

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ЭЙЛЕА®» В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПРИ «ВЛАЖНОЙ» ФОРМЕ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

В. С. Худайназарова¹, Г. М. Арсланов^{1,2}, Н. Ю. Даль¹, М. И. Красавина¹, Е. С. Онищенко¹,
А. Н. Панфилова¹, Н. В. Чистякова¹

¹Офтальмологический центр «Зрение», г. Санкт-Петербург, Россия

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия

AFLIBERCEPT “EYLEA®” FOR PATIENTS WITH NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION IN REAL-LIFE ROUTINE CLINICAL PRACTICE

V. S. Khudaynazarova¹, G. M. Arslanov^{1,2}, N. Yu. Dal¹, M. I. Krasavina¹, E. S. Onishchenko¹,
A. N. Panfilova¹, N. V. Chistyakova¹

¹Ophthalmological center “Vision”, Saint Petersburg, Russia

²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

Резюме

Цель: оценить анатомо-функциональные показатели лечения препаратом «Эйлеа®» у серии пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ результатов лечения серии случаев (6 глаз, 6 пациентов) с «влажной» возрастной макулярной дегенерацией. Средний возраст пациентов составил 81,8 года (79–88), критериями оценки служили максимальная скорректированная острота зрения, центральная толщина сетчатки, толщина центрального подполя и высота отслойки пигментного эпителия сетчатки по оптической когерентной томографии.

Результаты. После 6 инъекций показатели максимальной скорректированной остроты зрения ($0,44 \pm 0,17$) относительно исходных данных увеличились и имели статистически значимую разницу ($p = 0,042$, $p < 0,05$). Центральная толщина сетчатки после 6 инъекций уменьшилась до $243,4 \pm 33,1$ ($p = 0,043$, $p < 0,05$). Отслойка пигментного эпителия после 6 инъекций ($170,4 \pm 120,8$ мкр) оставалась стабильной ($p = 0,095$, $p > 0,05$).

Заключение. Улучшение и стабилизация анатомо-функциональных показателей при лечении препаратом «Эйлеа®» у пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации при правильной схеме дозирования позволяет приблизить реальную клиническую практику к показателям, которые соответствуют мировым стандартам в лечении этого заболевания (4 рис., библи.: 9 ист.).

Ключевые слова: афлиберцепт, возрастная макулярная дегенерация, оптическая когерентная томография, «Эйлеа®».

Статья поступила в редакцию 03.07.2018 г.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из ведущих причин потери зрения в развитых странах мира у лиц в возрасте 50 лет и старше. Пациенты с неоваскулярной, или «влажной», ВМД составляют около 10–15% всех пациентов с ВМД, и в отсутствие лечения это заболевание быстро приводит к снижению зрения и качества жизни. В структуре первичной инвалидности в Российской Федерации (РФ) больные с ВМД в тру-

Summary

Objective: to evaluate the anatomical and functional characteristics of “Eylea®” treatment in patients with «wet» age-related macular degeneration in real clinical practice.

Materials and methods. We was performed a retrospective analysis of the results of treatment of 6 eyes (6 patients) with “wet” age-related macular degeneration. The mean age was 81.8 years (79–88), evaluation criteria were the best corrected visual acuity, central thickness of the retina (central subfield thickness) and the height of the pigment epithelium detachment.

Results of the study. After 6 injections, best corrected visual acuity (0.44 ± 0.17) increased and had a statistically significant difference relative to baseline ($p = 0.042$, $p < 0.05$). Central subfield thickness after 6 injections decreased to 243.4 ± 33.1 ($p = 0.043$, $p < 0.05$). Pigment epithelium detachment after 6 injections (170.4 ± 120.8 microcres) remained stable ($p = 0.095$, $p > 0.05$).

Conclusion. Improvement and stabilization of anatomical and functional characteristics in the treatment with “Eylea®” in patients with a “wet” form of age-related macular degeneration with the correct dosing regimen allows real clinical practice to be brought closer to indicators that meet world standards in the treatment of this disease (4 figs, bibliography: 9 refs).

Key words: aflibercept, age-related macular degeneration, “Eylea®”, optical coherence tomography.

Article received 03.07.2018.

доспособном возрасте составляют 21%, в пенсионном — 32% [1].

С момента открытия эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) в качестве патогенетического звена «влажной» ВМД применение ингибиторов ангиогенеза (anti-VEGF) с 2006 г. стало основным методом в лечении этого заболевания [2]. Один из них, препарат-афлиберцепт («Эйлеа®»), впервые одобренный для клинического

применения в 2011 г., представляет собой рекомбинантный гуманизированный протеин и, в отличие от ранибизумаба и бевацизумаба, является «ловушкой для VEGF», так как блокирует рецепторы к VEGF на эндотелии сосудов. Кроме того, афлиберцепт связывает не только изомеры VEGF-A, но и VEGF-B, а также плацентарный фактор роста [3].

Безопасность и эффективность афлиберцепта у пациентов с «влажной» ВМД были оценены в двух крупных многоцентровых исследованиях VIEW 1 & 2 [4], при этом на сегодняшний день известно, что препарат не увеличивает риск системных неблагоприятных событий, а местные нежелательные явления аналогичны тем, что встречаются у других ингибиторов anti-VEGF [5].

Стоит отметить, что в реальных условиях в практике врача-ретинолога анатомо-функциональные результаты лечения «влажной» формы ВМД могут быть существенно ниже того уровня, который декларируется в высококачественных рандомизированных клинических исследованиях [6]. Отчасти это связано с тем, что пациенты не получают рекомендуемой схемы лечения в соответствии с протоколом исследований [7]. Таким образом, влияние индивидуального дозирования на долгосрочные анатомо-функциональные результаты в повседневной клинической практике остаются неясными, что и предопределило цель нашей работы.

ЦЕЛЬ

Оценить анатомо-функциональные показатели лечения препаратом «Эйлеа®» у серии пациентов с «влажной» формой ВМД в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен ретроспективный анализ результатов лечения однородной серии случаев (6 глаз, 6 пациентов) «влажной» ВМД в офтальмологическом центре «Зрение» (г. Санкт-Петербург) в 2017–2018 гг. Средний возраст пациентов составил 81,8 года (79–88). До начала лечения всем пациентам были выполнены визометрия, тонометрия, флуоресцентная ангиография (у всех пациентов была выявлена скрытая форма субретинальной неоваскуляризации) и оптическая когерентная томография (ОКТ).

Оценка результатов производилась до и после лечения, критериями оценки служили максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ), центральная толщина сетчатки (ЦТС), толщина центрального подполя, central subfield thickness) и высота отслойки пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), которые оценивали после последова-

тельных 3 и 6 интравитреальных инъекций. Схема лечения подразумевала введение трех ежемесячных инъекций («загрузочная доза»), далее инъекции продолжали в общепринятом для клинической практики режиме «Тreat And Extend» (лечение с удлинением интервалов между введениями доз препарата) на протяжении 6–12 мес (2 пациента получали инъекции на протяжении 12 мес). Сама процедура интравитреальной инъекции проводилась в соответствии с современными протоколами и с соблюдением норм асептики [8].

Статистическая обработка выполнялась с помощью лицензионных пакетов программ Microsoft Office Excel 2010 и IBM SPSS Statistics v. 22. Использовали описательную статистику — расчет средних значений и стандартных отклонений. Статистический анализ выраженности и значимости изменений между 2 выборками переменных ввиду их малой статистической мощности осуществляли с помощью непараметрического критерия ранговых сумм Уилкоксона (U-критерий Манна-Уитни).

До начала терапии исходное среднее значение МКОЗ составило $0,32 \pm 0,1$; ЦТС — $329 \pm 65,6$ мкр; высоты отслойки ПЭС — $288,2 \pm 214,3$ мкр.

РЕЗУЛЬТАТЫ

МКОЗ после 3 инъекций в среднем увеличилась до $0,39 \pm 0,13$, а ЦТС уменьшилась до $272 \pm 40,1$ мкр, отслойка пигментного эпителия уменьшилась до средних значений: $178,8 \pm 126,6$ мкр (рис. 1–2).

После 6 инъекций показатели МКОЗ ($0,44 \pm 0,17$) также увеличились (относительно исходных данных до лечения) и имели статистически значимую разницу ($p = 0,042$, $p < 0,05$). ЦТС после 6 инъекций уменьшилась до $243,4 \pm 33,1$ ($p = 0,043$, $p < 0,05$). Отслойка пигментного эпителия после 6 инъекций ($170,4 \pm 120,8$ мкр) имела тенденцию к снижению, но не имела значимых изменений по сравнению с исходными данными ($p = 0,095$, $p > 0,05$).

У 4 пациентов после 3 инъекций произошла полная резорбция субретинальной жидкости (СРЖ), после 6 инъекций наличие остаточной СРЖ было отмечено только у одного пациента (рис. 3–4).

Значимых побочных эффектов на фоне лечения не наблюдалось, у 2 пациентов было отмечено появление жалоб на слезотечение и ощущение инородного тела, которые были купированы назначением слезозаменителей низкой вязкости.

Помимо исходной остроты зрения и других важных морфологических предикторов (присутствие отслойки ПЭС, СРЖ и др.) исчерпывающее клиническое значение имеет правильный режим введения препарата, который отображен в протоколах базовых клинических исследований [9]. Большое количество неудовлетворительных результатов в реальной клинической практике связано именно

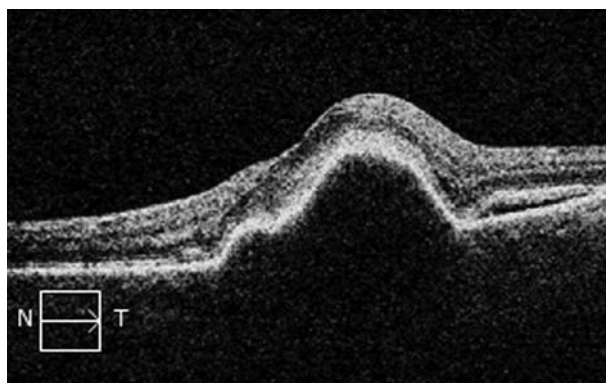


Рис. 1. ОКТ макулярной области пациента с «влажной» ВМД до начала лечения

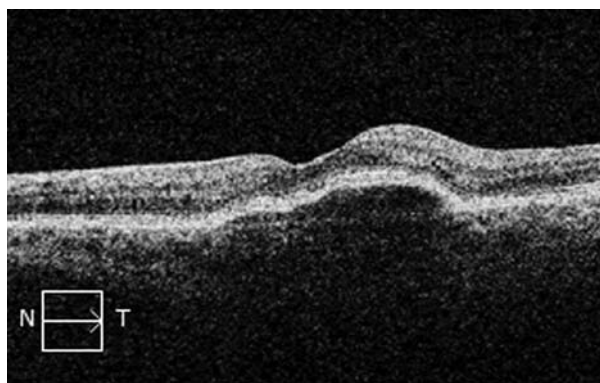


Рис. 2. ОКТ макулярной области того же пациента после 3 загрузочных инъекций препарата «Эйлеа»

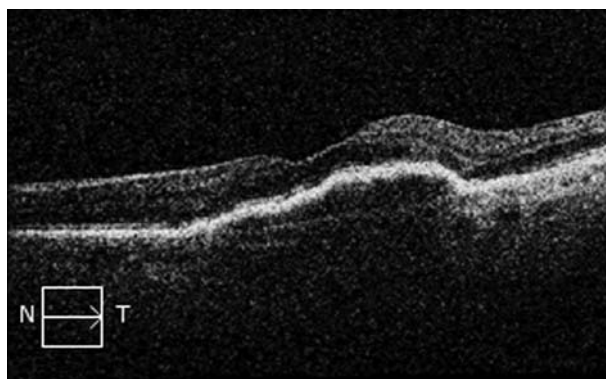


Рис. 3. ОКТ макулярной области того же пациента после 6 инъекций препарата «Эйлеа»

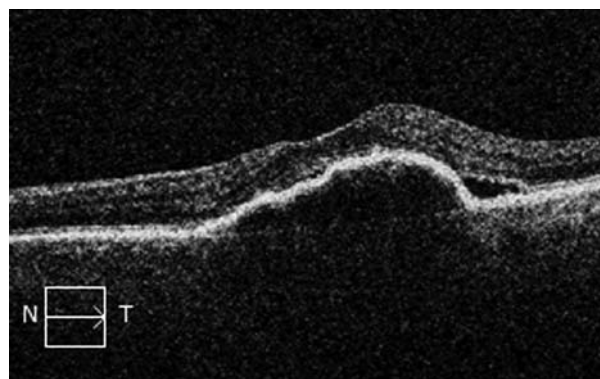


Рис. 4. ОКТ макулярной области того же пациента через 12 мес после начала лечения. Визуализируется участок субретинальной жидкости, который может означать рецидив активности скрытой субретинальной неоваскуляризации

с режимом введения (этот фактор обусловлен в том числе доступностью и ценой препарата). В целом же улучшение МКОЗ, стабилизация высоты отслойки ПЭС наравне с уменьшением ЦТС в течение первого года лечения у нашей серии пациентов говорит о том, что реальная клиническая практика в РФ при соблюдении рекомендуемой загрузочной дозы и режима «Treat and Extend» может отражать результаты протоколов исследований. Однако различия в результатах между реальной практикой и высококачественными клиническими испытаниями не являются неожиданными, так как они обозначают недостатки ввиду суженной популяции, подвергшейся лечению, сложной рандомизации и критериев исключения из исследований. Кроме того, используемые в реальной клинической практике

методы оценки МКОЗ (таблицы Сивцева–Головина и Снеллена) в большинстве случаев невозможно сопоставить с данными таблиц ETDRS, которые используются в клинических исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Улучшение и стабилизация анатомо-функциональных показателей лечения препаратом «Эйлеа®» при правильной схеме дозирования и с использованием режима «Treat and Extend» у пациентов с «влажной» формой ВМД позволяет приблизить реальную клиническую практику к показателям, которые соответствуют мировым стандартам в лечении этого заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Libman E. S. Disability due to eye diseases. In: Avetisov S. E., Egorov E. A., Moshetova L. K., Neroev V. V., Takhchidi Kh. P. Optalmology. National guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2008: 19–26. Russian (Либман Е. С. Инвалидность вследствие патологии органа зрения. В кн.: Аветисов С. Е., Егоров Е. А., Мошетова Л. К., Нероев В. В., Тахчиди Х. П. Офтальмология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 19–26).
2. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. Eur. Cytokine Netw. 2009; 20 (4): 158–63.
3. Boyko E. V., Sosnovskiy S. V., Berezin R. D., Koskin S. A., Yan A. V., Kulikov A. N., Mal'tsev D. A., Butikova O. V., Davydova V. V., Zhukova K. E. Antiangiogenic therapy in ophtalmology. Saint Petersburg: VMeda imeni S. M. Kirova; 2013. Russian (Бойко Э. В., Сосновский С. В., Березин Р. Д., Коскин С. А., Ян А. В., Куликов А. Н., Мальцев Д. А., Бутикова О. В., Давыдова В. В.,

- Жукова К. Е.) Антиангиогенная терапия в офтальмологии. СПб.: ВМедА имени С. М. Кирова; 2013).
4. Heier J. S., Brown D. M., Chong V., Korobelnik J. F., Kaiser P. K., Nguyen Q. D., Kirchhof B., Ho A., Ogura Y., Yancopoulos G. D., Stahl N., Vitti R., Berliner A. J., Soo Y., Anderesi M., Groetzbach G., Sommerauer B., Sandbrink R., Simader C., Schmidt-Erfurth U. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2012; 119: 2537–48.
 5. Thulliez M., Angoulvant D., Pisella P., Bejan-Angoulvant T. Overview of Systematic Reviews and Meta-analyses on Systemic Adverse Events Associated with Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Medication Use. *JAMA Ophthalmol*. 2018. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/2676023> (accessed 03.07.2018).
 6. Talks J. S., Lotery A. J., Ghanchi F., Sivaprasad S., Johnston R. L., Patel N., McKibbin M., Bailey C., Mahmood S. First-Year Visual

- Acuity Outcomes of Providing Aflibercept According to the VIEW Study Protocol for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2016; 123 (2): 337–43.
7. Lotery A., Griner R., Ferreira A., Milnes F., Dugel P. Real-World Visual Acuity Outcomes between Ranibizumab and Aflibercept in Treatment of Neovascular AMD in a Large US Data Set. *Eye*. 2017; 1697–706.
 8. Boyko E. V., Sosnovskiy S. V., Berezin R. D., Kacherovich P. A., Tavtilova D. A. Intravitreal injections: theory and practice. *Ophthalmologicheskiye vedomosti*. 2010; 3 (2): 28–35. Russian (Бойко Э. В., Сосновский С. В., Березин Р. Д., Качерович П. А., Тавтилова Д. А. Интравитреальные инъекции: теория и практика. *Офтальмологические ведомости*. 2010; 3 (2): 28–35).
 9. Ashraf M., Souka A. R. Aflibercept in age-related macular degeneration: evaluating its role as a primary therapeutic option. *Eye (Lond)*. 2017; 31 (11): 1523–36.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Худайназарова Владислава Станиславовна — врач-офтальмолог, офтальмологический центр «Зрение», 197046, Россия, г. Санкт-Петербург, Крестьянский пер., д. 5, конт. тел.: +7(911)7124045, e-mail: vlada03081988@mail.ru

Арсланов Глеб Маратович — врач-офтальмолог, офтальмологический центр «Зрение», 197046, Россия, г. Санкт-Петербург, Крестьянский пер., д. 5, младший научный сотрудник, научно-образовательный центр доказательной медицины «Кокрейн Россия», ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420008, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, e-mail: gleb@arslanow.ru

Даль Никита Юрьевич — канд. мед. наук, главный врач, офтальмологический центр «Зрение», 197046, Россия, г. Санкт-Петербург, Крестьянский пер., д. 5, e-mail: ndahl@yandex.ru

Красавина Мария Игоревна — врач-офтальмолог, директор по развитию, офтальмологический центр «Зрение», 197046, Россия, г. Санкт-Петербург, Крестьянский пер., д. 5, e-mail: mk702@yandex.ru

Онищенко Екатерина Сергеевна — канд. мед. наук, зам. главного врача, офтальмологический центр «Зрение», 197046, Россия, г. Санкт-Петербург, Крестьянский пер., д. 5, e-mail: katerinaon@mail.ru

Панфилова Анастасия Николаевна — врач-офтальмолог, офтальмологический центр «Зрение», 197046, Россия, г. Санкт-Петербург, Крестьянский пер., д. 5, e-mail: panfili4@mail.ru

Чистякова Наталья Викторовна — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, офтальмологический центр «Зрение», 197046, Россия, г. Санкт-Петербург, Крестьянский пер., д. 5, e-mail: nchistik@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Khudaynazarova Vladislava S. — M. D., Ophthalmologist, Ophthalmological center "Vision", 5, Krest'yanskiy alleyway, Saint Petersburg, Russia, 197046, cont. phone: +7(911)7124045, e-mail: vlada03081988@mail.ru

Arslanov Gleb M. — M. D., Ophthalmologist, Ophthalmological center "Vision", 5, Krest'yanskiy alleyway, Saint Petersburg, Russia, 197046, Junior Researcher, Research & Education Centre for EBM Cochrane Russia, Kazan (Volga region) Federal University, 18, Kremlevskaya str., Kazan, Republic of Tatarstan, Russia, 420008, e-mail: gleb@arslanow.ru

Dal' Nikita Yu. — M. D., Ph. D. (Medicine), the Head Doctor, Ophthalmological center "Vision", 5, Krest'yanskiy alleyway, Saint Petersburg, Russia, 197046, e-mail: ndahl@yandex.ru

Krasavina Maria I. — M. D., Ophthalmologist, Director of Development, Ophthalmological center "Vision", 5, Krest'yanskiy alleyway, Saint Petersburg, Russia, 197046, e-mail: mk702@yandex.ru

Onishchenko Ekaterina S. — M. D., Ph. D. (Medicine), the Chief Medical Officer, Ophthalmological center "Vision", 5, Krest'yanskiy alleyway, Saint Petersburg, Russia, 197046, e-mail: katerinaon@mail.ru

Panfilova Anastasiya N. — M. D., Ophthalmologist, Ophthalmological center "Vision", 5, Krest'yanskiy alleyway, Saint Petersburg, Russia, 197046, e-mail: panfili4@mail.ru

Chistiakova Natalia V. — M. D., Ph. D. (Medicine), Ophthalmologist, Ophthalmological center "Vision", 5, Krest'yanskiy alleyway, Saint Petersburg, Russia, 197046, e-mail: nchistik@mail.ru