

Современное лечение ВЕНОЗНЫХ ОККЛЮЗИЙ

William F. Mieler, MD
University of Illinois at Chicago
Chicago, IL

Окклюзия ретинальных вен Спектр заболевания

- Окклюзии артерий сетчатки
- Преимущественно эмболы
 - Окклюзия центральной артерии сетчатки
 - Окклюзия ветви центральной артерии сетчатки
- Окклюзии вен сетчатки
- Преимущественно тромбозы
 - Окклюзия центральной вены сетчатки (Lamina Cibrosa)
 - Окклюзия ветви центральной вены сетчатки (артериовенозные перекресты)

Окклюзия ретинальных вен Серьезная проблема для здравоохранения

- На третьем месте среди заболеваний сетчатки, наиболее часто приводящих к инвалидности по зрению (> 130 000 случаев в год)
 - Диабетическая ретинопатия
 - Возрастная макулярная дегенерация
- 95 121 случаев окклюзии ветви ЦВС в год
- 36 585 случаев окклюзии ЦВС в год

Klein et al TAAO 2000;98:133

Case Report 2000;4154;Br J Ophthalmol; 201; 131-136

Окклюзия ретинальных вен Эпидемиология: данные исследования Beaver Dam

Частота (<i>n</i> =3593)	Окклюзия ветви ЦВС (%)	Окклюзия ЦВС (%)
Возраст		
43-54	0.2	0.1
55-64	0.3	0.1
65-74	1.1	0.2
75+	1.3	0.4
В среднем	0.6	0.1

Окклюзия ветви ЦВС Клинические проявления

- Клинические проявления
 - Вовлечена только одна из 4 основных сосудистых ветвей центральной вены сетчатки
 - Обычно в месте артериовенозного перекреста
 - Макулярный отек
 - Неоваскуляризация

Окклюзия ЦВС Описана 131 год назад

Michel (Graefe's Arch Ophthalmol, 1878)

- Отек зрительного нерва
- Расширение и извитость ретинальных вен
- Диффузные интратретинальные кровоизлияния и утолщение сетчатки
- На сегодняшний день не существует общепризнанно эффективного лечения

Окклюзия ветви ЦВС Осложнения

- Макулярный отек
- Неоваскуляризация сетчатки
- Неоваскуляризация радужки
- Все они хорошо выявляются при ангиографии

Окклюзии ретинальных вен Различные исходы

- Окончательную остроту зрения определяют:
 - Тип окклюзии
 - Окклюзия ветви ЦВС более благоприятна
 - Окклюзия ЦВС менее благоприятна
 - Острота зрения при обращении
 - Состояние перфузии по ФАГ
 - Вторичные осложнения

Окклюзии ретинальных вен Эволюция методов лечения

- Ранее применявшееся лечение ставило целью борьбу с осложнениями (макулярным отеком и неоваскуляризацией), при которых применялась лазеркоагуляция
- Современные методы лечения теперь направлены на первичный процесс окклюзии

Branch Vein Occlusion Study BVOS (Лазерное лечение по поводу макулярного отека)

- 131 глаз с остротой зрения < 20/40 рандомизировали в группы наблюдения или лазерного лечения

Исход	Лечение	Контроль
Приобрели 2 строки	6.5 %	37%
Утратили 2 строки	12%	17%
Острота зрения >20/40	60%	34%
Острота зрения <20/200	12%	23%

Branch Vein Occlusion Study BVOS (Лазерное лечение по поводу неоваскуляризации)

- Группа I (имевшаяся ранее неоваскуляризация)
 - Развитие кровоизлияния в стекловидное тело
- | | |
|------------------|-----|
| Контроль | 61% |
| Лазерное лечение | 29% |

n=82

Branch Vein Occlusion Study BVOS (Лазерное лечение по поводу неоваскуляризации)

- Группа II (отсутствие перфузии без неоваскуляризации)
 - Развитие неоваскуляризации или кровоизлияния в стекловидное тело
- | | |
|------------------|-------|
| Контроль | 22,0% |
| Лазерное лечение | 11.9% |

* Различий в окончательной остроте зрения не было

Окклюзия ветви ЦВС

Хирургическое лечение

- Большинство окклюзий происходит в местах артериовенозных перекрестов, где артерия расположена над веней, и у них имеется общая адвентициальная оболочка
- Было разработано множество хирургических вмешательств с целью восстановить утраченную остроту зрения
- Методы лечения включали рассечение склерального кольца, адвентициотомии, хориоретинальные анастомозы

Окклюзия ветви ЦВС

Современное состояние хирургии

- В настоящее время используется редко, ввиду наличия лекарственного лечения (кортикостероиды и анти-VEGF средства)

Окклюзия ветви ЦВС

Современные методы лечения

- Интравитреальное введение кортикостероидов
 - SCORE
- Интравитреальное введение анти-VEGF средств
 - ранибизумаб, бевацизумаб, «ловушка» для VEGF

Окклюзия ветви ЦВС

Бевацизумаб

- Prager (*Br J Ophthalmol*, 2008) сообщил об использовании бевацизумаба при лечении окклюзий ветви ЦВС
- Ежемесячное введение препарата
- Значительное уменьшение толщины сетчатки по ОКТ, острота зрения повысилась с 20/100 до 20/50
- Безопасный и эффективный метод, однако его основным недостатком является небольшая длительность сохранения эффекта и высокая частота рецидивов

Окклюзия ветви ЦВС

Бевацизумаб по сравнению с ЛКС по типу «решетки»

- Russo (*Retina*, 2009) сравнил бевацизумаб с лазеркоагуляцией по типу «решетки»
- Исходы в отношении зрения при применении бевацизумаба лучше, и достигается более значительное уменьшение толщины сетчатки по ОКТ
- Авторы считают, что бевацизумаб может быть эффективным в качестве первичного лечения

Окклюзия ЦВС

Методы лечения

- Mohamed (*Ophthalmol*, 2007) опубликовал основанное на доказательствах сообщение по лечению окклюзий ЦВС
- Обзор покажет ограниченное число вмешательств, способствующих улучшению остроты зрения

Окклюзия ЦВС Методы лечения

- Фокальная лазеркоагуляция НЕ улучшает остроту зрения
- Профилактическая лазеркоагуляция по типу панретинальной не предупреждает развития неоваскуляризации угла передней камеры и радужки (хотя и может снижать риск неоваскулярной глаукомы)
- Гемодилуция в отдельных случаях может улучшать остроту зрения
- Анти-тромболитики (тиклопидин и стрептокиназа) продемонстрировали ограниченный эффект или отсутствие эффекта

Окклюзия ЦВС Методы лечения

- Кортикостероиды имеют, как минимум, краткосрочный эффект в отношении остроты зрения
- Анти-VEGF средства имеют, как минимум, краткосрочный эффект в отношении остроты зрения
- Anti-VEGF средства эффективны в лечении неоваскулярной глаукомы

Central Retinal Vein Occlusion CRVO (острота зрения)

Исходная острота зрения	Окончательная острота зрения		
	>20/40	Между	<20/200
20/20-20/40 n=209	65 %	25 %	10%
20/50-20/200 n=304	19%	44%	37%
<20/200 n=201	1%	19%	79%

Central Retinal Vein Occlusion CRVO (ЛКС по поводу макулярного отека)

- 154 пациента с остротой зрения <20/40 рандомизировали в группы лазеркоагуляции по типу «решетки» или наблюдения
- | | Средняя острота зрения (до) | Средняя острота зрения (после) |
|-----------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Лазеркоагуляция | 20/160 | 20/200 |
| Контроль | 20/125 | 20/125 |

Макулярный отек в группе лазеркоагуляции уменьшился, но это не сопровождалось улучшением остроты зрения!

Ophthalmology 1995;102:1425-33

Методы лечения окклюзии ЦВС Экспериментальные подходы

- **Декомпрессия**
 - Фенестрация оболочек зрительного нерва
 - Лазерный анастомоз
 - Адвентициотомия («sheatotomy»)
 - Радиальная нейротомия зрительного нерва может быть альтернативным методом создания шунта
- **Лекарственная терапия**
 - Анти-тромболитики, кортикостероиды и анти-VEGF средства
 - Различные пути введения (введение в сосуд, субретинальное, интравитреальное)

Окклюзия ЦВС Радиальная нейротомия зрительного нерва

- Предложена как метод хирургического лечения окклюзии ЦВС в 2001 году

Окклюзия ЦВС

Радиальная нейротомия зрительного нерва (Обоснование механической декомпрессии)

- Естественное сужение ЦВС там, где она проходит через lamina cribosa
- Другие состояния, способствующие еще более значительному сужению или турбулентности кровотока, предрасполагают к формированию тромба

Окклюзия ЦВС

Радиальная нейротомия зрительного нерва

- Opremsak (*Retina*, 2001)
- Пилотное исследование - 11 пациентов
- Радиальный разрез с носовой стороны зрительного нерва для улучшения склерального выхода в решетчатой пластинке и устранения механической компрессии
- Стабилизация остроты зрения в 82% случаев
- В 73% улучшение остроты зрения в среднем на 5 строк

Радиальная нейротомия зрительного нерва

Концепция

- Для расслабления склерального кольца используется микровитреоретинальное (MVR) лезвие
- Может быть достигнута реперфузия ретинального сосудистого русла или, возможно, создается хориоретинальный анастомоз

Радиальная нейротомия зрительного нерва

Методика операции

- Витрэктомия с удалением задней гиалоидной мембраны
- Повысить ВГД
- Выполнить радиально направленный разрез по краю зрительного нерва

Радиальная нейротомия зрительного нерва

Результаты вмешательств

- Opremsak (*Retina*, 2006) сообщил о 117 пациентах
- Анатомическое разрешение окклюзии ЦВС в 95% случаев
- Улучшение остроты зрения в 71% случаев (в среднем на 2,5 строки по Снеллену)
- Осложнения включали неоваскуляризацию переднего сегмента в 6% случаев

Радиальная нейротомия зрительного нерва

Результаты вмешательств

- Opremsak (*Retina*, 2006) сообщил также о серии из 63 пациентов, которым была выполнена радиальная нейротомия зрительного нерва в сочетании с интравитреальным введением триамцинолона
- Были получены результаты, близкие к радиальной нейротомии зрительного нерва без дополнительных вмешательств, однако отмечена более высокая частота офтальмогипертензии и эндофтальмитов

Радиальная нейротомия зрительного нерва Дополнительные сообщения

- Sakaguchi (*Retina*, 2006) сообщил о 5 пациентах с геми-окклюзиями ЦВС
- Hasselback (*Graefe's Arch*, 2007) сообщил о 117 пациентах с улучшением остроты зрения в случаях, когда давность окклюзии была менее 90 дней

Радиальная нейротомия зрительного нерва Дополнительные сообщения

- Binder (*Graefes Arch*, 2007) сообщил о некотором улучшении остроты зрения у пациентов с неишемической окклюзией ЦВС (14 пациентов)
- D'Amico (*Arch Ophthalmol*, 2007) сообщил об отсутствии улучшения остроты зрения у пациентов старше 65 лет после выполнения прокола решетчатой пластинки (20 пациентов)

Радиальная нейротомия зрительного нерва Современное состояние вопроса

- В настоящее время используется значительно реже, особенно с учетом продолжающегося учащения использования анти-VEGF терапии

Окклюзия ЦВС Противовоспалительная терапия

- Green (*Trans Am Ophthalmol Soc*, 1981)
- Гистологическое исследование 29 глаз
- Клетки воспаления в области тромба в 48% случаев
- Эндофлебит (клетки внутри тромба) в 34% случаев
- Сроки от 11 недель до 5 лет

Интравитреальное введение кортикостероидов Возможные механизмы действия

- Неспецифическое уменьшение макулярного отека
- Уменьшение отека диска зрительного нерва, вызывающего компрессию зрительного нерва
- Уменьшение количества лимфоцитов вокруг сосуда и в его просвете способствует лизису и реканализации тромба

Интравитреальное введение кортикостероидов Клиническое течение

- Возможно значительное улучшение остроты зрения в течение недели после инъекции (как правило, более чем на 2 строки по Снеллену)
- Значительное уменьшение толщины сетчатки, по данным ОКТ
- Уменьшение отека диска зрительного нерва
- Уменьшение калибра и извитости вен
- Уменьшение интравитреальных геморрагий
- Повышение ВГД - часто, хотя обычно небольшое (25%)
- Эффект может быть преходящим и сохраняться в течение нескольких недель или месяцев

Окклюзия ЦВС **Интравитреальное введение** **кортикостероидов**

- □ 65-летний мужчина обратился с жалобами на значительное снижение зрения в течение двух недель и неишемической окклюзией ЦВС
- □ Острота зрения 20/200 и значительное утолщение сетчатки в макулярной зоне

Окклюзия ЦВС **Интравитреальное введение** **кортикостероидов**

- □ Произведена интравитреальная инъекция триамцинолона (400 мкг/0,1 мл)
- □ На следующий день выявлено выраженное улучшение остроты зрения

Окклюзия ЦВС **Интравитреальное введение** **триамцинолона**

- □ Ramezani (*Graefes Arch, 2006*) сообщил о 27 пациентах, которым был введен триамцинолон
- □ Было отмечено, что эффект в отношении остроты зрения был наибольшим при осмотрах через 1 и 2 месяца, в то время как эффект в отношении толщины сетчатки был наилучшим в срок 4 месяца после инъекции

Окклюзия ЦВС **Интравитреальное введение** **триамцинолона**

- □ Karacorlu (*Retina, 2007*) сообщил об использовании интравитреального введения триамцинолона у 10 пациентов с окклюзией ЦВС
- □ Эффективно для лечения серозной отслойки макулы
- □ У семи из 10 пациентов (70%) отмечено улучшение остроты зрения через 3 месяца

Окклюзия ЦВС **Имплантаты с постепенным** **высвобождением кортикостероидов**

- □ Клиническое исследование Posurdex (дексаметазон 350 мкг и 700 мкг)

Окклюзия ЦВС **Posurdex**

- □ Статистически значимое уменьшение толщины сетчатки в макулярной зоне по данным ОКТ через 90 дней
- □ Отсутствие статистически значимого различия в остроте зрения через 30, 60, 90 и 180 дней
- Может быть обусловлено целым рядом факторов
 - □ Малое количество наблюдений
 - □ Долгая средняя длительность окклюзии
 - □ Также является фактором риска недостаточного эффекта при интравитреальном введении триамцинолона

Окклюзия ЦВС Posurdex (Ozurdex)

- □ Офтальмогипертензия у 6% пациентов
 - □ Частота образования катаракты является значимой
- Использование в США разрешено FDA в июне 2009 года

Окклюзия ЦВС Анти-VEGF средства

- □ Множество сообщений, описывающих, как минимум, краткосрочный положительный эффект
- □ Spaide (*Retina*, 2006)
- □ Stahl (*Graefes Arch*, 2007)
- □ Ferrara (*Am J Ophthalmol*, 2007)
- □ Priglinger (*Retina*, 2007)
- □ Hsu (*Retina*, 2007)
- □ Kriechbaum (*Br J Ophthalmol*, 2007)
- □ Pournaras (*Klin Monatsbl Augen*, 2008)

Окклюзия ЦВС Бевацизумаб

- □ Hsu (*Retina*, 2007) сообщил о 30 глазах (29 пациентов) с неишемической окклюзией ЦВС, получавших инъекции бевацизумаба
- □ Только 4 месяца наблюдения, однако положительный эффект не удавалось сохранять без повторных инъекций

Окклюзия ЦВС Бевацизумаб

- □ Rensch (*Acta Ophthalmol*, 2009) сообщил о применении бевацизумаба у 25 пациентов с неишемической окклюзией ЦВС
- □ Лечение было начато непосредственно после наступления окклюзии, инъекции повторяли через 3 и 6 месяцев
- □ Результаты показали улучшение остроты зрения и уменьшение толщины сетчатки по ОКТ от 530 до 345 мкм

Окклюзия ЦВС Бевацизумаб

- □ Beutel (*Int Ophthalmol*, 2008) сообщил о 21 пациенте с неишемической окклюзией ЦВС, получавших лечение бевацизумабом
- □ В течение 12 месяцев пациентам было произведено в среднем по 3,7 инъекции
- □ Через 12 месяцев было выявлено снижение толщины сетчатки по ОКТ (от 780 до 325 мкм), однако заметных изменений остроты зрения не было

Окклюзии вен сетчатки Ранибизумаб

- □ Результаты проводимых при поддержке Genentech исследований CRUISE (окклюзии ЦВС) и BRAVO (окклюзии ветви ЦВС) будут опубликованы в конце июня 2010 г.
- В срок 6 месяцев в обоих исследованиях отмечено увеличение остроты зрения на 2-3 строки по Снеллену
- Ожидается, что ранибизумаб получит разрешение FDA для использования в лечении окклюзий ЦВС и ее ветвей

Окклюзии ретинальных вен Заключение (Фокальная лазеркоагуляция)

- □ Важно помнить, что течение заболевания при венозных окклюзиях может быть различным
- Наилучшие результаты по остроте зрения получают при сохраненной перфузии сетчатки
- Исследование по окклюзии ветви ЦВС (Branch Vein Occlusion Study, BVOS) доказало положительный эффект фокальной лазеркоагуляции в лечении макулярного отека, хотя подобный результат и не был получен при окклюзии ЦВС

Окклюзии ретинальных вен Заключение (Патофизиология)

- □ Задачи лечения в настоящее время несколько изменились, оно часто направлена на патофизиологические механизмы, лежащие в основе процесса окклюзии, а не на терапию осложнений
- □ Однако необходимы дальнейшие исследования для выявления истинного положительного эффекта существующих методов лечения (в особенности, анти-VEGF средств)

Окклюзии ретинальных вен Заключение (Кортикостероиды)

- □ Был показан положительный эффект интравитреального введения стероидов (Ozurdex)
- □ Продолжается исследование имплантатов с большей длительностью испускания препарата

Венозные окклюзии Заключение

- □ Бевацизумаб часто используется при лечении макулярного отека, возникающего вследствие окклюзии либо ветви ЦВС, либо ЦВС
- □ Результаты использования ранибизумаба как часть исследований CRUISE и BRAVO
- □ Результаты клинических исследований, проводимых Genentech, вскоре будут опубликованы в США