал первым лекарственным препаратом из этой группы, лечение которым приводит не только к замедлению прогрессирующего снижения центрального зрения, но и к частичному восстановлению остроты зрения (повышение остроты зрения у 25-40% пациентов и ее стабилизация у 95%). Основываясь на положительных результатах клинических исследований, в июне 2006 года Lucentis был утвержден FDA, как препарат для лечения хориоидальной неоваскуляризации, связанной с ВМД.

Avastin™ (Авастин)

Avastin™ (Авастин) представляет собой полноразмерное антитело против всех разновидностей (изоформ) VEGF. С 2004 года он активно используется в онкологии для лечения рака толстого кишечника и прямой кишки.

В 2005 году американские исследователи Rosenfeld и Puliafito сообщили о первом опыте применения Авастина у пациентов с экссудативной формой ВМД и прогрессирующим снижением остроты зрения, несмотря на предшествующее проведение фотодинамической терапии или лечение Макудженом. После 2-3 кратного внутривенного введения препарата в дозе 5 мг/кг с интервалом в 2 недели было отмечено достоверное повышение остроты зрения и уменьшение толщины сетчатки в макулярной области по данным оптической когерентной томографии (ОКТ, OCT).

Некоторое время эффективность интравитреального введения Авастина ставилось под сомнение. Поскольку молекулярная масса препарата примерно в три раза больше, чем масса Макуджена и Луцентиса, считалось, что теоретически он не способен проходить сквозь сетчатку (в экспериментальных исследованиях на животных была показана непроницаемость внутренней пограничной мембраны сетчатки для веществ с молекулярной массой более 70 кД). Однако, недавно опубликованные результаты исследований убедительно свидетельствуют, что Авастин (бевацизумаб), введенный в полость стекловидного тела, способен проникать через все слои сетчатки.

При системном введении Авастина (внутривенно) теоретически существует риск побочных эффектов, описанных при применении этого препарата у онкологических больных: повышение артериального давления, носовые кровотечения, протеинурия (появление белка в моче) и риск тромбоэмболии. Инъекция Авастина в полость стекловидного тела (интравитреальный путь введения) практически сводит на нет риск развития системных побочных эффектов (доза 1,25 мг, которая в 400-500 раз меньше той, что используется для внутривенного введения), и в тоже позволяет обеспечить высокую концентрацию лекарственного средства в месте его приложения.

Авастин вводят в полость стекловидного тела в дозе 1,25 мг с интервалом в 3-4 недели. Обобщая результаты многочисленных исследований, можно сказать, что введение Авастина приводит к повышению остроты зрения у 30-43% пациентов, у 53-56% пациентов отмечается стабилизация остроты зрения. Анатомический эффект от введения Авастина заключается в уменьшении толщины сетчатки в макулярной области

(оценивается по данным оптической когерентной томографии), а также стабилизации размеров субретинальной неоваскулярной мембраны и уменьшении экстрavasации флюоресцеина по данным флюоресцентной ангиографии⁴. Выраженность эффекта первых инъекций обычно бывает максимальной. Как показывают наблюдения, степень выраженности ответа на терапию Авастином не зависит от того, проводилась ли ранее пациенту фотодинамическая терапия и/или инъекции Макуджена, или же заболевание было выявлено впервые. По данным некоторых авторов, повторное снижение остроты зрения и накопление жидкости в субретинальном пространстве после однократного введения Авастина наблюдается в 30% случаев в среднем через 78 дней, что ставит вопрос о своевременном выполнении следующей инъекции.

Самыми частыми побочными эффектами интравитреального введения Авастина является преходящая (транзиторная) инъекция сосудов конъюнктивы и локальное кровоизлияние в месте инъекции. В настоящее время не описано ни одного случая развития системных побочных эффектов при таком способе введения препарата.

В настоящее время в странах Европы и США в официальном перечне показаний к использованию Авастина офтальмологические заболевания отсутствуют (препарат применяется «off-label»). Тем не менее, Авастин становится наиболее часто используемым препаратом из группы ингибиторов **VEGF**. Определенное значение в этом имеет экономический фактор – низкая стоимость инъекции Авастина по сравнению с препаратами аналогичного механизма действия (Macugen®, Lucentis®) и фотодинамической терапией.

За последние 1,5 года было опубликовано большое количество работ, отражающих результаты лечения препаратом Avastin (Авастин) пациентов с экссудативной формой **ВМД**. Отдаленные результаты применения Авастина у пациентов с **ВМД** пока отсутствуют. Столь высокий процент положительных результатов при интравитреальном введении препаратов – ингибиторов **VEGF** свидетельствует о появлении высокоэффективного метода лечения пациентов с экссудативной формой **ВМД**. Применение Авастина и других препаратов – ингибиторов эндотелиального сосудистого фактора роста становится методом выбора в лечении этой категории больных, достойной альтернативой дорогостоящей фотодинамической терапии.

Примечания

- 1. Возрастная макулярная дегенерация:** синонимы – возрастная дегенерация (дистрофия) сетчатки, сенильная макулярная дегенерация, макулярная дегенерация, связанная с возрастом, возрастная макулодистрофия, центральная хориоретинальная дистрофия (ЦХРД); англ. Age Related Macular Degeneration (AMD, ARMD).
- 2. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor,** по-английски в русской транскрипции читается «ви – и – джи – эф») – эндотелиальный сосудистый фактор роста. VEGF имеет структуру пептида (молекулы, представляющей из себя короткую цепь аминокислот) и служит ключевым фактором, способствующим росту сосудов (ангиогенезу). Активация этого фактора также приводит к увеличению проницаемости сосудистой стенки.
- 3. Аптамер** – искусственно синтезированные короткие цепи аминокислот (олигонуклеотиды), имеющие сложную трехмерную пространственную структуру. Аптамер способен связывать различные молекулы-мишени с высокой специфичностью, сравнимой с действием специфических антитела.
- 4. Флюоресцентная ангиография сетчатки** – метод исследования, заключающийся в получении серии фотографий глазного дна, отражающих процесс прохождения флюоресцеина (специфического красителя) по сосудам хориоидеи и сетчатки после его внутривенного введения. Под экстрavasацией флюоресцеина (leakage, ликедж) в данном случае имеется выход красителя за пределы сосудистой стенки новообразованных сосудов, входящих в состав субретинальной неоваскулярной

мембраны, что выражается в возникновении аномальной гиперфлюоресценции (один из ключевых ангиографических признаков, указывающих на наличие активной неоваскулярной мембраны).