

Мястото на Eylea в лечението на макулната дегенерация, свързана с възрастта

Проф. Ива Петкова

Катедра по офталмология, Медицински университет, София;
УМБАЛ „Александровска“; национален консултант по очни болести

Резюме

Макулната дегенерация, свързана с възрастта (МДСВ), е заболяване на възрастното население, което води до тежко засягане на централното зрение и до зрителна инвалидизация. В последните 10 години се утвърдиха няколко медикамента, които, приложени интравитреално, атакуват основния фактор на процеса на неоваскуларизацията VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Eylea представлява разтворим рецептор на VEGF и според проучванията показва сравнима с другите медикаменти ефективност и безопасност в лечението на МДСВ.

Ключови думи: МДСВ, VEGF, Eylea

The Role Of Eylea In The Treatment Of Age Related Macular Degeneration

Iva Petkova

Medical University of Sofia; University Hospital „Alexandrovskia“;
Bulgaria National Consultant of Ophthalmology

Abstract

The age related macular degeneration (ARMD) is a disease among the adult population. It causes severe loss of central vision and visual impairment. In the last 10 years several intravitreal drugs were proved to be effective in reducing the levels of the main neovascularization growth factor – VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Eylea is a soluble VEGF-trap whose effectiveness and safety according to several studies was comparable to those of the other drugs currently used in the treatment of ARMD.

Key words: ARMD, VEGF, Eylea

Макулната дегенерация, свързана с възрастта (МДСВ), е водеща причина за невъзвратима слепота и увреждане на зрението при възрастното население в световен мащаб. Тя се определя като дегенеративно заболяване на макулата, по-често срещано във възрастта над 55–60 години. МДСВ е съвкупност от дегенеративни увреждания на макулата, които водят до засягане на нейната функция и централното зрение, като съчетава лезии на ретиналния пигментен епител (РПЕ), сензорната ретина, хориокапилариса с друзи и хориоидна неоваскуларизация. Дисциформената форма на заболяването е описана преди повече от 100 години от Hutchinson. През 1885 г. Нааб я нарича „сенилна макулна дегенерация“. Приема се, че дегенерацията на макулата, свързана с възрастта, е самостоятелна нозологична единица от 1926 г., когато Paul Junius и Hermann Kuhnt я описват подробно клинично и дълги години заболяването носи техните имена. В последните десетилетия проучването на честотата, разпределението на формите, възможностите за лечение и проблемите

на социалната адаптация на болните с МДСВ са в центъра на вниманието на много големи проучвания.

Заболяването се проявява под две основни форми – суха и влажна.

Сухата форма на МДСВ се характеризира със строго ограничени кръгли или овални полета от хипопигментация или депигментация или въобще липса на РПЕ, в които хориоидалните съдове са ясно видими.

Влажната форма на МДСВ, която често се нарича „неоваскуларна“, „дисциформена“ или „ексудативна“, се характеризира с някои от следните признаци:

- ✦ Отлепване на РПЕ, което може да бъде съпроводено с отлепване на невросензориума или други белези на процеса
- ✦ Субретинена неоваскуларна мембрана
- ✦ Епиретинена (изключение – идиопатични мембрани), интратретинена или субретинена цитокатрициална формация, или глиялна тъкан, или фибриноподобни депозити

✦ Субретинени, интратретинени хеморагии или кръвоизливи в стъкловидното тяло, които не са свързани с друго съдово заболяване

✦ Сухи ексудати в областта на макулата, свързани с някои от горните белези, без връзка с друго заболяване на ретината.

Принципи на медикаментозното лечение на неоваскуларизацията

Разбирането на патогенезата за развитието на хориоидалната неоваскуларизация при МДСВ преминава през изучаването на баланса между про-ангиогенните и анти-ангиогенните фактори, които влияят върху клетките в съдовата стена. Нормално ендотелните клетки „спят“ в кръвоносните съдове, докато не настъпят условия на хипоксия, които водят до стимулиране на про-ангиогенните фактори и до пролиферация и миграция на ендотелни клетки с формиране на нови съдове.

Ангиостатични фактори: angiostatin, endostatin, thrombospondin, PEDF (pigment epithelium derived factor).

Ангиогенни фактори: VEGF (vascular endothelial growth factor) – A,B,C,D,E; FGF (fibroblast growth factor); TGF (transforming growth factor) α и β ; плацентен растежен фактор (PlGF) Angiopoietin 1 и 2.

Най-добре проучен е безспорно ключовият фактор на процеса – VEGF, който е един от най-важните фактори за регулация на ангиогенезата в организма. При физиологични условия той се включва в ембриогенезата, раневия и възпалителните процеси. При патологични условия играе роля в някои общи заболявания, каквито са артритите, туморните образувания, някои сърдечни заболявания, както и в очната патология – диабетна ретинопатия, МДСВ и ретинални съдови оклузии. Наред с най-важното действие на VEGF – ангиогенезата – той взема голямо участие в увредата на хемато-ретиналната бариера от възпалително естество, посредством предизвикването на левкостаза в засегнатите съдове. Обратно, клетките на възпалението от своя страна също продуцират и освобождават VEGF. Установено е, че VEGF е 50 000 пъти по-активен по отношение на индуцирането на изтичането на плазма от съдовете от хистамина. Този силно повишен пермеабилитет се осъществява посредством увредата на хематоретиналната бариера. Тоест **VEGF играе основна роля в два основни патологични процеса в макулата, които водят до загуба на зрение – патологичното разрастване на съдове от хориоидеята и макулния едем с различна генеза.**

Механизмът на действие на VEGF се заключава в следното:

✦ Повишеният съдов пермеабилитет предиз-

виква изтичане на плазмени протеини от малките кръвоносни съдове. Това позволява образуването на фибринов гел, който е отлична среда за растеж на ендотелни клетки.

✦ Повишеният пермеабилитет води и до силно повишаване на налягането в интерстициума и до неравномерно доставяне на хранителни вещества и кислород в тъканта. Това предизвиква допълнително стимулиране на VEGF.

VEGF действа чрез две рецепторни тирозин-кинази, VEGFR-1 и VEGFR-2, налични по повърхността на ендотелните клетки. PlGF се свързва само с VEGFR-1, който се намира също и по повърхността на левкоцитите. Прекомерното активиране на тези рецептори от VEGF-A може да доведе до патологична неоваскуларизация и прекомерна съдова пропускливост. PlGF може да бъде синергист на VEGF-A в тези процеси, а освен това е известно, че спомага за левкоцитната инфилтрация и съдовото възпаление.

Местата, където VEGF може да бъде атакуван, са три: екстрацелуларно, чрез директно свързване с молекулата му (Pegaptanid, Ranibizumab, Bevacizumab, VEGF – trap); чрез интрацелуларно блокиране на генната транскрипция на VEGF или чрез инхибиране на тирозинкиназните рецептори на таргетните (ендотелните) клетки. Най-добре проучен е първият път – блокиране на молекулата на VEGF екстрацелуларно. Четири са анти-VEGF медикаментите, които се използват за интравитреално приложение при МДСВ и МЕ.

Медикаменти, прилагани при МДСВ

Pegaptanid sodium (Macugen – Eyetech Pharmaceuticals, USA) е първият медикамент, използван за лечение на неоваскуларната форма на МДСВ, одобрен от FDA за това през 2005 г. Pegaptanid представлява аптамер на рибонуклеинова киселина (РНК), който притежава високо специфичен афинитет към VEGF 165, като блокира възможността за свързването му с рецепторите на ендотелните клетки. При интравитреалното му приложение се получава инхибиторна концентрация в продължение на шест седмици. Проучването V.I.S.I.O.N. (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation) потвърждава, че в рамките на двегодишен период прилагането на 0.3 mg Pegaptanid намалява значително прогресията на загуба на зрението при влажната форма на МДСВ, като е ефективен при всички форми на заболяването. Препоръчва се при всички типове на субфовеоларна неоваскуларна мембрана.

Ranibizumab (Lucentis – Genentech, USA) е одобрен от FDA за лечение на хориоидална неоваскуларизация и съдови оклузии в ретината през 2006 г. много скоро след Macugen. Той е фрагмент от моноклонално анти тяло срещу всички изоформи и деградационни продукти на човешки VEGF A. Проучването, което

Vogt го това одобрение (ANCHOR – Anti-VEGF antibody for the treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD), вклучва 423 пациенти, получавали ежемесечно 0.3 или 0.5 mg Lucentis или фотодинамична терапия в продължение на една година. Данните от проучването сочат по-добри резултати от интравитреалното приложение на Lucentis по отношение на подобруването и запазването на зрението при изследваните пациенти с предимно класически субфовеални неоваскуларизации. Друго проучване (MARINA – Minimally classic/occult trial of Anti-VEGF antibody Ranibizumab in the treatment of Neovascular AMD) проследява 716 пациенти с влажна форма на МДСВ, третирани с 0.3 или 0.5 mg Lucentis в продължение на 24 месеца. Препоръчва се за третиране на малки класически или окулни субфовеални неоваскуларни мембрани. Двете проучвания доказват значението на по-ниското изходно ниво в зрителната острота, по-малката неоваскуларна лезия и по-младата възраст, като прогностичен фактор за успеха от лечението. Неизяснен остава въпросът за оптималната честота и продължителност на лечението.

Проучванията PIER и PrONTO (Prospective OCT imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intraocular Lucentis) дават аналогични резултати по отношение на ефикасността и риска от интравитреалното приложение на Lucentis. В момента се смята, че медикаментът, приложен в дозировка 0.3 и 0.5 mg интравитреално на четири седмици, запазва зрението на голяма част от пациентите и води до подобруване на около 40% от тях в продължение на една година, като е ефективен при всички форми и размери на неоваскуларната лезия. Комбинираната терапия Lucentis – PDT не дава по-добри резултати по отношение на зрителната острота (2-годишно проучване FOCUS, 2008 г.)

Нови данни от 12-месечното проучване MONT BLANC сравняват резултатите от комбинираното лечение PDT – Lucentis, инжектиран в същия ден със самостоятелното приложение на Lucentis за лечение на субфовеалната форма на МДСВ. Двата метода дават сравними резултати по отношение на запазването на зрителната острота при схема „при нужда“. Групата с комбинирано лечение обаче е показала отлагане на необходимостта от реинжектиране с Lucentis с около един месец. Тези и други проучвания в последните 1–2 години са свързани с търсенията на много изследователски групи на подходящата схема на лечение с анти-VEGF препарати. Основната цел в тях е да се намери начин да се атакува процеса на неоваскуларизацията в различните му етапи, за да се удължи ефектът от лечението.

Bevacizumab (Avastin, Genentech, CA) е рекомбинантно, хуманизирано моноклонално антитяло, прицелено в ангиогенетичния фактор VEGF със значително по-голямо молекулно тегло и по-дълъг полуживот при

апликация в стъкловидното тяло. Той е одобрен през 2004 г. от FDA за интравенозно приложение при метастатичен колоректален карцином и по това време F. Rosenfeld забелязва подобруване на хориоидалната неоваскуларизация при болен, лекуван с Avastin. Медикаментът повлиява на индуцираната от VEGF неоваскуларизация и повишен съдов пермеабилитет. Използват се две дозировки от 1.25 и 2.5 mg. Изследванията показват пик на концентрацията му в стъкловидното тяло два дни след интравитреална апликация и минимална концентрация за блокаж на VEGF в продължение на 48 дни при дозировка 1.25 mg. Смята се, че пенетрира вътрешните слоеве на ретината в първия ден и достига хориоидеята в следващите дни от апликацията, без да предизвиква токсични увреждания. Bevacizumab предизвиква структурни промени в кръвоносните съдове, които се изразяват в намаляване на броя на фенестрациите и в укрепване на връзките между ендотелните клетки, а това от своя страна води до блокиране на растежа на нови съдове и намаляване на съдовата пропускливост. Използва се за лечение на влажната форма на МДСВ и макулен едем. Води до намаление на дебелината на слоевете на макулата при OCT изследване на макуларния едем, но при наличие на макуларна исхемия това анатомично подобруване не корелира с повишаване на зрителната острота.

Най-широкото използване на Avastin в наши дни е при лечението на хориоидалната неоваскуларизация, която може да бъде наблюдавана при голям брой заболявания – влажна форма на МДСВ, миопия, ангиоидни стрии, травма, централен субакутен хеморагичен хориоретинит и др. При това се потиска синтеза на VEGF и се увеличава нивото на PEDF (Pigment Epithelium Derived Factor), за който е известно, че инхибира неоваскуларизацията. Случаите на хориоидална неоваскуларизация в 80 до 90% се отнасят към МДСВ и логично най-често Avastin се използва за нейното лечение. Смята се за подходящо лечение на субфовеални класически и окулни мембрани, субретинални хеморагии и отлепване на РПЕ, както и при неуспех от друг вид лечение на хориоидалната неоваскуларизация. Използва се и за комбинирано с фотодинамична терапия третиране.

Широкото използване на Avastin, независимо от употребата му off-label, доказва подобруване на зрителната острота, намаление на макуларната дебелина и намаление на изтичането през съдовата стена при повечето пациенти, както и това, че се толерира добре от организма. Най-основното преимущество на Avastin е ниската му цена, а основният му недостатък – необходимостта от приготвянето му ex tempore. През 2010 г. завърши, а през 2011 г. бяха публикувани резултатите от първата година на проучване, което сравнява ефективността и страничните ефекти на Lucentis и Avastin (CATT – Comparison of Age-related Macular Degeneration

Treatments Trials) при лечение на МДСВ. Докладвани са аналогични клинични резултати за ефективност и безопасност за двата медикамента при еднаква схема на лечение за период от една година. Резултатите от Втората година на проучването CATT потвърждават данните от първата година по отношение на ефективността на двата медикамента. Болните, които са лекувани при режим ежемесечно приложение на Lucentis и Avastin, са показали незначително по-голямо подобрение на зрителната острота от тези, лекувани „при нужда“. По отношение на „подсушаването“ на ретината, Lucentis е показал по-добри резултати, които обаче не са корелирали с функционални такива. Най-висока честота на развитие на географска атрофия е показала групата пациенти, третирани ежемесечно с Lucentis.

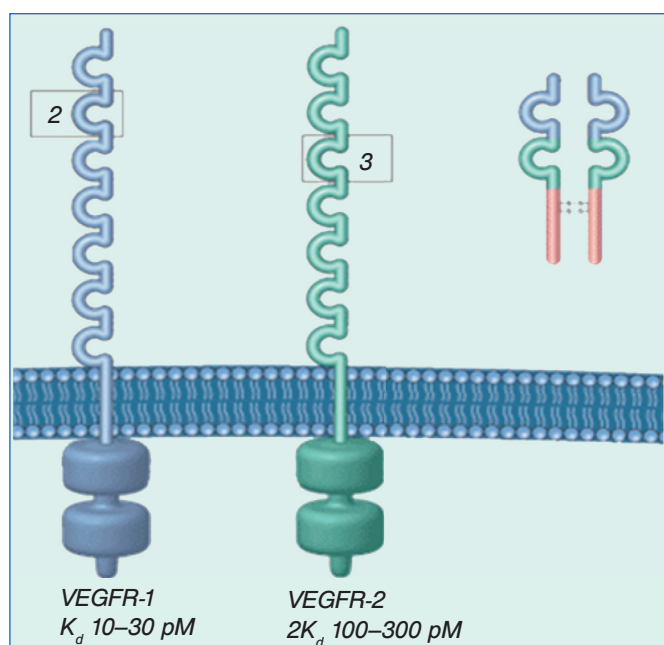
Системните странични ефекти (миокарден инфаркт, инсулт или смърт) са били по-чести при групата с Avastin при по-висока средна възраст на включените пациенти.

VEGF – TRAP представлява разтворим рецептор на VEGF. Проучването на VEGF-trap R1R2 (Regeneron) показва специфичен афинитет на лекарството към всички изоформи на VEGF A, всички форми на VEGF- (B, C, D), както и към PlGF (Placental growth factor). Aflibercept представлява протеин от ключови домейни на човешки VEGF рецептори 1 и 2 с човешки IgGF.

Предклиничните проучвания показват, че Aflibercept:

- ✦ блокира множество човешки VEGF-A изоформи и плацентарния растежен фактор (PlGF);
- ✦ свързва VEGF-A и PlGF с по-висок афинитет от естествените рецептори;
- ✦ свързва VEGF между раменете без риск от формиране на мултимерен комплекс.

54



Фиг. 1. Начин на действие на Eylea

Aflibercept се пречиства и формулира специално за интравитреална инжекция и представлява

- ✦ изоосмотичен разтвор, съвместим с вътрешната среда;
- ✦ пречистен за редуциране на ненужни за окото съставки.

Експерименталното интравенозно и интравитреално приложение на VEGF-trap показва потискане на субфовеолната неоваскуларизация и намаляване на увредата на кръвно-ретиналната бариера. Първи резултати дават данни за 200 пъти по-голям афинитет на Aflibercept към VEGF в сравнение с Ranibizumab.

При пациенти, лекувани с Eylea (една инжекция месечно за три последователни месеца, последвано от една инжекция на всеки 2 месеца), дебелината на ретината намалява скоро след започване на лечението, а средният размер на хориоидалната неоваскуларна лезия намалява, в съответствие с резултатите, наблюдавани при лечение с Ranibizumab 0.5 mg всеки месец.

В проучванията VIEW1 и VIEW2 съответно в САЩ и Европа са изследвани резултатите от приложението на Eylea 2 mg при влажна форма на МДСВ. Резултатите са сравнени с тези при лечение с Ranibizumab 0.5 mg.

В проучването VIEW1 има средни намаления на дебелината на ретината при оптично-кохерентна томография (ОСТ) (съответно -130 и -129 микрона в седмица 52 за групите на лечение с Eylea 2 mg на всеки два месеца и Ranibizumab 0.5 mg всеки месец). И в 52-рата седмица в проучването VIEW2 има средни намаления в дебелината на ретината при ОСТ (съответно -149 и -139 микрона за групите на лечение с Eylea 2 mg на всеки два месеца и Ranibizumab 0.5 mg всеки месец).

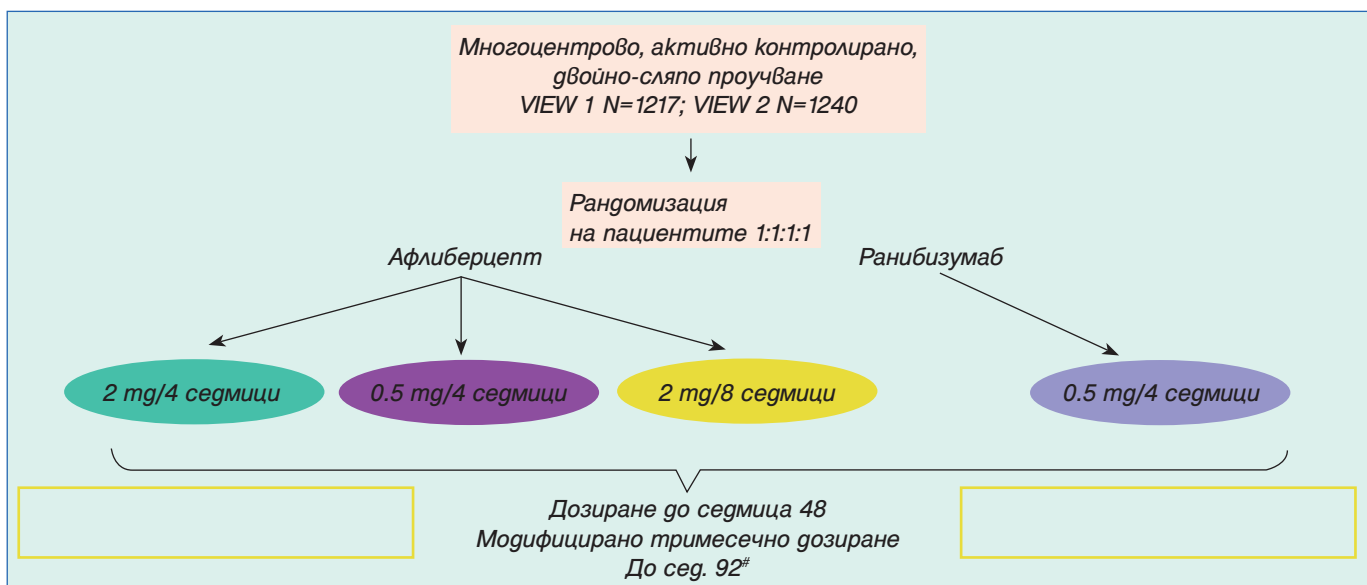
Тези резултати кореспондират и с подобрение на зрителната острота.

Препоръчителната доза за Eylea е 2 mg афлиберцепт, отговарящи на 50 микролитра.

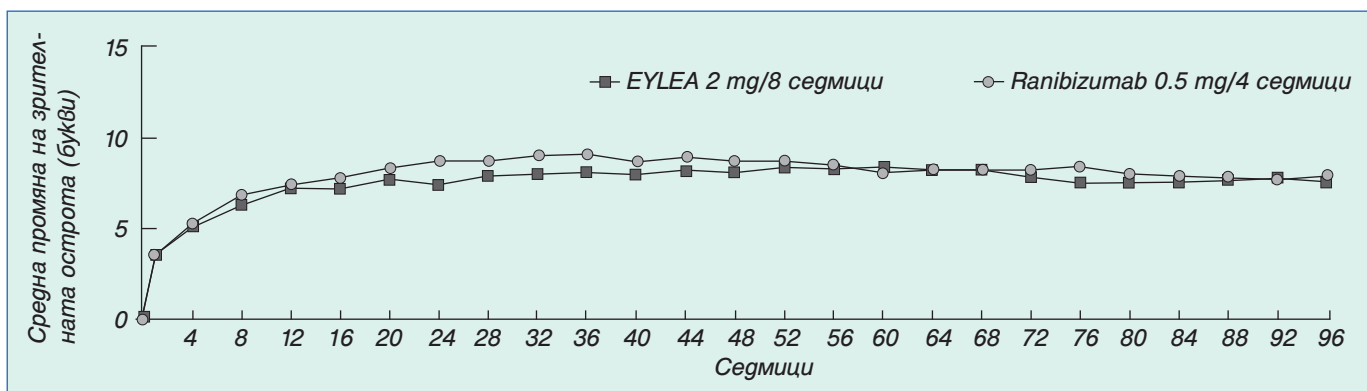
Проучването DA VINCI показва много добри резултати при интравитреално приложение на Aflibercept за лечение на ДМЕ и по-голямо подобрение на анатомичните и функционалните показатели в сравнение с фотокоагулацията сама. Все още той не е одобрен от FDA за лечение на макулен едем.

Лечението с Eylea започва с една инжекция месечно в три последователни дози, последвани от една инжекция на всеки два месеца.

След първите 12 месеца на лечение с Eylea интервалът между приложенията може да бъде удължен въз основа на анатомичните резултати и състоянието на зрителната острота. В този случай гра-



Фиг. 2. Дизайн на проучванията VIEW1 и VIEW2



Фиг. 3. Сравнение на подобрението на зрителната острота при използване на Eylea 2 mg и Ranibizumab 0.5 mg

фикът за мониториране трябва да се определи от лекуващия лекар и може да е на по-малки интервали от графика на инжекциите.

Медикаментът се инжектира в кухината на стъкловидното тяло на 3.5–4.0 mm от лимба след отместване на конюнктивата и оформяне на склерален тунел. Препоръчително е един ден преди и няколко дни след инжекцията да се накапват антибиотични капки. Манипулацията се извършва в стерилни условия според изискванията на стандарта „Очни болести“. Като странични явления могат да се наблюдават преходно покачване на вътреочното налягане, мътнини в стъкловидното тяло, което може да причини временно намаление на зрението, болка и конюнктивни хеморагии. По-тежките усложнения са свързани с опасността от засягане на лещата (развитие на катаракта), руптури на ретината с последващо отлепване, отлепване на стъкловидното тяло, интравитреална или витреална хеморагия и др. Изключително тежкото усложнение – развитие на ендофталмит, се наблюдава рядко и се свързва с пропуски в стерилността при извършване на процедурата. Всички описани стра-

нични явления и усложнения се дължат по-скоро на оперативната интервенция, а не на действието на медикамента.

Интензивните търсения за потискане на ретиналната неоваскуларизация в областта на макулата са свързани с използването на комбинация от медикаменти и други терапии (фотодинамична, радиотерапия), които въздействат в различни стадии на процеса. Напредъкът в лечението на МДСВ в последните години даде възможност на много хора в напреднала възраст да избегнат тежката зрителна инвалидизация и да имат по-добро качество на живот.

Литература

1. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. – *Am J Ophthalmol*, 2008, 145(5):862–74.
2. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. – *Ophthalmology*, 2009, 116(1):57–65.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.