



РЕЖИМЫ НАЗНАЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ

© Ю.С. Астахов, П.А. Нечипоренко

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Режимы назначения ингибиторов ангиогенеза при лечении пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией // Офтальмологические ведомости. – 2019. – Т. 12. – № 2. – С. 47–56. <https://doi.org/10.17816/OV12247-56>

Поступила: 11.03.2019

Одобрена: 08.04.2019

Принята: 16.05.2019

✧ Данный обзор литературы посвящён сравнению различных режимов назначения ингибиторов ангиогенеза при лечении пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. Описаны подходы к назначению повторных интравитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза, представлены результаты исследований эффективности различных препаратов, применявшихся в разных режимах дозирования, а также перечислены сильные и слабые стороны каждого из рассматриваемых режимов лечения.

✧ **Ключевые слова:** антиангиогенная терапия; ингибиторы ангиогенеза; неоваскулярная ВМД; режимы лечения; режимы дозирования; интравитреальные инъекции; фиксированный режим; режим «по необходимости»; режим «лечить и увеличивать интервал»; афлиберцепт; ранибизумаб.

DOSING REGIMENS OF ANGIOGENESIS INHIBITORS IN THE TREATMENT OF NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION PATIENTS

© Yu.S. Astakhov, P.A. Nechiporenko

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Astakhov YuS, Nechiporenko P.A. Dosing regimens of angiogenesis inhibitors in the treatment of neovascular age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology Journal*. 2019;12(2):47-56. <https://doi.org/10.17816/OV12247-56>

Received: 11.03.2019

Revised: 08.04.2019

Accepted: 16.05.2019

✧ The literature review compares the data on different dosing regimens of angiogenesis inhibitors in the treatment of neovascular age-related macular degeneration patients. Clinical approaches to the repeated intravitreal angiogenesis inhibitors dosing are described, the results of key clinical trials on the effectiveness of various drugs used in different dosing regimens are presented, positive and negative aspects of each of discussed treatment regimens are specified.

✧ **Keywords:** anti-VEGF therapy; angiogenesis inhibitors; neovascular AMD; treatment regimens; dosing regimens; intravitreal injections; fixed dosing; *pro re nata*; treat and extend; aflibercept; ranibizumab.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является основной причиной потери центрального зрения и инвалидности по зрению у пациентов старшего возраста в развитых странах. Согласно мировой статистике 8,7 % всех случаев слепоты (около 3 млн человек) вызваны ВМД [1]. «Влажная» (неоваскулярная) форма ВМД характеризуется повышенным риском быстрой и необратимой потери зрения. В основе этого заболевания лежит повышение проницаемости сосудистой стенки и развитие патологической неоваскуляризации под сетчаткой, что происходит в первую

очередь под воздействием сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF). Современные алгоритмы лечения «влажной» формы возрастной макулярной дегенерации подразумевают интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза.

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрировано два ингибитора ангиогенеза, применяющихся для терапии «влажной» формы ВМД. Ранибизумаб (Луцентис®) представляет собой Fab-фрагмент моноклонального антитела, связывающий все

изоформы VEGF-A. Афлиберцепт (Эйлеа®) — полностью человеческий гибридный белок, состоящий из внеклеточных доменов VEGF-рецептора 1-го типа и VEGF-рецептора 2-го типа, соединённых Fc-фрагментом IgG. Афлиберцепт был специально разработан для расширения и усиления антиангиогенной активности и, в отличие от других анти-VEGF-препаратов, блокирует не только все изоформы VEGF-A, но и PlGF (плацентарный фактор роста), также принимающий участие в развитии патологической неоваскуляризации [2].

Благодаря антиангиогенной терапии удаётся значительно улучшить анатомические и функциональные показатели пациентов с «влажной» формой ВМД. Ввиду хронического характера заболевания и необходимости длительного лечения, актуальным вопросом терапии пациентов с «влажной» формой ВМД остаётся подбор оптимального режима дозирования, который позволил бы снизить количество необходимых инъекций без потери терапевтического эффекта.

Ежемесячные инъекции анти-VEGF-препаратов дают в целом наилучший результат, но придержи-

ваться такого интенсивного режима лечения бывает трудно и пациентам, и перегруженным клиникам. В рутинной клинической практике можно найти множество доводов в пользу более редких инъекций: это и уменьшение общего количества инвазивных вмешательств, чреватых потенциальными осложнениями, и облегчение соблюдения режима инъекций для пациентов, которым нередко нелегко добраться до клиники (а часто и вовсе требуется помощь и сопровождение родственников), и уменьшение затрат на лечение и т. д. Ниже приведена имеющаяся на сегодняшний день доказательная база эффективности различных режимов введения анти-VEGF-препаратов пациентам с неоваскулярной ВМД.

Следует отметить, что, несмотря на различия всех рассматриваемых режимов, сторонники любого из них сходятся во мнении о необходимости выполнения по меньшей мере трёх ежемесячных загрузочных инъекций в начале терапии. Схематическое сравнение режимов инъекций на визитах в течение первого года лечения представлено на рис. 1.



Рис. 1. Режимы анти-VEGF-терапии: *a* — фиксированный режим подразумевает ежемесячные мониторинговые визиты, на каждом из которых производится инъекция; *b* — фиксированный режим с частотой инъекций один раз в 2 месяца. После проведения трёх ежемесячных загрузочных инъекций интервал между визитами, на которых выполняется инъекция, увеличивается до 2 месяцев; *c* — режим PRN (*pro re nata*) подразумевает проведение инъекций по необходимости. После завершения загрузочной фазы сохраняется ежемесячная частота мониторинговых визитов, на каждом из них принимается решение о выполнении инъекции; *d* — режим терапии Treat & Extend (T & E, «лечить и увеличивать») основан на индивидуальном подходе к активности заболевания. После загрузочной фазы интервалы между осмотрами, на каждом из которых производится инъекция, увеличиваются на определённый период, например 2 недели. После решения вопроса о максимально возможном интервале между инъекциями пациент продолжает терапию в этом режиме. Если у пациента наблюдается возврат активности заболевания, интервалы между инъекциями сокращают. На рисунке представлен вариант проведения инъекций с увеличением интервала между инъекциями

Fig. 1. Regimens of anti-VEGF therapy: *a* — the fixed regimen includes monthly monitoring visits, on each of which patient is being injected; *b* — fixed mode with a frequency of injections of 1 every 2 months. After 3 monthly loading injections, the interval between visits, on which the injection is made increases to 2 months; *c* — PRN (*Pro re Nata*) involves the injection of necessity. After the end of the loading phase, the frequency of monitoring visits continues on a monthly basis, with decision making about inject or not on each of them; *d* — Treat & Extend therapy regimen (T & E) is based on an individual approach to disease activity. After the loading phase, the intervals between exams, each of which is accompanied with injection, increase for a certain period, for example 2 weeks. After determining the maximum possible interval between injections, the patient continues therapy in this mode. If the patient shows a return of the disease activity, the intervals between injections should be shortened accordingly. The image reflects the treatment regimen scheme with the stepwise interval extension

ФИКСИРОВАННЫЙ РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ

Фиксированный режим (FiDo, fixed dosing) дозирования ингибиторов ангиогенеза подразумевает проведение инъекций препарата через фиксированный промежуток времени. В зависимости от интервала между инъекциями выделяют следующие варианты фиксированного режима: с проведением инъекций каждый месяц и с проведением инъекций каждые два месяца. Последний вариант подразумевает проведение загрузочных инъекций (у пациентов с ВМД — три инъекции с интервалом в 1 месяц) в начале терапии.

Первые убедительные доказательства эффективности фиксированного режима инъекций анти-VEGF-препаратов были получены в рандомизированных клинических исследованиях MARINA и ANCHOR, направленных на оценку показателей эффективности и безопасности препарата ранибизумаб в дозировках 0,5 и 0,3 мг при выполнении инъекций каждый месяц. Ежемесячные инъекции ранибизумаба обеспечивали значимо более выраженное улучшение функциональных и анатомических показателей по сравнению с теми, которые наблюдались в контрольной группе (имитация инъекций/фотодинамическая терапия с вертепорфином) [3, 4]. Несмотря на хорошие результаты такого лечения, фиксированный режим с проведением инъекций каждый месяц трудно соблюдать в условиях рутинной клинической практики вследствие серьезной нагрузки на пациента и на лечебное учреждение.

В последующем результаты многочисленных ретроспективных исследований показали, что в практической работе не удаётся достигать столь же хороших результатов, какие обеспечивал ранибизумаб в рамках проспективных клинических исследований (например, исследования AURA, LUMINOUS, COMPASS) [5–7]. В первую очередь эти неудачи связывают с несоблюдением фиксированного режима инъекций и в целом недостаточным количеством инъекций, которые получают пациенты в обычных жизненных обстоятельствах.

Попытки сократить количество инъекций были предприняты в исследовании PIER. В рамках данного исследования изучали эффективность и безопасность препарата ранибизумаб в дозировках 0,3 и 0,5 мг при проведении инъекций каждые 3 месяца после трёх ежемесячных загрузочных инъекций в сравнении с имитацией инъекций. В исследовании отмечено постепенное снижение зрения ниже исходного уровня к 12-

му месяцу терапии при переходе на ежеквартальное дозирование после выполнения загрузочных инъекций [8]. Сопоставимые результаты были получены в рамках исследования EXCITE, направленного на сравнение эффективности и безопасности ранибизумаба (0,3 и 0,5 мг), вводимого каждые 3 месяца, и ежемесячных инъекций ранибизумаба (0,3 мг). Данное исследование подтвердило меньшую эффективность при выполнении инъекций ранибизумаба каждые 3 месяца по сравнению с ежемесячным дозированием. Заметная разница между группами по изменению максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) была выявлена уже спустя 2 месяца после последней загрузочной инъекции [9].

Фиксированный режим с проведением инъекций афлиберцепта 2 мг каждые 2 месяца (после трёх ежемесячных инъекций) был изучен в рамках исследований VIEW1 и VIEW2. Было установлено, что эффективность афлиберцепта в режиме введения каждые 2 месяца сопоставима с ежемесячным введением ранибизумаба [10]. Кроме того, эффективность проведения инъекций афлиберцепта каждые 2 месяца (после трёх ежемесячных инъекций) была подтверждена результатами многочисленных исследований рутинной клинической практики (Talks et al., 2016; исследование в клинике Мурфилдс, 2017; PERSEUS, 2018; Epstein et al., 2016; Almuhtaseb et al., 2017) [11–15].

Основное преимущество фиксированного режима инъекций заключается в том, что их выполнение не зависит от изменения МКОЗ и анатомических показателей сетчатки и является легко планируемым. Кроме того, при соблюдении режима инъекций, предписанного инструкцией по использованию лекарственного средства, можно рассчитывать на достижение максимально возможных результатов.

К отрицательным моментам фиксированных режимов относят возможный риск недостаточного или избыточного лечения — в зависимости от интервала между инъекциями. Из недостатков фиксированного ежемесячного режима инъекций можно назвать также сложность его соблюдения в реальной практике (к фиксированному режиму инъекций с интервалом в два месяца это, очевидно, относится в меньшей степени).

РЕЖИМ С ПРОВЕДЕНИЕМ ИНЪЕКЦИЙ ПО НЕОБХОДИМОСТИ

С целью оптимизации ведения пациентов с неоваскулярной ВМД и уменьшения количества

необходимых инъекций анти-VEGF-препаратов были предприняты попытки персонализировать лечение в соответствии с индивидуальными потребностями пациентов. Режим PRN (от лат. *pro re nata*, по необходимости) подразумевает ежемесячный мониторинг состояния и выполнение инъекций в ответ на возобновление клинических проявлений заболевания вследствие активизации хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ). Результаты исследований, направленных на изучение эффективности применения анти-VEGF-препаратов в режиме PRN, имеют противоречивый характер. В целом отмечается тенденция к снижению прибавки МКОЗ после перехода на инъекции по необходимости.

В проспективном открытом одноцентровом несравнительном исследовании PRONTO оценивали эффективность препарата ранибизумаб 0,5 мг в режиме PRN после трёх ежемесячных инъекций. К концу первого года исследования острота зрения (ОЗ) повысилась в среднем на 9,3 буквы при выполнении 5,6 инъекции за год. Особенностью исследования стало то, что мониторинговые визиты проводили ежемесячно, а при определении критериев возобновления активности заболевания и показаний для повторных инъекций авторы ориентировались не только на визометрию, но и на показатели оптической когерентной томографии (ОКТ) и офтальмоскопии [16]. Возможно, полученные результаты объясняются именно тщательностью и регулярностью мониторинга состояния пациентов. Однако это одноцентровое исследование имело небольшой объём исследуемой выборки (было включено всего 40 пациентов).

В гораздо более крупном многоцентровом открытом несравнительном исследовании SUSTAIN, направленном на оценку показателей безопасности и эффективности препарата ранибизумаб, были достигнуты менее значительные результаты, несмотря на такие же частые мониторинговые визиты. В исследование было включено 513 пациентов. Пациентам было проведено три ежемесячные загрузочные инъекции препарата ранибизумаб 0,3 мг, после чего дальнейшие инъекции выполняли в режиме PRN. Часть пациентов была переведена на терапию ранибизумабом в дозировке 0,5 мг после регистрации препарата в Европе. Мониторинговые визиты осуществляли не реже одного раза в месяц. К концу первого года терапии ОЗ пациентов в среднем повысилась на +3,6 буквы по шкале ETDRS. Среднее количество инъекций за год составило 5,6. При этом

наиболее выраженное повышение зрения отмечалось спустя месяц после проведения фазы загрузочных инъекции — средняя прибавка ОЗ составила 5,8 буквы, после чего ОЗ в среднем снизилась на 2,2 буквы к 12-му месяцу. Кроме того, следует учесть, что в тех случаях, когда пациентам возобновляли анти-VEGF-терапию после выраженного снижения зрения, лечение не позволяло вернуться к уровню утраченных показателей. Таким образом, у пациентов со снижением зрения на 10 букв по шкале ETDRS после лечения зрение в среднем повысилось только на 5 букв [17].

Попытка наблюдать пациентов реже, чем ежемесячно, была предпринята в многоцентровом исследовании SAILOR, направленном на оценку показателей безопасности и эффективности препарата ранибизумаб при терапии пациентов с неоваскулярной ВМД. Протокол исследования предусматривал наблюдение за двумя когортами пациентов. В первой когорте пациенты были рандомизированы в соотношении 1 : 1 для получения инъекций ранибизумаба в дозировках 0,5 или 0,3 мг. Вначале проводили три ежемесячные загрузочные инъекции, а в дальнейшем инъекции возобновляли на основании заранее определённых критериев по данным ОКТ или показателю МКОЗ. Обязательные мониторинговые визиты происходили на 3, 6, 9, 12-м месяце исследования. Во второй когорте пациенты получали 0,5 мг ранибизумаба и возобновление инъекций происходило по решению лечащего врача. Обращают на себя внимание результаты пациентов из первой когорты, получавших терапию ранибизумабом 0,5 мг. В частности, было установлено, что у пациентов, ранее не проходивших лечения, спустя месяц после проведения фазы загрузочных инъекций МКОЗ в среднем повысилась на +7,0 буквы. Затем отмечалось постепенное снижение данного показателя до +2,3 буквы по шкале ETDRS к 12-му месяцу терапии. Схожие результаты оказались и в группе пациентов, ранее получавших терапию [18].

Интересно, что такая постепенная потеря достигнутой вначале прибавки ОЗ наблюдается не только в том случае, когда лечение в режиме PRN начинается сразу после загрузочной фазы, но и когда пациентов переводят на лечение «по необходимости» после предварительного длительного курса ежемесячных инъекций (исследование HORIZON [19]).

Как видно, даже при тщательном и регулярном наблюдении за состоянием сетчатки режим PRN

не может обеспечить таких же хороших результатов, как и регулярные инъекции, у большинства пациентов. Кроме того, необходимость ежемесячных мониторинговых визитов в клинику сводят на нет попытки снизить нагрузку как на пациента, так и на саму клинику.

Несостоятельность режима PRN в плане поддержания устойчивого повышения зрения также была подтверждена в условиях рутинной клинической практики. Так, P.S. Muether et al. (2013) провели проспективное исследование с целью на оценки эффективности применения ранибизумаба 0,5 мг в режиме PRN в условиях реальной клинической практики. В ходе данного исследования отмечалось повышение зрения пациентов в среднем на 5 букв к концу фазы загрузочных инъекций, после чего происходило постепенное снижение показателей МКОЗ ниже исходного уровня к 12-му месяцу терапии. Среднее изменение МКОЗ на 12-м месяце терапии составило $-0,66$ буквы. При этом среднее число инъекций, проведённых за год, составило 6,9. Авторы исследования связывают полученные результаты с задержкой по времени между выявлением показаний к возобновлению анти-VEGF-терапии и непосредственным выполнением инъекции, которая в условиях рутинной клинической практики не всегда может быть сделана немедленно. Средняя задержка выполнения инъекции при необходимости возобновления лечения составила 23,5 дня. Примечательно, что снижение ОЗ, вызванное задержкой между назначением и проведением анти-VEGF-терапии, было значимо более выраженным, чем её повышение во время последующего лечения. Так, за время этой задержки МКОЗ снижалась в среднем на $-2,16$ буквы, в то время как её повышение после возобновления терапии составляло $+0,34$ буквы [20].

Результаты исследований, целью которых было сравнение показателей эффективности анти-VEGF-терапии при проведении инъекций в фиксированном и PRN-режимах, демонстрируют преимущества фиксированного режима с точки зрения достижения более выраженного и устойчивого повышения МКОЗ. R. Morigi et al. (2017), в рамках проспективного интервенционного исследования анализировавшие результаты первого года терапии препаратом афлиберцепт при проведении инъекций каждые два месяца и в PRN-режиме после трёх ежемесячных инъекций, показали, что при проведении инъекций препарата афлиберцепт 2 мг в режиме PRN от-

мечалось менее выраженное повышение МКОЗ к 12-му месяцу терапии по сравнению с группой, в которой лечение осуществляли каждые 2 месяца после трёх ежемесячных загрузочных инъекций: $+3,4$ буквы против $+7,1$ буквы по шкале ETDRS соответственно. При этом среднее число инъекций за год составило 5,8 и 7,0 соответственно [21].

Сопоставимые результаты были получены в исследованиях рутинной практики. PERSEUS — проспективное наблюдательное когортное исследование, направленное на оценку показателей эффективности препарата афлиберцепт при терапии «влажной» формы ВМД в условиях реальной клинической практики в Германии. Период наблюдения составил 24 месяца, количество пациентов с неоваскулярной ВМД — 848 человек. При регулярном лечении афлиберцептом (регулярным считалось лечение при выполнении инъекции афлиберцепта один раз в месяц (с допустимой погрешностью от -1 до $+2$ недель) в течение первых трёх месяцев с последующим выполнением инъекций один раз в 2 месяца (допустим интервал от 6 до 12 недель)) МКОЗ в среднем повысилась на 6,1 буквы по шкале ETDRS. В то же время при нерегулярном проведении инъекций МКОЗ повысилась в среднем только на 1,5 буквы. Среднее число инъекций за один год составило 7,5 и 5,2 соответственно [13].

M. Eletheriadou et al. (2017) провели ретроспективное нерандомизированное интервенционное исследование серий клинических случаев пациентов с неоваскулярной ВМД, ранее не получавших лечения (94 глаза, 88 пациентов) с целью оценки эффективности применения афлиберцепта в условиях рутинной клинической практики в офтальмологической больнице Мурфилдс в Великобритании. К концу второго года терапии препаратом афлиберцепт согласно инструкции (на первом году терапии — каждые 2 месяца после трёх ежемесячных загрузочных инъекций, а на втором году — режим «лечить и увеличивать интервал») среднее повышение МКОЗ составило $+7,1$ буквы, что значительно выше показателя в группе, в которой пациенты получали лечение «по необходимости»: $+3,1$ буквы по шкале ETDRS. Среднее количество инъекций составило 13,5 и 8,7 за два года соответственно [12].

Основным преимуществом режима PRN, который стал первой попыткой реализовать персонализированный подход к терапии неоваскулярной ВМД, является возможность уменьшить необходимое количество инъекций. Однако для дости-

жения этой цели практически всегда приходится жертвовать эффективностью лечения: ни в одной из известных нам публикаций режим PRN не продемонстрировал преимуществ по средней прибавке ОЗ ни перед одним из ранее изученных режимов анти-VEGF-терапии.

К недостаткам режима PRN в первую очередь относится то, что очередная инъекция осуществляется только в ответ на уже произошедшее возобновление активности ХНВ, что может приводить к ухудшению функциональных результатов лечения и постепенной необратимой потере зрения за счет прогрессирования субретинального фиброза. Для того чтобы своевременно выявить признаки рецидива активности ХНВ, необходим ежемесячный мониторинг состояния пациента, что лишает режим PRN одной из его наиболее привлекательных сторон — возможности более редких визитов пациента в клинику. Кроме того, своевременность выполнения очередной инъекции в большой степени будет зависеть от того, какие критерии используются в клинике для оценки активности ХНВ, что в свою очередь зависит как от имеющегося диагностического оборудования, так и от субъективизма врача в оценке необходимости повторения инъекции.

Таким образом, можно заключить, что режим PRN не отвечает всем требованиям, предъявляемым к анти-VEGF-терапии. Однако потребность в реализации персонализированного подхода к терапии неоваскулярной ВМД в мире сохраняется. Целесообразность изысканий в этом направлении подтверждают два аспекта. Во-первых, наличие индивидуальных, но закономерных промежутков, после которых активность ХНВ возобновляется, что было показано I. Mantel et al. (2013) в проспективном исследовании закономерности и предсказуемости потребности в проведении интравитреальных инъекций ранибизумаба у пациентов с неоваскулярной ВМД [22]. А во-вторых, продолжительность подавления VEGF в глазу у больных неоваскулярной ВМД на фоне анти-VEGF-терапии варьирует у разных пациентов, но постоянна для каждого пациента, что было показано P. Muether et al. (2013) в проспективном нерандомизированном клиническом исследовании, направленном на оценку стабильности индивидуальной продолжительности внутриглазной супрессии VEGF у пациентов с неоваскулярной ВМД, получавших терапию ранибизумабом [23].

Ответом на эту потребность в персонализированном лечении неоваскулярной ВМД стала

разработка другого подхода к выполнению инъекций: режима Treat-and-Extend.

РЕЖИМ «ЛЕЧИТЬ И УВЕЛИЧИВАТЬ ИНТЕРВАЛ»

Режим «лечить и увеличивать интервал» (Treat-and-Extend, T&E) подразумевает проведение инъекций анти-VEGF-препаратов один раз в месяц до исчезновения признаков активности заболевания. Если признаки активности заболевания не выявляются (стабильные функциональные показатели, в первую очередь МКОЗ, отсутствие суб- и/или интравитреальной жидкости на ОКТ¹, новых кровоизлияний и др.), интервал между инъекциями последовательно увеличивают, как правило, на 2 недели, до достижения максимального интервала в 12 или 16 недель. В случае возобновления активности заболевания интервал между инъекциями сокращают. Важно отметить, что инъекции анти-VEGF-препарата выполняют на каждом запланированном визите пациента в клинику. Со стороны офтальмологов наблюдается всё возрастающий интерес к данному режиму лечения. Уже в 2015 г. более 60 % витреоретинальных специалистов в США признавали, что назначают инъекции анти-VEGF-препаратов в режиме «лечить и увеличивать интервал» [24].

Клинические исследования продемонстрировали, что применение анти-VEGF-препаратов в режиме «лечить и увеличивать интервал» позволяет значительно улучшить функциональные показатели пациентов с неоваскулярной ВМД при снижении необходимого количества инъекций. Многоцентровое рандомизированное исследование LUCAS, направленное на сравнение эффективности и безопасности препаратов бевацизумаб 1,25 мг и ранибизумаб 0,5 мг у пациентов с неоваскулярной ВМД в режиме T & E, включало 441 пациента. К концу первого года терапии препаратом ранибизумаб 0,5 мг средняя прибавка МКОЗ составила 8,2. При этом в среднем было проведено 8,0 инъекций. Обращает на себя внимание, что, несмотря на возможность увеличить интервал между инъекциями у ряда пациентов, около трети из них (32,9 %) всё ещё нуждались в ежемесячных инъекциях ранибизумаба [25]. Анализ результатов терапии на втором году показал сохранение достигнутых показателей. Среднее повышение МКОЗ составило +6,6 буквы в группе

¹ В настоящее время продолжается изучение вопроса о необходимости добиваться абсолютно «сухой» сетчатки.

терапии препаратом ранибизумаб. Количество необходимых инъекций за второй год также не изменилось и составило 8,0. В связи с чем суммарное количество инъекций за два года составило 16,0 [26].

Сходные результаты были получены в рандомизированном исследовании TREX-AMD, в котором сравнивали эффективность препарата ранибизумаб при проведении инъекций ежемесячно и в режиме T & E для лечения неоваскулярной ВМД. Среднее изменение МКОЗ к концу первого года составило +10,5 буквы при количестве необходимых инъекций 10,1. При этом 22 % пациентов требовалось проведение инъекций ранибизумаба каждый месяц [27].

Таким образом, несмотря на то, что режим «лечить и увеличивать интервал» даёт возможность несколько уменьшить количество необходимых инъекций ранибизумаба или бевацизумаба² и достичь при этом достаточно высоких функциональных показателей, многие пациенты продолжают нуждаться в ежемесячных инъекциях этих препаратов. Полученные результаты, возможно, обусловлены продолжительностью супрессии внутриглазного VEGF после инъекции ранибизумаба, которая в среднем составляет 36,4 дня для пациентов с неоваскулярной ВМД [20].

Применение препарата афлиберцепт в режиме «лечить и увеличивать интервал» изучали в открытом рандомизированном клиническом исследовании ALTAIR, направленном на оценку эффективности и безопасности препарата при различных подходах к режиму «лечить и увеличивать интервал». В исследование было включено 246 пациентов с неоваскулярной ВМД. Все пациенты получили три ежемесячные загрузочные инъекции и ещё одну инъекцию через 2 месяца. Затем пациенты были рандомизированы в две группы: в первой группе пациентам выполняли инъекции в режиме «лечить и увеличивать интервал» с изменением интервала между инъекциями на 2 недели, а во второй — с изменением интервала на 4 недели. К концу первого года терапии у пациентов в группе с изменением интервала на 2 недели ОЗ в среднем повысилась на +9,0 буквы, в то время как в группе с изменением интервала на 4 недели МКОЗ в среднем повысилась на +8,4 буквы. Среднее количество инъекций составило 7,2 и 6,9 соответственно.

Было также установлено, что 42,3 и 49,6 % пациентов в первой и второй группах соответственно достигли интервала между инъекциями 12 недель и более. При этом в группе с изменением интервала на 4 недели 40,7 % достигли интервала между инъекциями в 16 недель уже к концу первого года терапии [28, 29].

Кроме того, доступны результаты исследований применения афлиберцепта в режиме «лечить и увеличивать интервал» на втором году терапии. D. Epstein et al. (2016) провели ретроспективное исследование ОЗ вблизи и МКОЗ у пациентов с неоваскулярной ВМД, получавших инъекции афлиберцепта в режиме каждые 2 месяца (после трёх ежемесячных инъекций) на первом году с последующим переходом на режим «лечить и увеличивать интервал» начиная со второго года. К концу первого года терапии МКОЗ пациентов в среднем повысилась на 7,2 буквы при выполнении в среднем 7,7 инъекции. В течение следующих 6 месяцев терапии в режиме «лечить и увеличивать интервал» пациентам потребовалось в среднем 2,2 инъекции. При этом среднее повышение МКОЗ к 18-му месяцу составило +8,7 буквы [15].

Выше уже было упомянуто ретроспективное нерандомизированное интервенционное исследование серий клинических случаев пациентов с неоваскулярной ВМД, ранее не получавших лечения (94 глаза, 88 пациентов), направленное на оценку эффективности применения афлиберцепта в условиях рутинной клинической практики в офтальмологической больнице Мурфилдс в Великобритании [12]. К концу первого года лечения МКОЗ пациентов повысилась в среднем на 7,3 буквы при выполнении в среднем 8,0 инъекции. На следующий год терапии в режиме «лечить и увеличивать интервал» необходимое количество инъекций снизилось до 5,5. При этом среднее повышение МКОЗ к концу второго года терапии составило +7,1 буквы [12].

Все эти данные свидетельствуют, что использование препарата афлиберцепт в режиме «лечить и увеличивать интервал» позволяет существенно снизить количество необходимых инъекций в течение первого и второго годов лечения, не жертвуя при этом функциональными исходами терапии. Возможность увеличить интервалы между инъекциями без потери клинической эффективности может быть связана с особенностями строения молекулы афлиберцепта, а также длительным периодом супрессии внутриглазного VEGF, который отмечается после

² В Российской Федерации бевацизумаб для лечения неоваскулярной ВМД используется off-label (не по зарегистрированным показаниям).

Таблица 1 / Table 1

Сравнение различных режимов инъекций анти-VEGF-препаратов
The comparison of different dosing regimens of anti-VEGF drugs

Показатели сравнения	FiDo	PRN	T&E
Обеспечивает наилучшие функциональные результаты	+	–	+
Позволяет обойтись меньшим количеством инъекций	– ¹	+	+
Персонализированный подход к лечению пациента	–	+	+
Риск избыточного лечения	+	–	–
Риск недостаточного лечения	– ²	+	–
Проактивный подход к контролю заболевания	+	–	+
Необходимость частых тщательных осмотров пациента	–	+	–
Простота и удобство практического применения	–	+	+

Примечание. FiDo — fixed dosing, фиксированный ежемесячный режим; PRN — *pro re nata*, режим по необходимости; T & E — treat and extend, «лечить и увеличивать интервал». «+» — свойственно для данного режима; «–» — не свойственно данному режиму; красным выделены негативные характеристики, зелёным — положительные. ¹ за исключением режимов с проведением инъекций один раз в 2 и один раз в 3 месяца. ² при фиксированном режиме существует риск недостаточного лечения в том случае, если речь идёт о режимах с проведением инъекций один раз в 2 и один раз в 3 месяца.

инъекции данного препарата. Средняя продолжительность супрессии внутриглазного VEGF после инъекции афлиберцепта, по данным различных клинических исследований, составляет от 69 до 71 дня [30, 31].

Главным преимуществом режима «лечить и увеличивать интервал» является соблюдение принципа проактивного персонализированного лечения, который даёт возможность предупреждать рецидивы активности неоваскуляризации в соответствии с индивидуальными особенностями пациента, а также уменьшать количество необходимых инъекций без необходимости в дополнительном мониторинге состояния пациента между ними. Кроме того, значительно снижается вероятность как избыточного, так и недостаточного лечения.

Единственной сложностью, связанной с применением данного режима на практике, является переменный график лечения, требующий планирования. Однако это навряд ли можно считать недостатком, поскольку в отличие от режима PRN даты визитов известны заранее. Кроме того, пациенту психологически легче настроиться на инъекцию, когда он заранее знает, что она будет выполнена во время визита, и не воспринимает назначение инъекции как признак ухудшения собственного состояния (что нередко бывает при выполнении инъекций в режиме «по необходимости»). Обсуждаемые выше сильные и слабые стороны сравниваемых режимов инъекций сведены в табл. 1.

В заключение можно сказать, что режим «лечить и увеличивать интервал» является на сегодняшний день оптимальным компромис-

сом при выборе между наиболее эффективным режимом регулярных и обычно достаточно частых инъекций (который, как показала практика, у большинства пациентов не удаётся реализовать в реальных условиях, вне протоколов клинических испытаний) и довольно простым для использования в рутинной практике, но заведомо недостаточно эффективным режимом «по необходимости», при котором заболевание всегда на шаг опережает терапию (что ведёт к постепенному снижению зрительных функций). Развитие современных диагностических методов, таких как ангио-ОКТ, возможно, позволит в будущем подходить к планированию режима лечения более индивидуализированно — по крайней мере в ряде случаев с некоторыми подтипами неоваскулярной ВМД. Тем не менее уже сегодня с помощью режима анти-VEGF-терапии «лечить и увеличивать интервал» удаётся индивидуально подобрать такую кратность инъекций, чтобы обойтись их минимальным количеством и не потерять при этом в эффективности. Данные многочисленных исследований, представленные выше, убедительно демонстрируют на примере афлиберцепта возможности для реализации на практике всех преимуществ этого режима лечения.

Финансирование. Опубликовано при поддержке АО «БАЙЕР».

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Vision 2020. Global initiative for the elimination of avoidable blindness. Geneva: WHO; 2007.

2. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012;15(2):171-185. <https://doi.org/10.1007/s10456-011-9249-6>.
3. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-1431. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054481>.
4. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-1444. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062655>.
5. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(2):220-226. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305327>.
6. Wolf A, Kampik A. Efficacy of treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration in routine clinical care: data from the COMPASS health services research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(4):647-655. <https://doi.org/10.1007/s00417-013-2562-6>.
7. Mitchel P, Ziemssen F, Scheidow T, et al. Visual acuity outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab in real-life setting: Results from the final analysis of the LUMINOUS study. In: Proceedings of the 17th EURETINA Congress; 2017 Sep 9; Barcelona, Spain.
8. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):239-248. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.10.004>.
9. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011;118(5):831-839. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.09.004>.
10. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-2548. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.006>.
11. Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F, et al. First-Year Visual Acuity Outcomes of Providing Aflibercept According to the VIEW Study Protocol for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2016;123(2):337-343. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.09.039>.
12. Eleftheriadou M, Vazquez-Alfageme C, Citu CM, et al. Long-Term Outcomes of Aflibercept Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in a Clinical Setting. *Am J Ophthalmol*. 2017;174:160-168. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.09.038>.
13. Framme C, Eter N, Hamacher T, et al. Aflibercept for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice in Germany: Twelve-Month Outcomes of PERSEUS. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(6):539-549. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2017.09.017>.
14. Almuhtaseb H, Kanavati S, Rufai SR, Lotery AJ. One-year real-world outcomes in patients receiving fixed-dosing aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2017;31(6):878-883. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.6>.
15. Epstein D, Amren U. Near Vision Outcome in Patients with Age-Related Macular Degeneration Treated with Aflibercept. *Retina*. 2016;36(9):1773-7. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000978>.
16. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):43-58 e41. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.01.024>.
17. Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*. 2011;118(4):663-71. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.12.019>.
18. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, et al. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1731-1739. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.05.024>.
19. Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1175-83. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.12.016>.
20. Muether PS, Hoerster R, Hermann MM, et al. Long-term effects of ranibizumab treatment delay in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(2):453-8. <https://doi.org/10.1007/s00417-012-2038-0>.
21. Mori R, Tanaka K, Haruyama M, et al. Comparison of pro re nata versus Bimonthly Injection of Intravitreal Aflibercept for Typical Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2017;238(1-2):17-22. <https://doi.org/10.1159/000468950>.
22. Mantel I, Deli A, Iglesias K, Ambresin A. Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(3):697-704. <https://doi.org/10.1007/s00417-012-2090-9>.
23. Muether PS, Hermann MM, Droge K, et al. Long-term stability of vascular endothelial growth factor suppression time under ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(5):989-993 e982. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.06.020>.
24. 2015 Global Trends in Retina Survey. Ed. by K.A. Rezaei, T.W. Stone. Chicago: American Society of Retina Specialists; 2015.
25. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadottir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015;122(1):146-152. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.041>.
26. Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I, et al. Ranibizumab or Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to the Lucentis Compared to Avastin Study Treat-and-Extend Protocol: Two-Year Results. *Ophthalmology*. 2016;123(1):51-59. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.09.018>.
27. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, et al. Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related

- ted Macular Degeneration: TREX-AMD 1-Year Results. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2514-2522. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.08.009>.
28. Ohji M. Two different Treat and Extend dosing regimens of intravitreal aflibercept for wAMD in Japanese patients: 52 weeks results of the ALTAIR study. In: Proceedings of the 17th EURETINA Congress; 2017 Sep 9; Barcelona, Spain.
 29. Okada AA, Takahashi K. Use of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Dosing for Wet Age-Related Macular Degeneration: 52-Week ALTAIR Results. In: Proceedings of the American Academy of Ophthalmology (AAO) Congress; 2017 Nov 11-14; New Orleans, LA, USA.
 30. Fauser S, Schwabecker V, Muether PS. Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(3):532-536. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.05.025>.
 31. Fauser S, Muether PS. Clinical correlation to differences in ranibizumab and aflibercept vascular endothelial growth factor suppression times. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(11):1494-1498. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-308264>.

Сведения об авторах

Юрий Сергеевич Астахов — д-р мед. наук, профессор, кафедра офтальмологии с клиникой. ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Павел Андреевич Нечипоренко — канд. мед. наук, ассистент, кафедра офтальмологии с клиникой. ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: glaz@doctor.com.

Information about the authors

Yury S. Astakhov — MD, PhD, DMedSc, Professor, Department of Ophthalmology. I.P. Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russia. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Pavel A. Nechiporenko — MD, PhD, Assistant, Department of Ophthalmology. I.P. Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russia. E-mail: glaz@doctor.com.