

Резюме

Кухтенко Г.П., Ляпунова О.О., Назарова О.С. *Валідація аналітичної методики кількісного визначення діючої речовини у складі крему «Стерокорт».*

Розроблено методику одночасного кількісного визначення метилпреднізолону ацепонату та консерванту Euxyl® PE 9010 у складі крему «Стерокорт» методом високоефективної рідинної хроматографії. Проведено валідацію аналітичної методики із використанням критеріїв прийнятності для допусків вмісту $\pm 10\%$.

Ключові слова: метилпреднізолону ацепонат, Euxyl® PE 9010, феноксіетанол, кількісне визначення, валідація методики.

Резюме

Кухтенко Г.П., Ляпунова А.А., Назарова Е.С. *Валідація аналітичної методики кількісного визначення діючої речовини в складі крему «Стерокорт».*

Разработана методика одновременного количественного определения метилпреднизолон ацетоната и консерванта Euxyl® PE 9010 в составе крема «Стерокорт» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Проведено валідацію аналітичної методики с использованием критериев приемлемости для допусков содержания $\pm 10\%$.

Ключевые слова: метилпреднизолон ацетонат, Euxyl® PE 9010, феноксизтанол, количественное определение, валідація методики.

Summary

Kukhtenko G.P., Lyapunova O.O., Nazarova E.S. *Validation of analytical method for the active substance quantification in the composition of "Sterocort" cream.*

A method has been developed for simultaneous quantification of methylprednisolone aceponate and preservative Euxyl® PE 9010 in the composition of "Sterocort" cream by high performance liquid chromatography method. Validation of the analytical method has been conducted using the eligibility criteria for content admissions $\pm 10\%$.

Key words: Methylprednisolone aceponat, Euxyl® PE 9010, phenoxyethanol, quantification, validation techniques.

Рецензент: д.фарм.н., проф. О.П. Гудзенко

УДК 617.753.2-07-08:615.3

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНТРАВІТРЕАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ РАНІБІЗУМАБУ ПРИ ХОРИОІДАЛЬНИХ НЕОВАСКУЛЯРНИХ МЕМБРАНАХ ВНАСЛІДОК МІОПІЇ ВИСОКОГО СТУПЕНЯ

Л.М. Литвинчук

Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня
«Центр мікрохірургії ока»

Вступ

Хоріоїдальні неоваскулярні мембрани (ХНМ) є одним з найгірших ускладнень при міопії високого ступеня у працездатного населення, що призводить до втрати центрального зору [1, 3]. Патогенез виникнення ХНМ до кінця нез'ясований, проте очевидно що прогресує збільшення очного яблука у передньо-задній осі та розтягнення внутрішньоочних оболонок з їх пошкодженням тісно пов'язані з розвитком атипичної неоваскуляризації [1, 2, 3]. При міопічній ХНМ було виявлено підвищення експресії факторів росту ендотелію судин (ФРЕС), що ймовірно пов'язано з пошкодженням мембрани Бруха та шару пігментного епітелію сітківки, та ростом ХНМ [3, 6]. Одним з найбільш ефективніших методів лікування на сьогоднішній день є інтравітреальне введення препаратів блокторів ФРЕС [1, 2, 3, 6]. Оскільки об'єм скловидного тіла та площа сітківки при міопії високого ступеня є більшими в порівнянні з еметропічними очима, постає питання зміни, а саме, збільшення, дозування препаратів для інтравітреального введення [6].

Мета: оцінити ефективність інтравітреального введення різних доз ранібізумабу при ХНМ внаслідок міопії високого ступеня.

Матеріали та методи дослідження

В дослідження було включено 15 пацієнтів з міопією високого ступеня з середнім сферичним еквівалентом -11.75 D (міопія -5.5 D - -18.0 D). Середній вік становив від 26 до 71 року (середній вік 35,5 років). Одинадцять жінок, четверо чоловіків. Пацієнти були проінформовані про наявні на сьогодні методики лікування та дали письмову згоду на проведення інтравітреальної ін'єкції ранібізумабу. Усім пацієнтам з лікувальною метою в умовах операційної за стандартною методикою

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

було проведено інтравітреальне введення ранібізумабу. В перед- та післяопераційному періодах пацієнтам проводилося повне офтальмологічне обстеження. Критеріями оцінки даних дослідження були: гострота зору вдалину з оптимальною корекцією, товщина фовеальної зони сітківки на сканах оптико-когерентної томографії сітківки (ОКТ) – Zeiss Meditec Cirrus, дані флюоресцентної ангіографії сітківки (ФАГ) – Topcon Fundus Camera, цифрова обробка даних ФАГ в графічному редакторі Adobe PhotoShop CS3 та дані автоматичної статичної периметрії центрального поля зору (30° - Glaucoma test) – Optopol PTS 1000. Показами до інтравітреального введення ранібізумабу були: раптове погіршення центрального зору, ефект протікання флюоресцеїну в зоні ХНМ в пізніх фазах ангіоргами, ознаки субфовеальної ХНМ та порушення цілісності пігментного епітелію сітківки сканах ОКТ, та наявність скотом в центральному полі зору при периметрії. Було сформовано дві групи. I-й групі (8 пацієнтів) було введено інтравітреально 0.5 мг (0.05 мл) ранібізумабу. У II-й групі (7 пацієнтів) було введено 1.0 мг (0.1 мл) ранібізумабу. Післяопераційне спостереження проводилося через 1, 3 та 6 місяців після ін'єкції. У всіх пацієнтів проводилося одноразове інтравітреальне введення препарату.

Отримані результати та їх обговорення

Передопераційна середня гострота зору вдалину з оптимальною корекцією у I-й групі становила 0.105 (від 0.01 до 0.2 за таблицею Шевальова), у II-й групі становила 0.1 (від 0.02 до 0.18 за таблицею Шевальова). Через 1 місяць після введення середня гострота зору у пацієнтів обох груп покращилася та становила: I-ша група - 0.24 (0.08-0.4), II-а група - 0.26 (від 0.07 до 0.45) за таблицею Шевальова. Через 3 та 6 місяців після ін'єкції середня гострота зору вдалину з оптимальною корекцією становила у I-й групі 0.21 та 0.22 відповідно, а у II-й групі - 0.22 та 0.2 відповідно. Середня товщина сітківки у фовеальній зоні перед ін'єкцією у I-й групі дорівнювала 283 μm , у II-й групі - 298 μm . Через 1 та 6 місяців вона становила: у I-й групі 257 μm та 249 μm відповідно, у II-й групі - 260 μm та 251 μm відповідно. При повторних ФАГ через 6 міс у всіх випадках спостерігалися регресія ХНМ - зменшення площі ХНМ та активності протікання фарбника у пізніх фазах. Зменшення площі ХНМ за даними цифрової обробки в графічному редакторі через 6 міс після введення препарату становило: у I-й групі - на 15%, у II-й групі - на 16.5%. За даними комп'ютерної статичної периметрії за програмою Glaucoma Test (30°) відзначалося підвищення чутливості сітківки до стимулів в зоні ХНМ та зменшення абсолютних центральних скотом у

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

площі. При порівнянні терапевтичної ефективності досліджуваних доз ранібізумабу не було виявлено статистично достовірної відмінності.

Впродовж дослідження на інтравітреальне введення ранібізумабу у пацієнтів не спостерігалось жодних виражених системних та місцевих побічних ефектів.

Висновки

1. Інтравітреальне введення ранібізумабу в лікуванні ХНМ внаслідок міопії високого ступеня призводить до покращення зору, зменшення неоваскулярної мембрани у розмірі та зменшення активності протікання флюоресцеїну при ангіографії впродовж 6 місяців.

2. Застосування досліджуваних доз ранібізумабу (0.5 мг та 1.0 мг) проявляє однаковий терапевтичний ефект, що може ставити під сумнів необхідність збільшення дози препаратів блокаторів ФРЕС при лікуванні ХНМ внаслідок міопії високого ступеня.

Література

1. Bennett M.D. Pegaptanib for myopic choroidal neovascularization in a young patient / M.D. Bennett, W. Yee // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 245 (6). – P. 903-905.
2. Choroidal neovascularization in pathologic myopia: intravitreal ranibizumab versus bevacizumab—a randomized controlled trial / M. Gharbiya, R. Giustolisi, F. Allievi [e.a.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 149 (3). – P. 458-464.
3. Intravitreal ranibizumab for the primary treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia / T.Y. Lai, W.M. Chan, D.T. Liu, D.S. Lam // *Retina.* – 2009. – Vol. 29 (6). – P. 750-756.
4. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pathological myopia: 12-month follow-up / L. Daniel, L. Arias, R. Alcubierre [e.a.] // *Ophthalmologica.* – 2011. – Vol. 226. – P. 103-109.
5. Spitzer M.S. Comparative antiproliferative and cytotoxic profile of bevacizumab (Avastin), pegaptanib (Macugen) and ranibizumab (Lucentis) on different ocular cells / M.S. Spitzer, E. Yoeruek, A. Sierra [e.a.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 245. – P. 1837-1842.
6. Kumaran N. Long-term remission of myopic choroidal neovascular membrane after treatment with ranibizumab: a case report / N. Kumaran, D.A. Sim, A. Tufail // *Journal of Medical Case Reports.* – 2009. – P. 1186.
7. Grisanti S. Bevacizumab: Off-label use in ophthalmology / S. Grisanti, F. Ziemssen // *Indian Journal of Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 55. – P. 217-220.
8. Histological findings of a surgically excised myopic choroidal neovascular membrane after photodynamic therapy, a case report / S.A.L. Ventura, A.C. Tiberti, D. D'Andrea, E. Balestrazzi // *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology.* – 2004. – Vol. 242, № 7. – P. 605-610.

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

9. *Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization* / J.P. Tong, W.M. Chan, D.T. Liu [e.a.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 141 (3). – P. 456-462.

10. *Faghihi H. Optical coherence tomographic findings in highly myopic eyes* / H. Faghihi, F. Hajizadeh, M. Riazi-Esfahani // *J. Ophthalmic. Vis. Res.* – 2010. – Vol. 5 (2). – P. 110-112.

11. *Montero J.A. Treatment of choroidal neovascularization in high myopia* / J.A. Montero, J.M. Ruiz-Moreno // *Current Drug Targets.* – Vol. 11, Issue 5. – P. 630-644.

12. *Nor-Masniwati S. Single intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization* / S. Nor-Masniwati, I. Shatriah, E. Zunaina // *Clinical Ophthalmology.* – 2011. – Vol. 5. – P. 1079-1082.

Резюме

Литвинчук Л.М. Ефективність інтравітреального застосування ранибізумабу при хоріоїдальних неоваскулярних мембранах внаслідок міопії високого ступеня.

Збільшення розмірів ока та дегенеративні зміни в хоріоїдеї та шарах сітківки при міопії високого ступеня призводять до росту хоріоїдальних неоваскулярних мембран (ХНМ) в макулярній ділянці та погіршення гостроти центрального зору. Інтравітреальне введення препаратів блокаторів фактору росту ендотелію судин є методом першого вибору в лікуванні неоваскуляризацій, проте залишається актуальним питання дозування препаратів. Ранибізумаб в дозі 0.5 мг та 1.0 мг було введено інтравітреально 8 та 7 пацієнтам відповідно з міопічною ХНМ. Через 6 місяців середня гострота зору з 0.1 підвищилася до 0.24, середня товщина фовеоли зменшилася з 283 мкм - 298 мкм до 257 мкм - 249 мкм. Площа ХНМ за даними флюоресцентної ангіографії на 15%-16.5%. За даними дослідження інтравітреальне введення ранибізумабу при міопічній ХНМ зменшує активність мембрани та покращує гостроту центрального зору впродовж 6 місяців. Порівняння терапевтичної ефективності досліджуваних доз ранибізумабу не виявило статистично достовірної відмінності.

Ключові слова: міопія високого ступеня, фактор росту ендотелію судин, ранибізумаб, хоріоїдальна неоваскулярна мембрана, інтравітреальне введення, флюоресцентна ангіографія.

Резюме

Литвинчук Л.М. Эффективность интравитреального введения ранибизумаба при хориоидальных неоваскулярных мембранах вследствие миопии высокой степени.

Увеличение размера глаза, дегенеративные изменения хориоидеи и слоев сетчатки при миопии высокой степени приводят к росту

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

неоваскулярних хориоїдальних мембран (ХНМ) в макулярній області і к ухудшенню остроти центрального зору. Інтравітреальне введення препаратів блокаторів фактору росту ендотелію судин є методом першого вибору в лікуванні неоваскуляризацій, однак залишається актуальним питання дозування препаратів. Ранибізумаб в дозі 0.5 мг та 1.0 мг було введено інтравітреально 8 і 7 пацієнтам відповідно з міопічною ХНМ. Через 6 місяців середня гострота зору з 0.1 підвищилася до 0.24, середня товщина фовеоли зменшилася з 283 мкм - 298 мкм до 257 мкм - 249 мкм. Площа ХНМ по даним флюоресцентної ангіографії зменшилася на 15%-16.5%. По даним дослідження інтравітреальне введення ранибізумаба при міопічній ХНМ знижує активність мембрани і покращує гостроту центрального зору. Порівняння терапевтичної ефективності досліджуваних доз ранибізумаба не виявило статистично достовірної відмінності.

Ключевые слова: миопия высокой степени, фактор роста эндотелия сосудов, ранибизумаб, хориоидальная неоваскулярная мембрана, интравитреальное введение, флюоресцентная ангиография.

Summary

Lytvynchuk L. *The efficacy of intravitreal ranibizumab in treatment of choroidal neovascularization due to high myopia.*

The enlargement of the eye and degenerative changes in choroid and retina due to high myopia lead to choroidal neovascularization (CNV) growth in macula and threaten visual acuity. Intravitreal injections of anti-VEGF drugs seem to be the treatment number one for myopic CNV. The question of dosages of anti-VEGF drugs remains on the stage. Ranibizumab was injected in dose of 0.5 mg and 1.0 mg into 8 and 7 eyes with CNV respectively. In 6 months the average best corrected visual acuity improved from 0.1 to 0.24, the average macular thickness decreased from 283 μm - 298 μm to 257 μm - 249 μm. The square of CNV on FA decreased on 15%-16.5%. Data obtained showed that intravitreal ranibizumab in treatment of myopic CNV decreases activity of membrane and improves visual acuity during first 6 months after the injection. There was no statistical difference in therapeutic action between two different dosages.

Key words: high myopia, vascular endothelial growth factor, ranibizumab, choroidal neovascularization, intravitreal injections, fluorescent angiography.

Рецензент: д.мед.н., проф. А.М. Петруня