

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
Кафедра офтальмологии

ООО «Клиника «Этель», «Клиника глазных болезней»

Применение препарата бролуцизумаб в терапии диабетической ретинопатии. Клинический случай.

Воронова Н.Н. – ассистент кафедры офтальмологии МА им. С.И.
Георгиевского

Махмудова Э.Ш. – врач-офтальмолог «Клиника глазных болезней»

Черный Ю.Е. – врач-офтальмолог «Клиника глазных болезней»

«Современные подходы к диагностике и лечению поражений глаз при сахарном
диабете»

Донецк, 26 января 2023г.

Сахарный диабет (СД) и его осложнения - одна из важнейших медико-социальных и экономических проблем современного здравоохранения.

Сахарный диабет занимает **3-е место** в мире после сердечно-сосудистых заболеваний и онкологической патологии среди самых опасных нозологий нашего времени.

По данным Международной федерации диабета (IDF), количество пациентов с СД в мире достигло 463 млн.

Общая численность пациентов с СД в Российской Федерации, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2021 г., по данным Федерального регистра СД, составила 4 799 552 (3,23% населения РФ), из них: СД1 — 5,5% (265,4 тыс.), СД2 — 92,5% (4,43 млн), другие типы СД — 2,0% (99,3 тыс.).

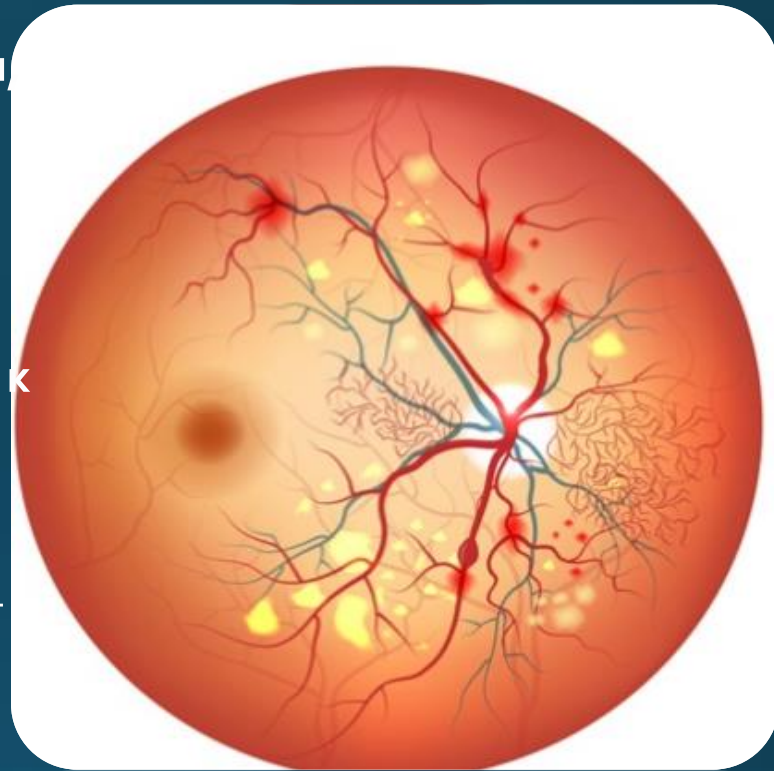
В Республике Крым число пациентов с СД составляет 48 тыс, из них с СД1 - 3 467 чел., с СД2 - 44 240 человек.

В структуре инвалидности и смертности пациентов, страдающих сахарным диабетом, лидирующее положение занимают его осложнения.



Диабетическая ретинопатия (ДР) – специфичное позднее нейромикрососудистое осложнение сахарного диабета, развивающееся, как правило, последовательно от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов, до появления новообразованных сосудов и фиброглияльной ткани. Является одним из проявлений генерализованной микроангиопатии. Приводит к слпоте и инвалидизации пациентов.

Диабетическая ретинопатия известна около 100 лет, впервые была описана Е. Jaeger в 1855 году. Она составляет 80-90% всей инвалидности по зрению, обусловленной сахарным диабетом.



При инсулинозависимом сахарном диабете ДР редко выявляется в момент постановки диагноза диабета. Однако через 20 лет после начала заболевания практически все больные страдают ретинопатией, из них примерно у 2/3 пациентов она будет выявляться в пролиферативной стадии.

Диабетический макулярный отек (ДМО) – специфическое осложнение СД, вариант развития диабетической ретинопатии. ДМО - утолщение сетчатки, связанное с накоплением жидкости в межклеточном пространстве нейроэпителия вследствие нарушения гематоретинальных барьеров и несоответствия между транссудацией жидкости и способности к ее реабсорбции клетками пигментного эпителия.



- В основе патогенеза ДР лежит ишемия, развивающаяся из-за окклюзии капилляров сетчатки. Причиной нарушения перфузии сетчатки является поражение эндотелия сосудов (эндотелиальный стресс), возникающее вследствие резкого усиления ретинального кровотока в условиях гипергликемии и приводящее к образованию тромбов в капиллярном русле. Открытие шунтов (инtrarетинальных микрососудистых аномалий, ИРМА) в ответ на значительное снижение кровоснабжения лишь усугубляет ситуацию, поскольку перераспределяет кровотоки в обход неперфузируемой сетчатки. Повреждение эндотелия, усиление агрегации тромбоцитов и активация факторов коагуляции способствует окклюзии капилляров. Важная роль в этом процессе принадлежит свободным радикалам, которые оказывают повреждающее действие на эндотелиальные клетки.
- Увеличение площади ишемии приводит к повышению экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF (vascular endothelial growth factor). Увеличение выработки VEGF выше критического уровня способствует развитию основных клинических проявлений диабетического поражения сетчатки – макулярному отеку и неоваскуляризации.
- Воздействуя на эндотелиальные белки плотных межклеточных контактов, VEGF вызывает увеличение сосудистой проницаемости. Это в свою очередь усиливает экссудацию и накопление экстрацеллюлярной жидкости и белков в ткани сетчатки. Жидкость, которая проходит через стенку капилляров, в норме должна реабсорбироваться пигментным эпителием (наружный гематоретинальный барьер) и соседними капиллярами сетчатки. Когда диффузия превышает потенциальные возможности пигментного эпителия и капилляров к реабсорбции жидкостей, возникают клинические признаки макулярного отека.

Диабетический макулярный отек - является наиболее частой причиной потери зрения у пациентов с диабетической ретинопатией.

- *Современной терапией ДМО – препаратами «первой линии» - является анти-VEGF-терапия, обусловленная патогенетической направленностью действия этих препаратов – подавление избыточной экспрессии VEGF-тканями.*
- Наиболее широкое применение в терапии ДМО нашли следующие ингибиторы ангиогенеза – Бевацизумаб, Ранибизумаб, Афлиберцепт.
- Арсенал препаратов для анти-VEGF-терапии расширяется.
- С 2021г. в клинической практике применяется бролуцизумаб (Визкью).
- **Бролуцизумаб — гуманизированный одноцепочечный фрагмент антитела, способный связывать все изоформы VEGF-A. Благодаря низкому молекулярному весу концентрация бролуцизумаба составляет 120 мг/мл, и при одной интравитреальной инъекции (ИВИ) становится возможным ввести 6 мг бролуцизумаба в 0,05 мл раствора.**
- По молекулярной массе 6 мг бролуцизумаба соответствуют примерно 12 дозам афлиберцепта 2 мг и 22 дозам ранибизумаба 0,5 мг. Применение для ИВИ препарата в большей концентрации может потенциально способствовать большей продолжительности действия.
- Показанием к применению препарата бролуцизумаб является неоваскулярная форма ВМД. Проводятся клинические исследования и имеются литературные данные о клинической эффективности этого препарата при ДМО.

- Цель работы – представить собственный опыт применения нового anti-VEGF препарата - бролуцизумаб («Виз-кью») в терапии диабетической ретинопатии, на основании клинического примера

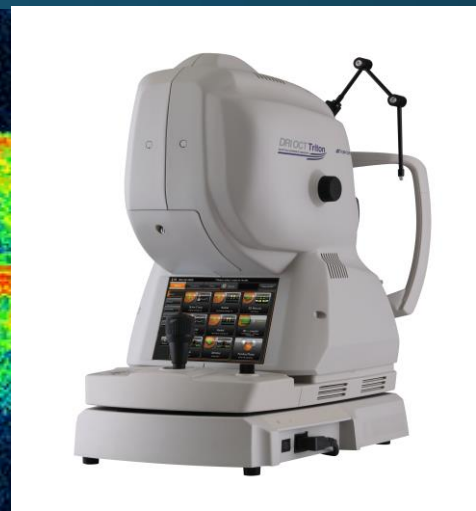
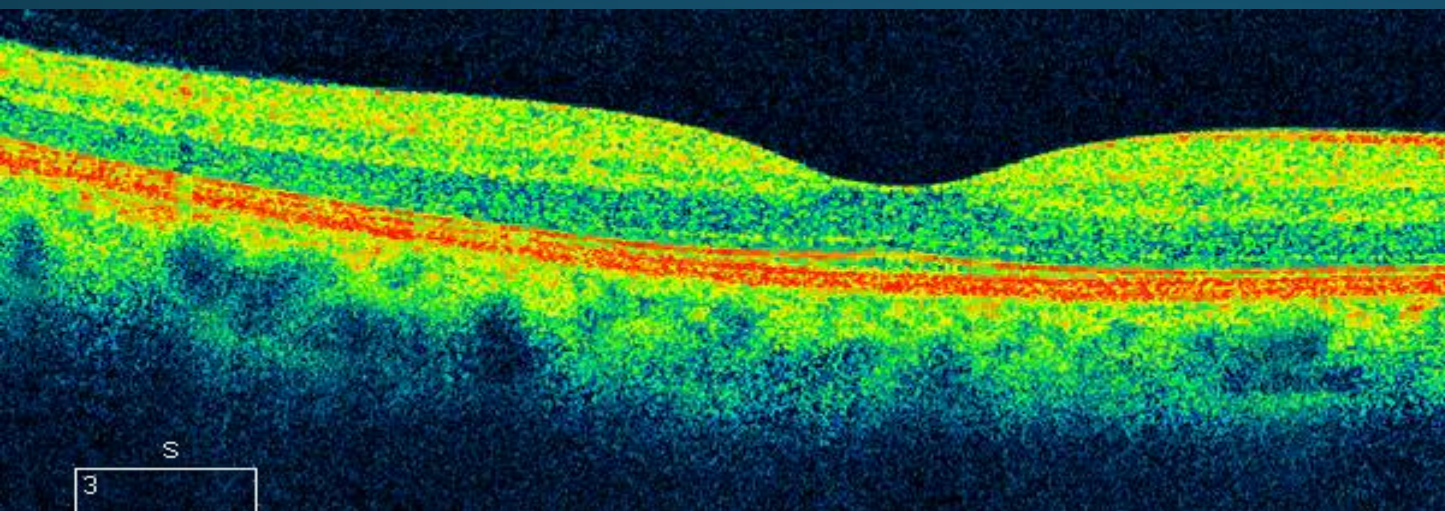
В клинике глазных болезней с декабря 2021 года наблюдается пациентка М, 29 л.

Пациентка страдает Сахарным диабетом 1 типа, инсулинзависимый, субкомпенсированный, средней степени тяжести.

Давность заболевания на момент обращения - 4 года. Уровень сахара нестабильный (на момент обращения 11,2 Ммоль/л).

Жалобы при первом обращении: на снижение зрения, плавающие темные помутнения в глазах.

При первичном обращении и при последующих осмотрах проводились следующие исследования: визометрия, пневмотонометрия, биомикроскопия, биомикроофтальмоскопия в условиях циклоплегии с применением 3-х зеркальной линзы Гольдмана, оптическая когерентная томография сетчатки (ОКТ) и диска зрительного нерва на приборе (DRI OCT Triton) в режиме 3D Wide 5LineCross Report, ангио-ОСТ.

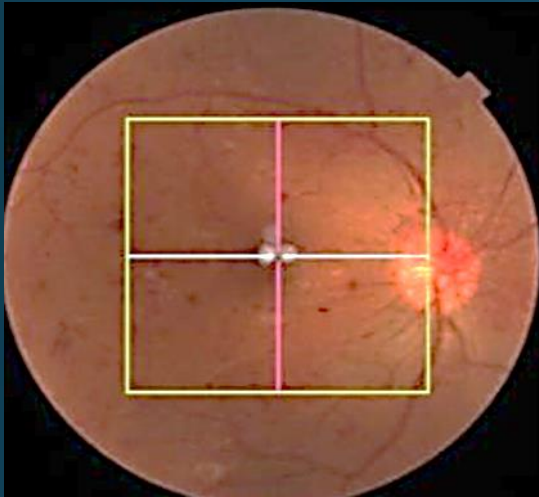


Данные офтальмологического исследования при первом обращении (январь 2022):

Правый глаз

Vis OD = 0,05 sph-2.75D=0.45

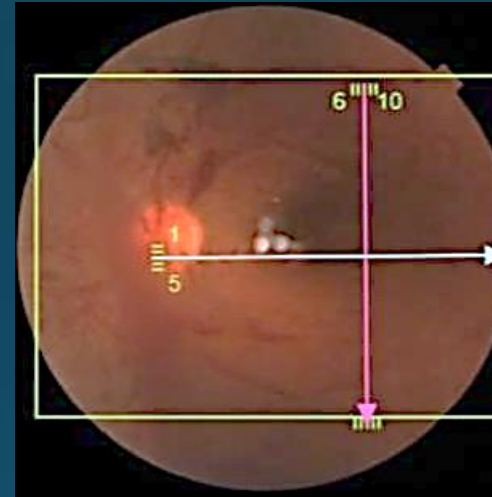
ВГД OD= 17 мм рт ст



Левый глаз

Vis OS = 0,08 sph-1.0 cyl-1.0 ax 75=0.15

ВГД OS= 21 мм рт ст

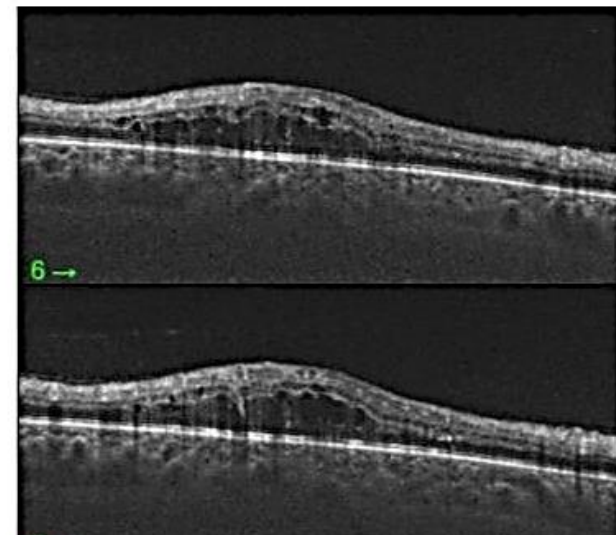
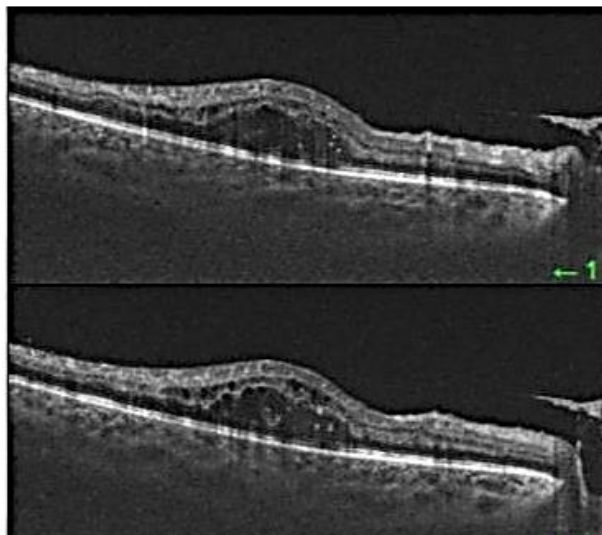
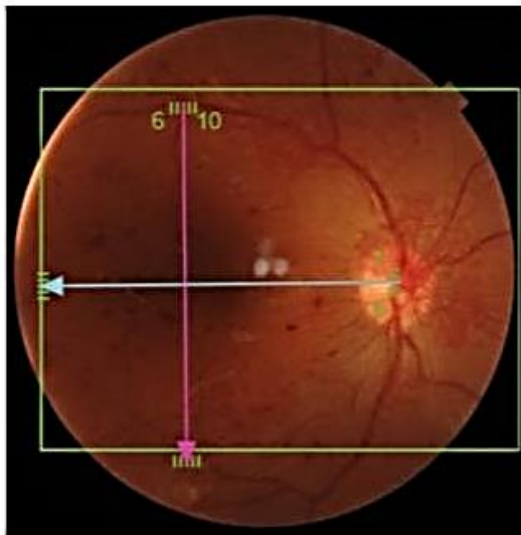


- Глазное дно OD - ДЗН бледно-розовый, границы четкие, физиологическая экскавация, над диском зрительного нерва определяются неоваскулярные сосуды. Макулярный рефлекс сглажен, кистозный отек ?. Артерии и вены в ходе и калибре не изменены. По всей поверхности множественные микрогеморрагии, очаги твердого экссудата, по ходу нижней сосудистой аркады очаги неоваскуляризации, множественные интратетинальные микроаневризмы (ИРМА).

- Глазное дно OS - ДЗН бледно-розовый, границы четкие, физиологическая экскавация. Макулярный рефлекс не просматривается, отек. Артерии и вены в ходе и калибре не изменены. По всей поверхности множественные микрогеморрагии, очаги твердого экссудата, ИРМА, по ходу нижней сосудистой аркады множественные кровоизлияния, фиброваскулярный тяж.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки и диска зрительного нерва правого глаза (первый визит). Мульти模альная визуализация.

Capture Date: 11/01/2022

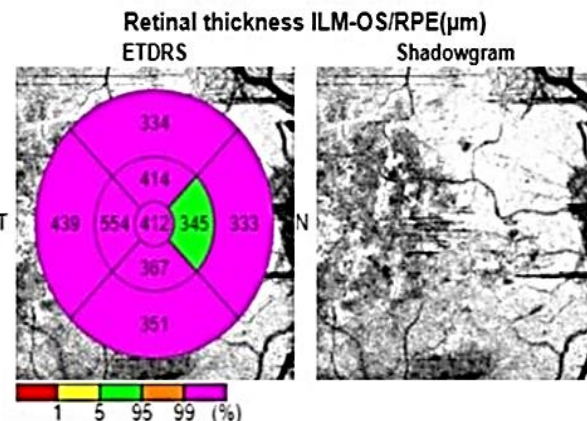
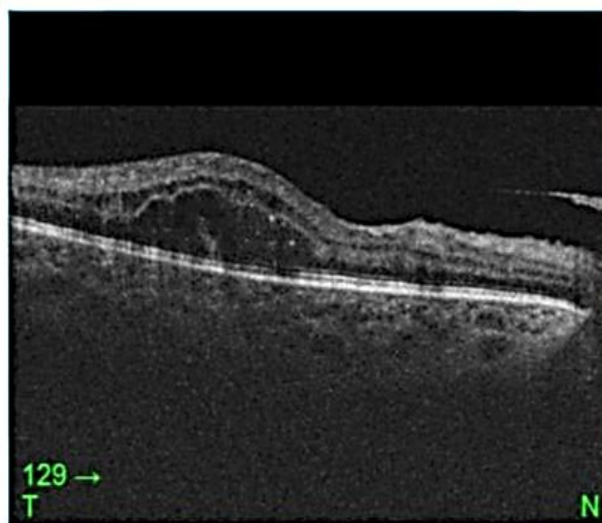


DOB: 14/05/1955 Age: 67

Scan: 55 (7.0x7.0mm) - 512x256

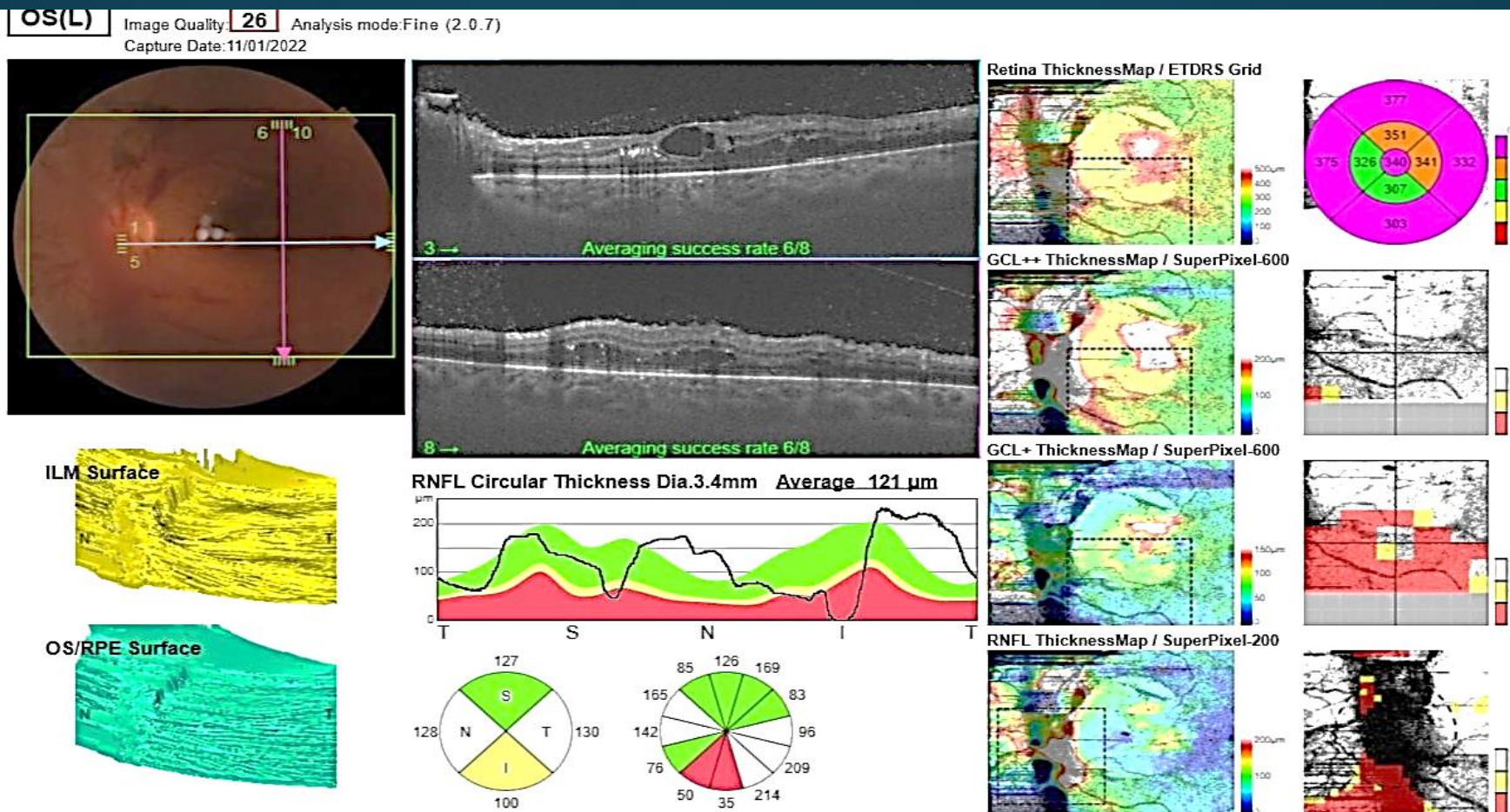
Version: 2.0.7

Толщина сетчатки в макулярной зоне увеличена до 554 мкм, интравитреальные изменения в виде множественных кистозных полостей с очагами твердого и мягкого экссудата в макуле. В проекции дэн неоваскуляризация, по ходу сосудистых аркад микрогеморрагии, ИРМА



Average Thickness (μm)	378.0
Center Thickness (μm)	412
Total Volume (mm ³)	10.69

Оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки и диска зрительного нерва левого глаза (первый визит). Мультимодальная визуализация.



Толщина сетчатки в макуле увеличена до 383 мкм, интратретинальные изменения в виде множественных кистозных полостей с очагами твердого и мягкого экссудата. В проекции дзн неоваскуляризация, по ходу сосудистых аркад микрогеморрагии, очаги кровоизлияния, ИРМА, назальнее дзн фиброваскулярный тяж, участки ретрогалиоидного кровоизлияния.

В результате проведенного офтальмологического обследования поставлен диагноз: Проллиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз, диабетический макулярный отек обоих глаз. Миопия слабой степени обоих глаз, миопический астигматизм левого глаза.

Рекомендовано:

- 1. Эндовитреальное введение ингибитора вазопротлиферативного фактора с последующим ОКТ контролем состояния сетчатки и ДЗН; лазеркоагуляцией сетчатки обоих глаз.*
- 2. Консультация эндокринолога для коррекции уровня сахара крови*
- 3. Контроль артериального давления, показателей липидного обмена*

За период с января по июль 2022, пациентка получила 5 ИВИ Эйлиа (Афлиберцепт) (2 инъекция в правый глаз, 3 инъекции в левый глаз) с ежемесячным интервалом.

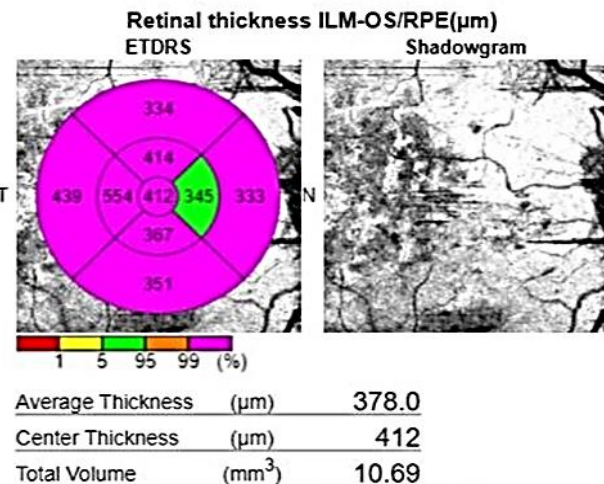
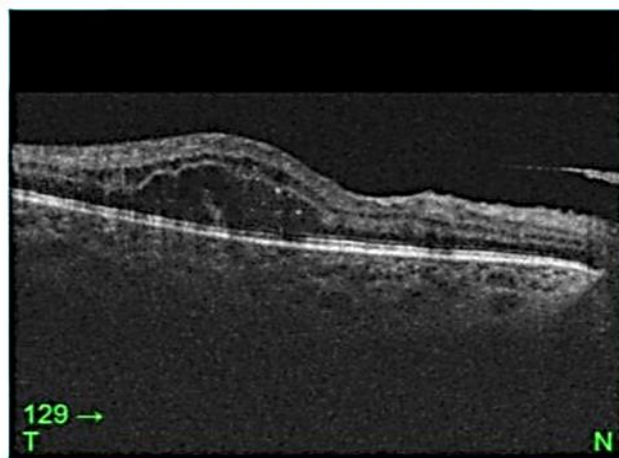
Отслеживалась положительная динамика. Жалобы на туман уменьшились. После каждой инъекции через 2 недели проводили контроль остроты зрения, пневмотонометрии и ОКТ.

По данным ОКТ отмечается снижение отека, уменьшение количества микрогеморрагий и очагов твердого экссудата.

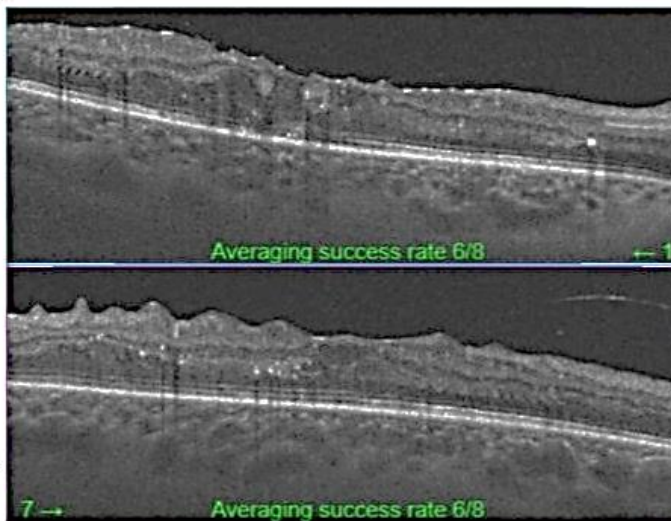
Острота зрения правого глаза и картина глазного дна по данным ОКТ в динамике за январь-июль 2022г.

Capture Date:11/01/2022

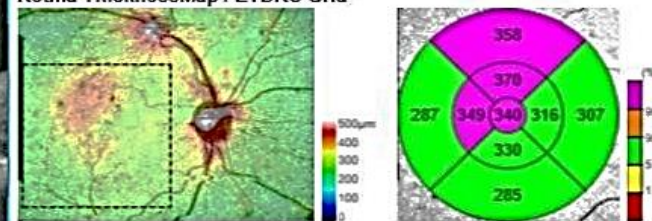
е (2.0.7)



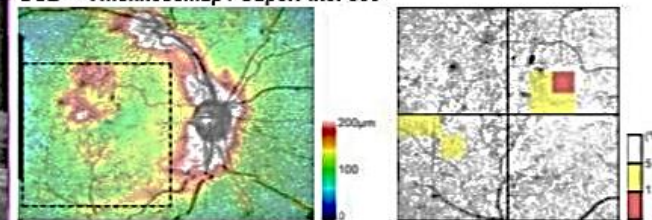
Vis OD = 0,05 sph-2.75D=0.45 (Январь)



Retina ThicknessMap / ETDRS Grid



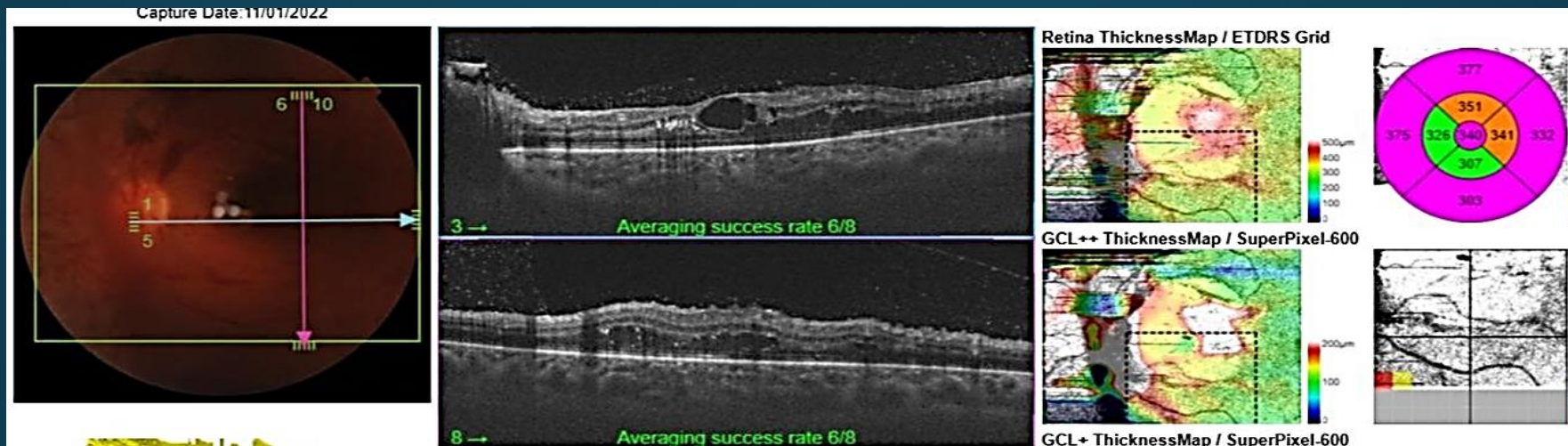
GCL++ ThicknessMap / SuperPixel-600



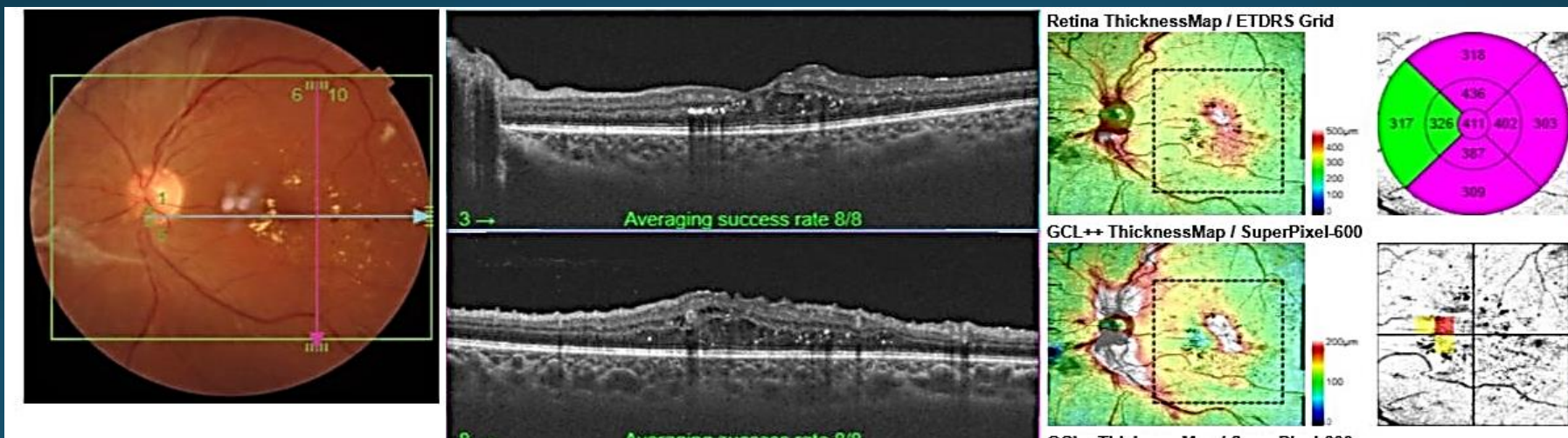
GCL+ ThicknessMap / SuperPixel-600

Vis OD = 0.08 sph-3.0=0.5 (Июль)

Острота зрения левого глаза и картина глазного дна по данным ОКТ в динамике за январь-июль 2022г.



Январь Vis OS = 0,08 sph-1.0 cyl-1.0 ax 75=0.15



Июль Vis OS = 0.1 sph-2.0=0.5

В конце августа 2022 пациентка обратилась с жалобами на туман перед глазами и ухудшение зрения.

Vis OD =0,04 sph-2.75D=0.2

Vis OS =0,05 sph-2.0 =0.2

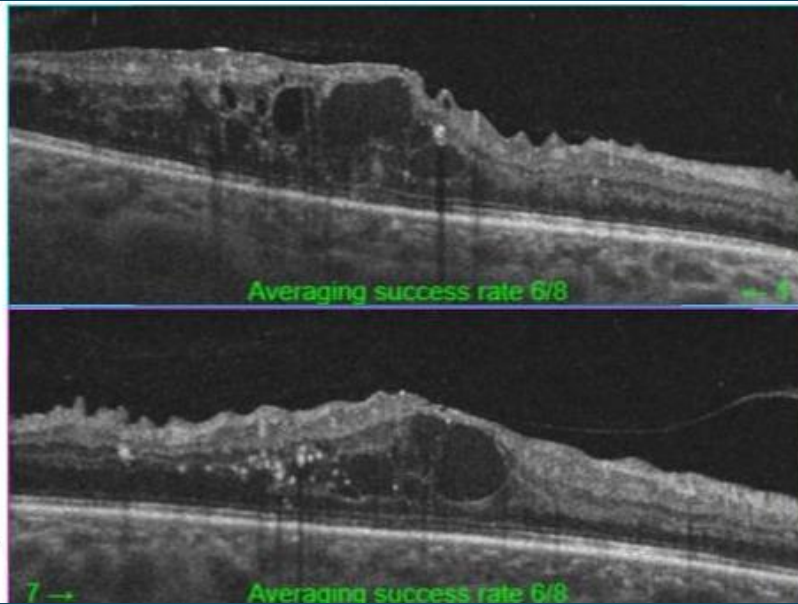
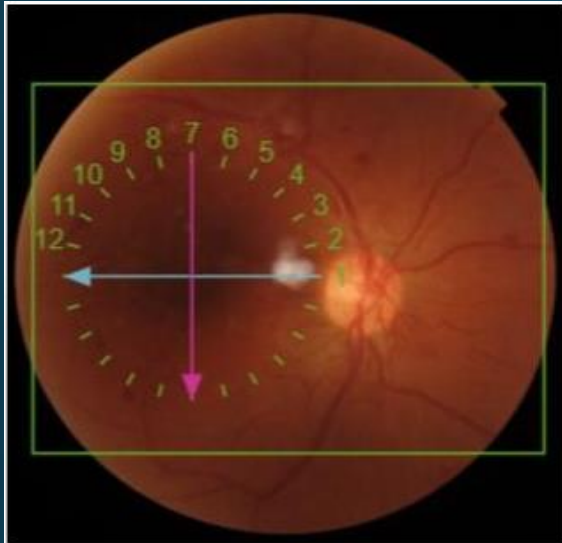
Уровень сахара повышался до 15 Ммоль/л.

Рекомендовано: консультация эндокринолога для коррекции уровня гликемии.

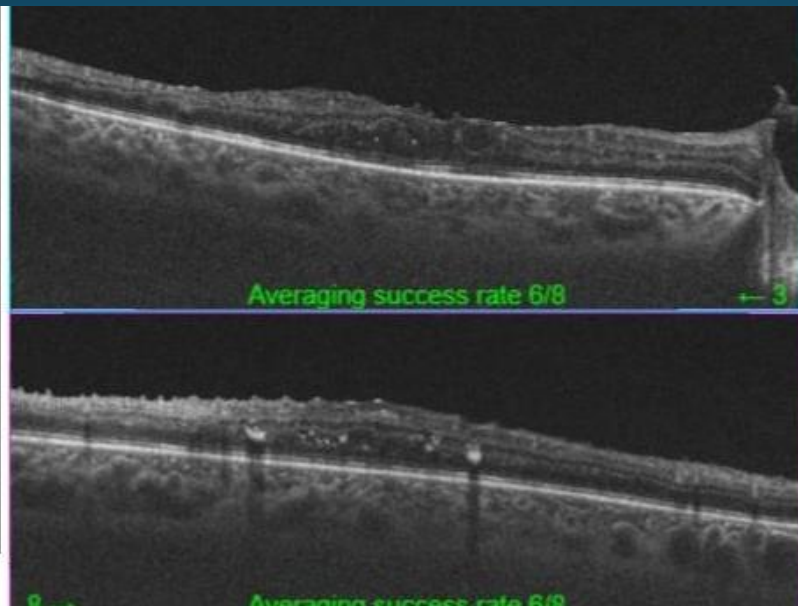
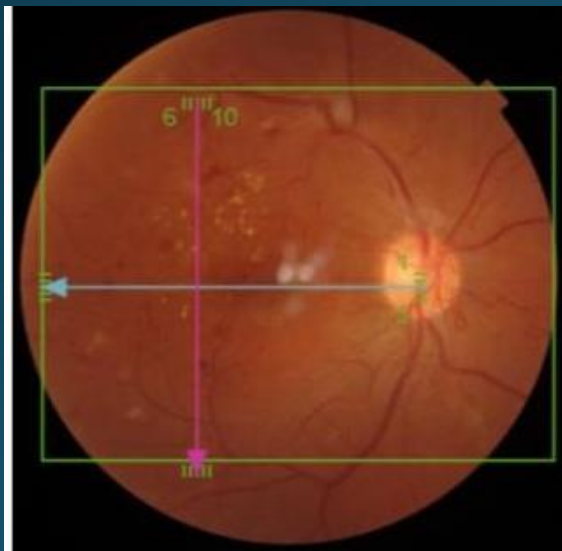
Принято решение о применении препарата Визкью (бролуцизумаб) для достижения длительно выраженного клинического эффекта и большей концентрации препарата в дозе.

В сентябре 2022 проведено ИВИ бролуцизумаба в правый и левый глаз.

ОКТ макулярной зоны правого глаза

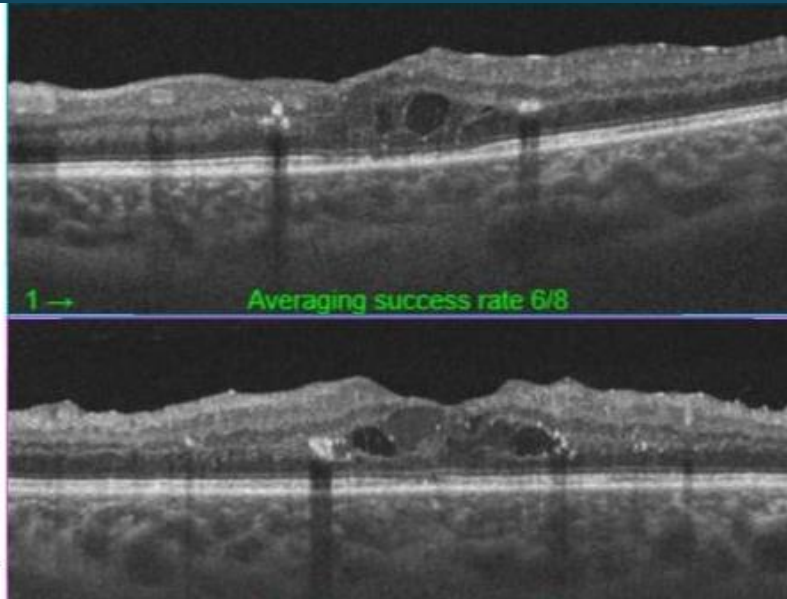
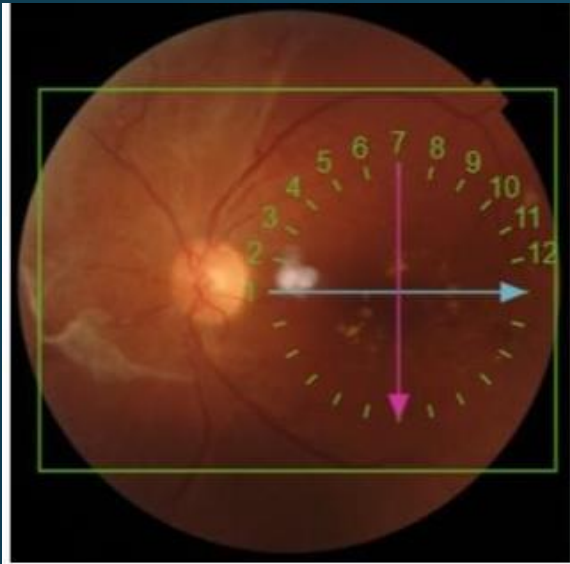


До введения
бролуцизумаба

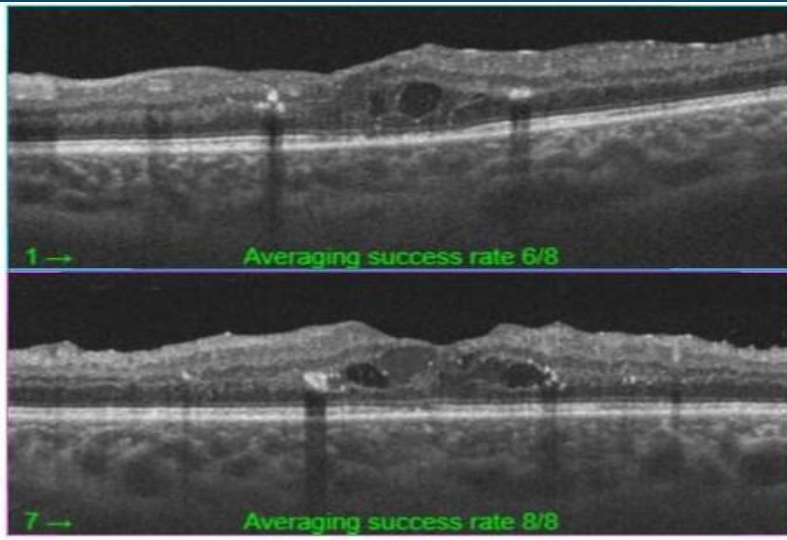
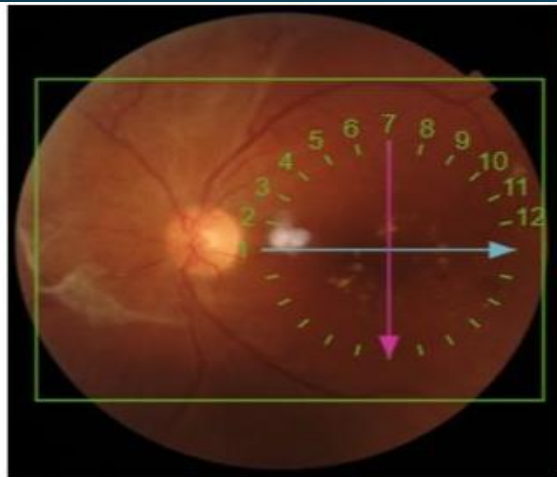


Через месяц

ОКТ макулярной зоны левого глаза



До введения
бролуцизумаба



Через месяц

Результаты.

1. После введение бролуцизумаба пациентка отметила улучшение остроты зрения.

Vis OD =0,1sph-2.75D=0.6

Vis OS =0,1 sph-2.0 =0.5

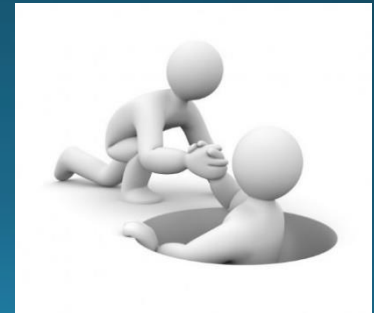
2. По данным ОКТ - отмечается выраженное снижение отека и эффект сохраняется.

3. Уменьшение отека сетчатки позволило провести панретинальную лазерную коагуляцию сетчатки обоих глаз.

На сегодняшний день пациентка продолжает наблюдаться у офтальмолога и эндокринолога.

Выводы

1. Использование нового ингибитора ангиогенеза – Бролуцизумаба , в представленном клиническом случае , позволило снизить явления макулярного отека, улучшить зрительные функции у пациентки с пролиферативной диабетической ретинопатией обоих глаз.
2. Препарат бролуцизумаб (Виз-кью) показал большую клиническую эффективность по сравнению с Афлиберцептом при купировании диабетического макулярного отека в представленном случае.



Авторы заявляют об отсутствии
конфликта интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки

Список литературы

1. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетьева Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П. «Офтальмология. Национальное руководство. Краткое издание» – М.-«ГэотарМедиа»-2014.-756с.
2. Бровкина А.Ф., Астахов Ю.С. «Руководство по клинической офтальмологии» – М. – «Медицинское информационное агентство» - 2014. – 955с.
3. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». Клинические рекомендации. Сахарный диабет: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек. Год утверждения 2013 (пересмотр каждые 3 года).
4. Бобыкин Е.В.Современные подходы к лечению диабетического макулярного отёка// Офтальмохирургия. – 2019. -№1. – С.67-76. DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-1-67-76>
5. Ермакова Н.А. Диабетическая ретинопатия. Клиника, диагностика, классификация, лечение// Русский медицинский журнал онлайн: сетевой журн. – 2013. – №1. URL: http://www.rmj.ru/articles_8673.htm.
6. Липатов Д.В., Лышканец О.И. Интравитреальная терапия диабетического макулярного отека в России: современное состояние проблемы. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(4):128-139.

Список литературы:

7. Куликов А.Н., Мальцев Д.С., Малафеева А.Ю. и др. Первый опыт применения бролуцизумаба в лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Клиническая офтальмология. 2022;22(2):108-115. DOI: 10.32364/2311-7729-2022-22-2-108-115.
8. Фролов М.Ю., Саласюк А.С., Рогов В.А., Астахов С.Ю. Фармакоэкономическое исследование применения бролуцизумаба у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2021;(4):59-7
9. Молокотин Е.М., Малахова Ю.И., **Собственный опыт применения бролуцизумаба. Современные технологии в офтальмологии.2022;(1):193-198.** DOI:10.25276/2312-4911-2022-1-193-198.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204-221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // Сахарный диабет. - 2019. - Т. 22. - №S1. - С. 1-144. <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
12. Neroev VV, Astakhov YS, Korotkih SA, et al. Protocol of intravitreal drug delivery. Consensus of the Expert Council of Retina and Optic Nerve Diseases of the All-Russian Public Organasation «Association of Ophthalmologists». *Vestn oftal'mologii*. 2020;136(6):251. doi: 10.17116/oftalma2020136062251

СПАСИБО за ВНИМАНИЕ!

