

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-45-48>



Опыт применения препарата Луцентис в лечении ретинопатии недоношенных

С.В. Лесовой ✉, О.А. Богинская

ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, Москва, 125373, Россия

Цель работы — оценить возможности применения препарата Луцентис в монотерапии активной фазы ретинопатии недоношенных (РН). **Материал и методы.** Интравитреальное введение препарата Луцентис (Швейцария, «Новартис Фарма») проведено 51 ребенку (102 глаза) с гестационным возрастом при рождении 24–33 нед. Критерием отбора пациентов являлось наличие РН I+, II+, III или III+ стадии в зоне 1, III+ стадии в зоне 2 или задней агрессивной РН (ЗАРН). Процедура выполнялась в условиях общей анестезии; лекарственная доза, методика и кратность введений соответствовали рекомендациям, указанным в инструкции к препарату. Профилактическая лазеркоагуляция после интравитреального введения луцентиса при наличии показаний осуществлялась на лазерных установках Supra (Quantel Medical, Франция) и «Лакта-Милон» (Россия, «Лазермедсервис»). **Результаты.** Клиническая эффективность интравитреального введения ранибизумаба у детей с ЗАРН, РН I-й зоны, РН III стадии зоны 2 составляет 86,3 % (максимальное количество введений не превышало двух). Сохранение активности РН после двух введений является сигналом для смены терапии. Завершение васкуляризации отмечено в 51 % случаев. **Заключение.** Для достижения максимального эффекта лечения РН препаратом Луцентис необходимо строгое соблюдение критериев отбора пациентов.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; ингибиторы ангиогенеза; луцентис; лазеркоагуляция сетчатки

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Лесовой С.В., Богинская О.А. Опыт применения препарата Луцентис в лечении ретинопатии недоношенных. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 45–8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-45-48>

Applying Lucentis for the treatment of retinopathy of prematurity

Sergey V. Lesovoy ✉, Olga A. Boginskaya

Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia
sergforester1@mail.ru

Purpose: to evaluate the efficacy of Lucentis for the treatment of retinopathy of prematurity (ROP). **Material and methods.** 51 infants (102 eyes) with the gestational age between 24 and 33 weeks were given intravitreal injections of Lucentis. All patients selected had ROP stages I+, II+, III or III+ in zone 1, stage III+ in zone 2, or aggressive posterior ROP. The procedure was performed under general anesthesia; the dose, technique and the number of Lucentis injections conformed with the recommendations given in Lucentis instruction for use. If indicated, retinal laser photocoagulation was given after intravitreal injections using Supra (Quantel Medical, France) and Lachta-Mylon (Russia, Lasermedservis) laser equipment. **Results.** Clinical efficacy of intravitreal administration of Ranibizumab in infants with aggressive posterior ROP, zone 1 ROP, Stage III of zone 2 ROP was determined at 86.3 % (with no more than two injections). If ROP remains active after two injections, a change of therapy is recommended. Vascularization was noted to be complete in 51 % of cases. **Conclusion.** To achieve a maximum treatment effect of ROP with Lucentis, strict observation of indications criteria must take place.

Keywords: retinopathy of prematurity; vascular endothelial growth factor inhibitors; Lucentis; retinal photocoagulation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Lesovoy S.V., Boginskaya O.A. Applying Lucentis for the treatment of retinopathy of prematurity. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 45-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-45-48>

Основные принципы лечения ретинопатии недоношенных (РН) — устранение патологической вазопролиферации сетчатки и снижение активности эндотелиального фактора роста, создание условий для завершения васкуляризации [1–3]. Наиболее эффективными методами, отвечающими этим требованиям, являются периферическая лазеркоагуляция сетчатки и введение ингибиторов ангиогенеза в стекловидное тело [4–8]. Оба способа ориентированы на одно и то же патогенетическое звено, но за счет разных механизмов [2, 9–11]. Несмотря на доказанную неоспоримую роль лазерной хирургии при РН, она обладает рядом недостатков [12, 13], что определяет необходимость поиска альтернативных и дополнительных способов лечения.

Поэтому особый интерес при выборе таргетной терапии РН представляют блокаторы сосудистого эндотелиального фактора роста. Однако их использование сопряжено с риском системных осложнений при повышенной проницаемости гематоретинального барьера [14–18], что осложняет их широкое применение в клинической практике у недоношенного ребенка.

В июле 2020 г. в России в инструкцию к препарату Ранибизумаб (Лувентис) были внесены показания для использования при РН [19]. В условиях поиска минимально инвазивных и щадящих методов лечения его применение выглядит перспективным, позволяющим сохранить анатомо-топографическую целостность и функции сетчатки.

ЦЕЛЬ работы — оценить возможности применения препарата Лувентис в монотерапии активной фазы РН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУ ДГКБ им. З.А. Башляевой с мая 2020 г. по январь 2021 г. (9 мес). По направлению из перинатальных центров г. Москвы, Московской области, регионов, многопрофильных стационаров, профильных кабинетов катамнеза, городских и частных поликлиник был госпитализирован 51 ребенок (102 глаза) с гестационным возрастом 24–33 нед для интравитреального введения лувентиса (Швейцария, «Новартис Фарма»).

Критерием отбора пациентов являлось наличие РН I+, II+, III или III+ стадии в зоне 1, III+ стадии в зоне 2 и задней агрессивной РН (ЗАРН) [19]. Распределение детей по группам представлено в таблице.

Операция интравитреального введения препарата Лувентис выполнялась в условиях глазной операционной. Для обезболивания использовался метод ингаляционной анестезии препаратом Севофлуран с установкой ларингеальной маски.

После двукратной обработки операционного поля 0,05 % антисептическим спиртовым раствором и инстилляций в конъюнктивальную полость тобрамицина 0,3 % (Индия, «Сентисс Фарма») операционное поле накрывалось офтальмологической салфеткой, устанавливался векорасширитель. Инъекция проводилась шприцом объемом 1 мл с иглой 30G × 0,5” в нижненаружном квадранте в 1–2 мм от лимба с формированием тоннельной склеростомы в дозе 0,2 мг (0,02 мл раствора).

После окончания оперативного вмешательства в конъюнктивальную полость повторно инстиллировали тобрамицин 0,3 %; выход из седации и восстановление сознания происходили в течение 7–10 мин.

При отсутствии серьезной сопутствующей патологии дети переводились под наблюдение неонатолога отделения новорожденных в отделение офтальмологии в палаты совместного пребывания для грудных детей. Послеоперационное обезболивание заключалось в закапывании 0,4 % раствора инокаина в конъюнктивальный мешок.

Промежуток между введениями двух доз препарата Лувентис в один глаз составлял 1,5–2 мес в зависимости от тяжести течения РН. При отсутствии эффекта после повторной манипуляции проводилась операция профилактической лазеркоагуляции сетчатки (ПЛК).

Использовались лазерные установки с адаптером на бинокулярном налобном офтальмоскопе — Supra (Quantel Medical, Франция) и «Лахта-Милон» (Россия, «Лазермедсервис») с длиной волны лазерного излучения 810 и 532 нм соответственно.

Частота послеоперационных осмотров определялась состоянием сетчатки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов показал, что монотерапия препаратом Лувентис эффективна в 86,3 % случаев (44 ребенка, 88 глаз).

Полный регресс после однократного применения отмечен у 72,5 % детей: 22 ребенка (44 глаза) с ЗАРН; 11 пациентов (22 глаза) с РН зоны 1; 4 ребенка (8 глаз) с РН III стадии зоны 2. Для завершения активной фазы патологического процесса 4 (7,84 %) пациентам с РН зоны 1 потребовалось повторное введение.

В группе ЗАРН двукратные инъекции ранибизумаба выполнены 10 детям (20 глаз), из них всего у 20 % (2 ребенка, 4 глаза) отмечена стабилизация РН. А в 80 % случаев (8 детей, 16 глаз) произошел рецидив заболевания, потребовавший проведения дополнительного лечения. Интересно

Таблица. Распределение пациентов по группам для интравитреального введения препарата Лувентис

Table. Distribution of patients into groups for intravitreal administration of Lucentis

Формы и стадии ретинопатии недоношенных Forms and stages of retinopathy of prematurity	Задняя агрессивная форма Aggressive posterior form	Зона 1 II, III стадии Zone 1 Stage II, III	Зона 2 III стадия Zone 2 Stage III
Количество детей (глаз) Number of infants (eyes)	32 (64)	15 (30)	4 (8)

отметить, что возраст 3 детей (6 глаз) из данной категории пациентов с рецидивами был старше года.

Особого внимания заслуживают пациенты, у которых течение заболевания соответствовало показаниям для многократных интравитреальных введений препарата Луцентис. Так, повторные инъекции оказались неэффективными у двоих пациентов (4 глаза) с ЗАРН, было отмечено монокулярное прогрессирование в IV стадию РН. В то время как на парных глазах, где методом выбора была ПЛК, в результате проведенного лечения наблюдался регресс. Тактика ведения была обоснована официальными рекомендациями использования препарата Луцентис при РН и настойчивым желанием родителей.

Полагаем, что сохранение активности патологического процесса после однократного интравитреального введения лувентиса у пациентов с высоким риском прогрессирования, несмотря на соответствие картины глазного дна показаниям к применению препарата, определяет необходимость проведения в этих случаях ПЛК.

Отмеченная нами высокая результативность первичного введения ранибизумаба и значительно меньший терапевтический ответ последующих инъекций заставляет задуматься о необходимом и достаточном количестве и кратности интравитреального введения препарата до момента принятия решения об изменении тактики ведения пациента.

По данным литературы, особенностью использования ранибизумаба является более частая по сравнению с ПЛК и интравитреальным введением бевацизумаба реактивация РН, наблюдающаяся в 40–83 % случаев [6, 20–22]. Однако за период наблюдения у наших пациентов рецидивы активной РН после однократной инъекции лувентиса наблюдались реже (14 детей, 27,5 %), а полное завершение васкуляризации сетчатки достигнуто у 51 % общего числа пациентов с РН: у 11 детей (22 глаза) с исходной ЗАРН, 11 детей (22 глаза) с РН зоны 1 и у 4 детей (8 глаз) с III стадией РН зоны 2. Данный факт послужил основанием для завершения скрининговых осмотров [23].

Побочных реакций, обусловленных действием препарата, и осложнений, вызванных оперативным вмешательством, не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Монотерапия ранибизумабом при применении его по показаниям является высокоэффективным методом лечения активной РН. Введение препарата обеспечивает достижение регресса заболевания у 86,3 % пациентов при ЗАРН, РН зоны 1 и РН III стадии зоны 2, после однократного введения препарата — у 72,5 % детей. Полное завершение васкуляризации сетчатки после интравитреального введения лувентиса наблюдается в 51 % случаев. Несмотря на очевидные преимущества, монотерапия ранибизумабом не является универсальным методом лечения РН и нередко требует дополнительных вмешательств и индивидуального подхода [12, 24]. Сохранение активности РН после повторного введения ранибизумаба является основанием для смены метода лечения. Использование препарата Луцентис в монотерапии рецидивов активной РН у детей старше года нецелесообразно. Применение ингибиторов ангиогенеза в лечении РН требует изучения на большем количестве пациентов, а также оценки состояния сетчатки и офтальмологического статуса в целом в отдаленном периоде.

Литература/References

1. Darlow B.A., Gilbert C. Retinopathy of prematurity — A world update. Semin. Perinatol. 2019; 43 (6): 315–6. doi: 10.1053/j.semperi.2019.05.001

2. Smith L.E., Hard A.L., Hellström A. The biology of retinopathy of prematurity: How knowledge of pathogenesis guides treatment. Clin. Perinatol. 2013; 40 (2): 201–14. doi: 10.1016/j.clp.2013.02.002

3. Kim S.J., Port A.D., Swan R., et al. Retinopathy of prematurity: A review of risk factors and their clinical significance. Surv. Ophthalmol. 2018; 63 (5): 618–37. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.04.002

4. Sankar M.J., Sankar J., Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 1 (1): CD009734. doi: 10.1002/14651858.CD009734.pub3

5. Lepore D., Quinn G.E., Molle F., et al. Follow-up to age 4 years of treatment of type 1 retinopathy of prematurity intravitreal bevacizumab injection versus laser: fluorescein angiographic findings. Ophthalmology. 2018; 125 (2): 218–26. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.08.005

6. Wong R.K., Hubschman S., Tsui I. Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment. Retina. 2015; 35 (4): 675–80. doi: 10.1097/IAE.0000000000000578

7. Hartnett M.E. VEGF antagonist therapy for ROP. Clin. Perinatol. 2014; 41 (4): 925–43. doi: 10.1016/j.clp.2014.08.011

8. Асташева И.Б., Шверная О.А. Анализ эффективности применения различных видов офтальмокоагуляторов в лечении ретинопатии недоношенных. Российская детская офтальмология. 2014; 1: 25–9. [Astasheva I.B., Shevernaya O.A. Comparison of the laser photocoagulation types efficacy in the treatment of retinopathy of prematurity. Rossiyskaya detskaya oftalmologiya. 2014; 1: 25–9 (in Russian)].

9. Rybus-Kalinowska B., Kwiatkowski S., Chojnacka K., Jochem J. Retinopathy of prematurity — etiopathogenesis and treatment. Pediatr. Med. Rodz. 2017; 13 (1): 22–8. doi: 10.15557/PiMR.2017.0002

10. Young T.L., Anthony D.C., Pierce E., Foley E., Smith L.E. Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser-treated retinopathy of prematurity. J. AAPOS. 1997; 1 (2): 105–10. doi: 10.1016/s1091-8531(97)90008-2

11. Stefansson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. Acta Ophthalmol. Scand. 2001; 79 (5): 435–40. doi: 10.1034/j.1600-0420.2001.790502.x

12. Wang S., Zhang G., Shenzhen S. Screening for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Laser therapy versus intravitreal injection of anti-VEGF agents in monotherapy of ROP: a Meta-analysis. Int. J. Ophthalmol. 2020; 13 (5): 806–15. doi: 10.18240/ijo.2020.05.17

13. Carroll L., Owen L.A. Current evidence and outcomes for retinopathy of prematurity prevention: insight into novel maternal and placental contributions. Explor. Med. 2020; 1: 4–26. doi: 10.37349/emed.2020.00002

14. Hard A., Hellström A. On the use of antiangiogenic medications for retinopathy of prematurity. Acta Paediatr. 2011; 100 (8): 1063–5. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02330.x

15. Sato T., Wada K., Arahori H., et al. Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. Am. J. Ophthalmol. 2012; 153 (2): 327–33. doi: 10.1016/j.ajo.2011.07.005

16. Hoerster R., Muether P., Dahlke C., et al. Serum concentration of vascular endothelial growth factor in an infant treated with ranibizumab for retinopathy of prematurity. Acta Ophthalmol. 2013; 91 (1): e 74–5. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02469.x

17. Садовникова Н.Н., Присич Н.В., Бржеский В.В. Анти-VEGF терапия ретинопатии недоношенных. Российская педиатрическая офтальмология. 2016; 11 (4): 212–20. [Sadovnikova N.N., Prisch N.V., Brzeskiy V.V. The role of VEGF inhibition in the treatment of retinopathy of prematurity. Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya. 2016 11 (4): 212–20 (in Russian)]. doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-4-212-220

18. Сидоренко Е.Е., Назаренко А.О., Сидоренко Е.И., Обрубов С.А. Эффективность anti-VEGF-препарата Ранибизумаб при лечении ретинопатии недоношенных. Российская детская офтальмология. 2019; 3: 17–21. [Sidorenko E.E., Nazarenko A.O., Sidorenko E.I., Obrubov S.A. Anti-VEGF therapy by Ranibizumab in retinopathy of prematurity. Rossiyskaya detskaya oftalmologiya. 2019; 3: 17–21 (in Russian)]. doi: 10.25276/2307-6658-2019-3-17-21

19. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Луцентис. Регистрационный номер ЛСР-004567/08. 15.06.2020. [Product monograph Lucentis. Registration code: ЛСР-004567/08. 15.06.2020 (in Russian)]. Available at: https://www.novartis.ru/sites/www.novartis.ru/files/product-info/2020-06-15_Lucentis_NPI_v0.1-full_version.pdf

20. Tran K., Cernichiario-Espinosa L.A., Berrocal A. Management of retinopathy of prematurity - Use of Anti-VEGF therapy. Asia Pac. J. Ophthalmol. 2018; 7 (1): 5–62. doi: 10.22608/APO.2017436

21. Menke M.N., Framme C., Nelle M., et al. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. BMC Ophthalmol. 2015; 15: 20. doi: 10.1186/s12886-015-0001-7

22. Alyamac S.E., Gomez A., Kocluk Y., et al. The process of retinal vascularization after anti-VEGF treatment in retinopathy of prematurity: a comparison study between ranibizumab and bevacizumab. Ophthalmologica. 2016; 236: 139–47. doi: 10.1159/000449530

23. *Нероев В.В., Катаргина Л.А.* Ретинопатия недоношенных, активная фаза. Клинические рекомендации; 2017. [*Neroev V.V., Katargina L.A.* Active phase of retinopathy of prematurity. *Klinicheskie rekomendacii*; 2017 (in Russian)].
24. *Beck K.D., Rahman E.Z., Ells A., et al.* SAFER-ROP: Updated protocol for Anti-VEGF injections for retinopathy of prematurity. *Home ophthalmic surgery, lasers and imaging retina*. 51 (7): 402–7. doi: 10.3928/23258160-20200702-05

Вклад авторов в работу: С.В. Лесовой — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация; О.А. Богинская — написание статьи и ее финальная подготовка к публикации.

Authors' contribution: S.V. Lesovoy — concept and design of the study, data collection and interpretation; O.A. Boginskaya — writing of the article and final preparation for publication.

Поступила: 09.06.2021. Переработана: 15.10.2021. Принята к печати: 17.10.2021

Originally received: 09.06.2021. Final revision: 15.10.2021. Accepted: 17.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, Москва, 125373, Россия

Сергей Валерьевич Лесовой — врач-офтальмохирург, заведующий офтальмологическим отделением

Ольга Андреевна Богинская — канд. мед. наук, врач-офтальмолог офтальмологического отделения

Для контактов: Сергей Валерьевич Лесовой,
sergforester1@mail.ru

Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Sergey V. Lesovoy — ophthalmic surgeon, head of the ophthalmological department

Olga A. Boginskaya — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, ophthalmological department

Contact information: Sergey V. Lesovoy,
sergforester1@mail.ru