



ПРИЧИНЫ ПРЕКРАЩЕНИЯ АНТИ-VEGF-ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕЛЕФОННОГО ОПРОСА ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МАКУЛЫ

© Е.В. Бобыкин, В.Я. Крохалев, Н.С. Береснева, Р.В. Буслаев, О.В. Морозова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург

Для цитирования: Бобыкин Е.В., Крохалев В.Я., Береснева Н.С., Буслаев Р.В., Морозова О.В. Причины прекращения анти-VEGF-терапии в условиях реальной клинической практики: результаты телефонного опроса пациентов с заболеваниями макулы // Офтальмологические ведомости. — 2020. — Т. 13. — № 4. — С. 73–82. <https://doi.org/10.17816/OV41716>

Поступила: 23.07.2020

Одобрена: 28.10.2020

Принята: 21.12.2020

✧ **Введение.** Анти-VEGF-терапию в настоящее время рассматривают как золотой стандарт лечения от многих заболеваний макулярной области, при этом результаты применения метода в реальной клинической практике зачастую уступают данным рандомизированных клинических исследований.

Материалы и методы. На основании ретроспективного анализа медицинской документации пациентов, получавших анти-VEGF терапию препаратами ранибизумаб и/или афлиберцепт по зарегистрированным показаниям и прекративших наблюдение в клинике, сформирована исследуемая группа ($n = 214$). Проведен телефонный опрос пациентов о причинах прекращения лечения со статистическим анализом полученных данных.

Результаты. Большинство пациентов (81,3 %) прекратили наблюдение в клинике в течение двух лет от начала терапии (медиана продолжительности лечения составила 7 [3; 18] месяцев). Пациенты со всеми рассмотренными нозологиями имели на фоне лечения прирост МКОЗ ($p < 0,000001$), что подтверждает высокую эффективность метода. По результатам телефонного опроса выявлены следующие категории респондентов: полное прекращение лечения — 120 (56,1 %) человек, смена клиники — 20 (9,3 %), смерть — 23 (10,7 %), статус не установлен — 51 (23,8 %). Наиболее частыми причинами прекращения лечения стали неудовлетворённость его результатами (59 случаев; 49,2 %), финансовое бремя (49; 40,8 %) и общие сопутствующие заболевания (24; 20,0 %).

Заключение. Изучение способов повышения уровня приверженности пациентов лечению является одним из приоритетных направлений развития анти-VEGF терапии.

✧ **Ключевые слова:** телефонный опрос пациентов; антиангиогенная терапия; возрастная макулярная дегенерация; диабетический макулярный отёк; макулярный отёк вследствие окклюзии вен сетчатки; миопическая хориоидальная неоваскуляризация; прекращение лечения; реальная клиническая практика.

REASONS FOR ANTI-VEGF TREATMENT DISCONTINUATION IN REAL CLINICAL PRACTICE: RESULTS OF A PHONE SURVEY OF PATIENTS WITH MACULAR DISEASES

© E.V. Bobykin, V.Ya. Krokhaliev, N.S. Beresneva, R.V. Buslaev, O.V. Morozova

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

For citation: Bobykin EV, Krokhaliev VYa, Beresneva NS, Buslaev RV, Morozova OV. Reasons for anti-VEGF treatment discontinuation in real clinical practice: results of a phone survey of patients with macular diseases. *Ophthalmology Journal*. 2020;13(4):73-82. <https://doi.org/10.17816/OV41716>

Received: 23.07.2020

Revised: 28.10.2020

Accepted: 21.12.2020

✧ **Background.** Anti-VEGF therapy is currently regarded as the “gold standard” for the treatment of many macular diseases, while the results of its application in real clinical practice are often inferior to those from randomized clinical trials.

Materials and methods. A study group was formed on the basis of a retrospective analysis of the medical data of patients who received anti-VEGF therapy with ranibizumab and/or aflibercept according to registered indications, and who discontinued their follow-up in the clinic ($n = 214$). A phone survey of patients concerning the reasons for loss to follow-up with a statistical analysis of the obtained data was carried out.

Results. The majority of patients (81.3%) discontinued observation in the clinic within two years from the start of therapy (the median duration of treatment was 7 (3; 18) months). Patients with all considered diseases had an increase in best corrected visual acuity during treatment ($p < 0.000001$), which confirms the high efficiency of the method. According to the results of the phone survey, the following categories of respondents were identified: complete cessation of treatment – 120 (56.1%) patients, change of clinic – 20 (9.3%), death – 23 (10.7%), status not established – 51 (23.8%). The most frequent reasons for stopping treatment were dissatisfaction with its results (59 cases; 49.2%), financial burden (49; 40.8%), and systemic comorbidities (24; 20.0%).

Conclusion. Searching approaches to increase patients' treatment adherence is one of the priorities for improving anti-VEGF therapy.

✦ **Keywords:** patients' phone survey; anti-VEGF therapy; age-related macular degeneration; diabetic macular edema; macular edema due to retinal vein occlusion; myopic choroidal neovascularization; loss to follow-up; real clinical practice.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что приверженность пациентов с хроническими заболеваниями долгосрочному лечению определяется сложным взаимодействием большого количества факторов, среди которых выделяют социально-экономические, связанные с системой здравоохранения, с характеристиками болезни и метода лечения, а также с особенностями пациента [1]. Не исключение и широко распространенная в современной офтальмологической практике антиангиогенная (анти-VEGF) терапия, направленная на подавление фактора роста эндотелия сосудов (англ., vascular endothelial growth factor, VEGF) с помощью лекарственных препаратов, введённых в полость глаза. Сегодня она рассматривается как золотой стандарт лечения от многих заболеваний макулярной области, среди которых такие распространённые и социальнозначимые, как неоваскулярная («влажная») возрастная макулярная дегенерация (вВМД), диабетический макулярный отёк (ДМО), макулярный отёк вследствие окклюзии вен сетчатки (МООВС) и миопическая хориоидальная неоваскуляризация (мХНВ). При этом результаты применения метода в реальной клинической практике зачастую существенно уступают данным рандомизированных клинических исследований [2–5].

Также установлено, что вне зависимости от применяемых схем анти-VEGF-терапии длительное регулярное наблюдение имеет решающее значение для получения, а затем и сохранения значительного улучшения зрения [6]. При этом частые визиты в лечебное учреждение представляют собой существенное бремя для пожилых людей [7]. К другим факторам, способствующим

несвоевременному прекращению наблюдения, относят большое расстояние от дома до больницы, неудовлетворённость результатами лечения, а также более пожилой возраст и низкую остроту зрения на момент начала лечения [8]. Несмотря на актуальность проблемы, данный аспект практически не изучен в отечественной специальной литературе.

Цель исследования: изучить причины, побуждавшие пациентов, получавших антиангиогенную терапию заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики, прекратить наблюдение в клинике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемая группа была сформирована на основании данных ретроспективного анализа медицинских карт пациентов, получавших антиангиогенную терапию в офтальмологической клинике Уральского государственного медицинского университета. Критерии включения в исследование:

- факт получения антиангиогенной терапии по зарегистрированным в Российской Федерации показаниям (вВМД, ДМО, МООВС и мХНВ);
- прекращение лечения в клинике в период с 1 января 2011 г. по 31 декабря 2019 г. (пациенты считались потерянными для последующего наблюдения при условии, если не явились на очередной назначенный осмотр, а также в течение двух месяцев после него).

Критериями исключения стали: отсутствие полной или достоверной информации о пациенте, а также случаи, когда антиангиогенная терапия была прекращена по решению лечащего врача.

Анти-VEGF-терапия включала интравитреальные введения ингибиторов ангиогенеза (ИВВИА) ранибизумаба и/или афлиберцепта, которые выполняли амбулаторно в условиях стерильной операционной с применением дозировок и режимов, предписанных инструкциями по медицинскому применению препаратов. Следует отметить, что некоторые пациенты допускали погрешности в лечении (в частности, по различным причинам пропускали ИВВИА и мониторинговые визиты), однако мы сочли возможным включить их в опрос, поскольку его основной целью было не исследование приверженности лечению. По этой же причине мы не анализировали такие известные аспекты, влияющие на комплаенс, как острота зрения парного глаза и функциональные результаты начальной стадии лечения [9].

Для каждого пациента были записаны демографические характеристики (возраст в начале лечения, пол), максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ, десятичная система) в начале лечения и при последнем посещении, количество ИВВИА за период наблюдения, рассчитаны динамика МКОЗ за время лечения и коэффициент интенсивности терапии (КИТ, отношение числа ИВВИА к продолжительности наблюдения, выраженной в месяцах).

Исследуемую группу составили 214 пациентов (из них женщин — 131; 61,2 %) в возрасте от 24 до 92 лет (медиана (*Me*) — 71, 25 и 75 % квартиль (Q_{25} ; Q_{75}) [61; 78] год). Нозологический состав был следующим: ВМД — 151 случай (70,6 % от общего количества), МООВС — 24 (11,2 %), мХНВ — 20 (9,3 %), ДМО — 19 (8,9 %). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Продолжительность наблюдения варьировала в пределах от 1 до 100 месяцев (медиана 7 [3; 18] мес.), в т. ч. менее 12 мес. — 133 (62,1 %) случая; 12–23 — 41 (19,2 %), 24–35 — 20 (9,3 %), 36–47 — 9 (4,2 %), 48–59 — 1 (0,5 %); 5 лет и более наблюдались 10 (4,7 %) пациентов. Медиана количества процедур ИВВИА составила 3 [2; 4], а средний прирост МКОЗ — 0,13 (от исходной 0,28 до итоговой 0,41; медиана — 0,1 [0; 0,25]).

Для установления причин прекращения наблюдения в клинике и определения фактического статуса последующего лечения был проведён телефонный опрос с использованием анкеты, предложенной Boulanger-Scemata E. и соавт. [8]. Исследователи звонили каждому пациенту один раз в неделю в течение трёх недель в феврале 2020 г. Пациентов, с которыми удалось связаться, просили ответить на вопрос:

Таблица 1 / Table 1

Характеристика исследуемой группы (пациенты, получавшие антиангиогенную терапию и прекратившие наблюдение в клинике)
Characteristics of the study group (patients who received anti-VEGF therapy in the clinic and were lost to follow-up)

Показатель	Всего (<i>n</i> = 214)	ВМД (<i>n</i> = 151)	ДМО (<i>n</i> = 19)	МООВС (<i>n</i> = 24)	мХНВ (<i>n</i> = 20)
Возраст, лет: <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}]	71 [61; 78]	75 [67; 80]	63 [54; 66]	55 [50,5; 68]	57,5 [41,5; 67,5]
Пол (мужской)	83 (38,8 %)	52 (34,4 %)	11 (57,9 %)	14 (58,3 %)	6 (30,0 %)
Пол (женский)	131 (61,2 %)	99 (65,6 %)	8 (42,1 %)	10 (41,7 %)	14 (70,0 %)
Продолжительность наблюдения, мес.: <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}]	7 [3; 18]	7 [4; 18]	2 [2; 14]	10 [3; 17]	9,5 [3; 33]
Количество интравитреальных введений ингибиторов ангиогенеза: <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}]	3 [2; 4]	3 [2; 5]	2 [1; 4]	3 [2; 3]	3,5 [1; 4,5]
Коэффициент интенсивности терапии: <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}]	0,43 [0,25; 0,75]	0,43 [0,26; 0,75]	0,6 [0,29; 1]	0,38 [0,17; 0,67]	0,26 [0,13; 0,69]
Исходная максимальная скорректированная острота зрения: <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}]	0,2 [0,1; 0,45]	0,2 [0,1; 0,45]	0,4 [0,3; 0,45]	0,38 [0,11; 0,5]	0,18 [0,08; 0,38]
Итоговая максимальная скорректированная острота зрения: <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}]	0,35 [0,15; 0,6]	0,3 [0,15; 0,5]	0,5 [0,1; 0,8]	0,65 [0,25; 0,95]	0,4 [0,2; 0,75]
Динамика максимальной скорректированной остроты зрения: <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}]	0,1 [0; 0,25]	0,05 [0; 0,2]	0,1 [0; 0,3]	0,38 [0,1; 0,55]	0,22 [0,08; 0,35]

Примечание. *n* — количество пациентов. ВМД — неоваскулярная («влажная») возрастная макулярная дегенерация; ДМО — диабетический макулярный отёк; МООВС — макулярный отёк вследствие окклюзии вен сетчатки; мХНВ — миопическая хориоидальная неоваскуляризация.

«Какая из следующих причин отказа от последующего наблюдения относится к Вам?», выбрав один или несколько из предложенных вариантов ответов: 1. Общие сопутствующие заболевания. 2. Социальная изоляция. 3. Финансовое бремя. 4. Бремя мониторинговых визитов. 5. Субъективная неудовлетворённость результатами лечения. 6. Плохая переносимость ИВВИА. 7. Большое расстояние от дома до больницы. Если дозвониться не удавалось, то статус наблюдения оценивался как неустановленный. Умершие пациенты были идентифицированы по данным медицинских карт или по сообщениям родственников. Исследование было проведено в соответствии с российским биоэтическим законодательством и Хельсинкской декларацией для исследований с участием людей.

Статистический анализ проводили с помощью лицензионной программы Statistica 13.3. Нами были использованы описательные статистики в виде медианы, а также 25 и 75 % квартилей (нижний и верхний квартиль), записанных в скобках. Например, для переменной «возраст» в исследуемой группе — 71 [61; 78]. Для рассматриваемых переменных гипотезу о нормальности проверяли с помощью критериев Шапиро — Уилка и хи-квадрат. При этом для всех переменных гипотеза о нормальности была отвергнута, поэтому для обработки данных применяли непараметрический критерий Краскелла — Уоллиса (сравнение трёх или более несвязанных выборок). Кроме того, использовали t -критерий Стьюдента для зависимых выборок и критерий Вилкоксона, а также метод сравнения двух качественных признаков в двух несвязанных выборках, выраженных в процентах (сравнение относительных частот в двух группах). Статистические гипотезы проверяли при уровне значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведён сравнительный анализ данных пациентов с различными нозологиями (табл. 1), для этой цели использовали критерий Краскелла — Уоллиса. Выявлен статистически значимо больший возраст пациентов с ВМД в сравнении с другими нозологиями ($p < 0,0001$). Не было установлено статистически значимого различия по продолжительности наблюдения ($p = 0,17$), количеству ИВВИА ($p = 0,058$), значениям КИТ ($p = 0,099$) и исходному показателю МКОЗ ($p = 0,26$). Выявлены статистически значимо большие итоговые значения МКОЗ у пациентов с МООВС по сравнению с ВМД ($p = 0,005$), другие пары статистически значимо не различались. Зафиксированы статистически значимо меньшие показатели динамики МКОЗ у пациентов с ВМД по сравнению с МООВС и мХНВ ($p < 0,0005$).

Дополнительно проведена оценка эффективности лечения по динамике остроты зрения. Для сравнения исходной и итоговой МКОЗ использовали t -критерий Стьюдента для зависимых выборок и критерий Вилкоксона. Установлено статистически значимое различие показателей на уровне значимости 0,05 как для всей исследуемой группы, так и для каждой нозологии, указывающее на увеличение МКОЗ за время лечения. Количественная оценка различий с применением модуля t и значения Z показала наилучшую динамику остроты зрения у пациентов с ВМД и мХНВ, и самый низкий прирост показателя при ДМО (табл. 2). В целом, положительную динамику МКОЗ нужно рассматривать как показатель высокой эффективности анти-VEGF-терапии, поскольку при неоваскулярных заболеваниях макулы (в частности, ВМД и мХНВ) даже сохранение исходных функций может быть расценено как

Таблица 2 / Table 2

Динамика максимальной корригированной остроты зрения на фоне лечения у пациентов с различными нозологиями
Dynamics of the best corrected visual acuity during treatment period in patients with various diseases

Нозология	Исходная максимальная корригированная острота зрения: $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	Итоговая максимальная корригированная острота зрения: $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	t -критерий Стьюдента для зависимых выборок		Критерий Вилкоксона	
			значение p	модуль t	значение p	значение Z
ВМД ($n = 151$)	0,2 [0,1; 0,45]	0,3 [0,15; 0,5]	0,00001	4,56	0,000001	4,84
ДМО ($n = 19$)	0,4 [0,3; 0,45]	0,5 [0,1; 0,8]	0,036277	2,26	0,032846	2,13
МООВС ($n = 24$)	0,38 [0,11; 0,5]	0,65 [0,25; 0,95]	0,000239	4,34	0,000777	3,36
мХНВ ($n = 20$)	0,18 [0,08; 0,38]	0,4 [0,2; 0,75]	0,000024	5,54	0,000327	3,59
Всего ($n = 214$)	0,2 [0,1; 0,45]	0,35 [0,15; 0,6]	<0,000001	7,39	<0,000001	7,24

Примечание. n — количество пациентов. ВМД — неоваскулярная («влажная») возрастная макулярная дегенерация; ДМО — диабетический макулярный отёк; МООВС — макулярный отёк вследствие окклюзии вен сетчатки; мХНВ — миопическая хориоидальная неоваскуляризация.

Таблица 3 / Table 3

Характеристика определённых по результатам телефонного опроса подгрупп пациентов, завершивших антиангиогенную терапию в клинике

Characteristics of determined by the results of a phone survey subgroups of patients who discontinued their anti-VEGF therapy at the clinic

Показатель	Исследуемая группа ($n = 214$)	Подгруппа 1 (прекратили наблюдение, $n = 120$)	Подгруппа 2 (сменили клинику, $n = 20$)	Подгруппа 3 (умерли, $n = 23$)	Подгруппа 4 (статус неизвестен, $n = 51$)
Возраст, лет: $Me [Q_{25}; \text{и } Q_{75}]$	71 [61; 78]	68 [58; 77]	70 [63,5; 73,5]	79 [67; 86]	75 [66; 80]
Пол:					
мужской	83 (38,8 %)	52 (43,3 %)	4 (20,0 %)	10 (43,5 %)	17 (33,3 %)
женский	131 (61,2 %)	68 (56,7 %)	16 (80,0 %)	13 (56,5 %)	34 (66,7 %)
Нозология:					
вВМД	151 (70,6 %)	83 (69,2 %)	14 (70,0 %)	18 (78,3 %)	36 (70,6 %)
ДМО	19 (8,9 %)	9 (7,5 %)	2 (10,0 %)	3 (13,0 %)	5 (9,8 %)
МООВС	24 (11,2 %)	16 (13,3 %)	1 (5,0 %)	2 (8,7 %)	5 (9,8 %)
мХНВ	20 (9,3 %)	12 (10,0 %)	3 (15,0 %)	—	5 (9,8 %)
Продолжительность наблюдения, мес.: $Me [Q_{25}; \text{и } Q_{75}]$	7 [3; 18]	7 [4; 17]	5,5 [3; 26,5]	10 [4; 20]	5 [3; 18]
Количество интравитреальных введений ингибиторов ангиогенеза: $Me [Q_{25}; \text{и } Q_{75}]$	3 [2; 4]	3 [2; 4]	3,5 [2; 6]	3 [2; 6]	3 [2; 4]
Коэффициент интенсивности терапии: $Me [Q_{25}; \text{и } Q_{75}]$	0,43 [0,25; 0,75]	0,42 [0,23; 0,67]	0,5 [0,24; 0,9]	0,38 [0,2; 0,6]	0,6 [0,29; 1]
Исходная максимальная скорректированная острота зрения: $Me [Q_{25}; \text{и } Q_{75}]$	0,2 [0,1; 0,45]	0,3 [0,1; 0,5]	0,25 [0,15; 0,45]	0,2 [0,09; 0,4]	0,15 [0,07; 0,4]
Итоговая максимальная скорректированная острота зрения: $Me [Q_{25}; \text{и } Q_{75}]$	0,35 [0,15; 0,6]	0,4 [0,2; 0,7]	0,5 [0,2; 0,6]	0,4 [0,08; 0,5]	0,2 [0,1; 0,5]
Динамика максимальной скорректированной остроты зрения: $Me [Q_{25}; \text{и } Q_{75}]$	0,1 [0; 0,25]	0,1 [0; 0,3]	0,18 [0; 0,3]	0,05 [0; 0,2]	0,05 [0; 0,2]

Примечание. n — количество пациентов; вВМД — неоваскулярная («влажная») возрастная макулярная дегенерация; ДМО — диабетический макулярный отёк; МООВС — макулярный отёк вследствие окклюзии вен сетчатки; мХНВ — миопическая хориоидальная неоваскуляризация.

приемлемый результат, исходя из прогноза естественного развития болезни.

По результатам опроса пациенты распределились следующим образом: прекратили регулярное наблюдение/лечение — 120 (56,1 % исследуемой группы), продолжают лечение в другой клинике — 20 (9,3 %), умерли — 23 (10,7 %), статус неизвестен — 51 (23,8 %). Для удобства анализа мы разделили пациентов на соответствующие подгруппы (табл. 3).

При сравнении подгрупп с помощью критерия Краскела — Уоллиса выявлено статистически значимое различие между подгруппами 1 и 3 по возрасту ($p = 0,0015$): умершие пациенты были существенно старше, чем те, кто прекратил лечение. Установлен и подтверждён статистически более высокий уровень исходной ($p = 0,029$) и итоговой ($p = 0,0046$) МКОЗ у пациентов, прекративших

лечение (подгруппа 1), по сравнению с теми, чей статус установить не удалось (подгруппа 4). Статистически значимого различия между подгруппами по другим переменным не выявлено.

Распределение причин прекращения наблюдения, соответствующее ответам пациентов подгруппы 1 ($n = 120$) на поставленный вопрос, представлено на диаграмме (см. рис., табл. 4). Почти половина из числа опрошенных, прекративших лечение, — 59 (49,2 %) — сообщили о неудовлетворенности результатами лечения, реже среди причин фигурировали финансовое бремя (49 ответов; 40,8 % пациентов), общие сопутствующие заболевания (24; 20,0 %), большое расстояние от дома до больницы (16; 13,3 %) и бремя периодических посещений (8; 6,7 %). Не смогли или отказались уточнить мотивы прекращения лечения 7 (5,8 %) опрошенных. Наиболее редкими

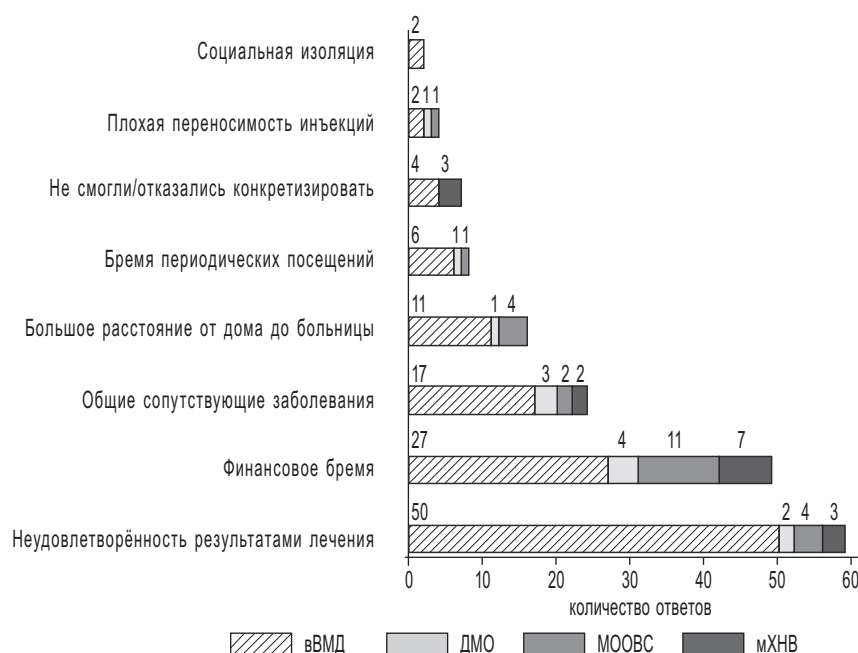
мотивами явились плохая переносимость лечения (4 ответа; 3,3 % пациентов) и социальная изоляция (2; 1,7 %). В то же время из представленной диаграммы видно, что такое ранжирование вариантов ответов актуально в первую очередь для пациентов с вВМД, которые преобладали в исследуемой группе. Для пациентов со всеми остальными нозологиями наиболее частой причиной прекращения анти-VEGF-терапии стало финансовое бремя (при этом неудовлетворённость результатами лечения во всех случаях заняла второе либо третье место), а для пациентов с МООВС большое расстояние от дома до больницы было более значимым, чем прогрессирование сопутствующих заболеваний.

Финансовое бремя явилось основной причиной прекращения анти-VEGF-терапии у пациентов более молодого возраста (менее 61 года), у респондентов с более высокой исходной и итоговой МКОЗ, а также наилучшей динамикой данного показателя. Прогрессирование общей сопутствующей патологии было наиболее значимым для пациентов с ДМО и возрастной группы старше 75 лет. Среди респондентов, находившихся под наблюдением более 2 лет, а также получивших более 7 ИВВИА, основные причины (неудовлетворённость результатами лечения, финансовое бремя и сопутствующие заболевания) были практически равнозначны. Большое расстояние от дома до больницы чаще фигури-

ровало среди ответов пациентов в возрасте до 61 года, а также у опрошенных, прекративших лечение через 12–23 мес. Мужчины чаще, чем женщины выбирали вариант «бремя периодических посещений».

Для оценки уровня достоверности различий нами была проведена статистическая обработка с использованием метода сравнения двух качественных признаков в двух несвязанных выборках. Анализ подтвердил наличие статистически значимого различия (на уровне значимости 0,05) по удельному весу пациентов с различными нозологиями, выбравшими некоторые варианты ответа на вопрос о причинах прекращения наблюдения. Так, пациенты с вВМД указывали на неудовлетворённость результатами лечения существенно чаще, чем субъекты с ДМО ($p = 0,029$), МООВС ($p = 0,0096$) и мХНВ ($p = 0,022$), а финансовое бремя было для больных МООВС более значимым фактором, чем для пациентов с вВМД ($p = 0,0063$).

При анализе зависимости ответов пациентов от других параметров (табл. 4) удалось установить следующее. Относительно молодые пациенты (маложе 61 года) значительно реже выражали неудовлетворённость результатами лечения, чем представители возрастной группы 61–75 лет ($p = 0,0125$). Субъекты в возрасте старше 75 лет реже испытывали финансовые трудности, но чаще указывали на прогрессирование сопутствующих заболеваний,



Причины прекращения лечения по данным телефонного опроса пациентов ($n = 120$). вВМД — неоваскулярная («влажная») возрастная макулярная дегенерация; ДМО — диабетический макулярный отёк; МООВС — макулярный отёк вследствие окклюзии вен сетчатки; мХНВ — мультиочечная хориоидальная неоваскуляризация

Reasons for discontinuation of treatment according to the phone survey of patients ($n = 120$)

Таблица 4 / Table 4

Причины прекращения антиангиогенной терапии по данным телефонного опроса пациентов ($n = 120$)Reasons for discontinuation of anti-VEGF therapy according to the phone survey of patients ($n = 120$)

Категория пациентов	Причина прекращения лечения							
	Неудовлетворённость результатами лечения ($n = 59$)	Финансовое бремя ($n = 49$)	Общие сопутствующие заболевания ($n = 24$)	Большое расстояние от дома до больницы ($n = 16$)	Бремя периодических посещений ($n = 8$)	Не смогли/отказались конкретизировать ($n = 7$)	Плохая переносимость инъекций ($n = 4$)	Социальная изоляция ($n = 2$)
Нозология								
вВМД ($n = 83$)	50 (60,2%) ^{1, 2, 3}	27 (32,5%) ⁴	17 (20,5 %)	11 (13,3 %)	6 (7,2 %)	4 (4,8 %)	2 (2,4 %)	2 (2,4 %)
ДМО ($n = 9$)	2 (22,2%) ¹	4 (44,4 %)	3 (33,3 %)	1 (11,1 %)	1 (11,1 %)	—	1 (11,1 %)	—
МООВС ($n = 16$)	4 (25,0%) ²	11 (68,8%) ⁴	2 (12,5 %)	4 (25,0 %)	1 (6,3 %)	—	1 (6,3 %)	—
мХНВ ($n = 12$)	3 (25,0%) ³	7 (58,3 %)	2 (16,7 %)	—	—	3 (25,0 %)	—	—
Пол								
Женщины ($n = 68$)	32 (47,1 %)	24 (35,3 %)	14 (20,6 %)	8 (11,8 %)	2 (2,9 %)	7 (10,3 %)	4 (5,9 %)	2 (2,9 %)
Мужчины ($n = 52$)	27 (51,9 %)	25 (48,1 %)	10 (19,2 %)	8 (15,4 %)	6 (11,5 %)	—	—	—
Возраст								
Менее 61 года ($n = 38$)	13 (34,2%) ⁵	20 (52,6%) ⁶	2 (5,3%) ⁸	8 (21,1 %)	3 (7,9 %)	3 (7,9 %)	1 (2,6 %)	—
От 61 до 75 лет ($n = 49$)	30 (61,2%) ⁵	24 (49,0%) ⁷	9 (18,4%) ⁹	4 (8,2 %)	3 (6,1 %)	—	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Старше 75 лет ($n = 33$)	16 (48,5 %)	5 (15,2%) ^{6, 7}	13 (39,4%) ^{8, 9}	4 (12,1 %)	2 (6,1 %)	4 (12,1 %)	2 (6,1 %)	1 (3,0 %)
Продолжительность наблюдения (месяцы)								
1–11 ($n = 72$)	36 (50,0 %)	30 (41,7 %)	13 (18,1 %)	10 (13,9 %)	5 (6,9 %)	5 (6,9 %)	2 (2,8 %)	1 (1,4 %)
12–23 ($n = 27$)	14 (51,9 %)	11 (40,7 %)	3 (11,1%) ¹⁰	5 (18,5 %)	3 (11,1 %)	1 (3,7 %)	2 (7,4 %)	—
24 и более ($n = 21$)	9 (42,9 %)	8 (38,1 %)	8 (38,1%) ¹⁰	1 (4,8 %)	—	1 (4,8 %)	—	1 (4,8 %)
Количество ИВВИА								
1–3 ($n = 77$)	40 (51,9 %)	31 (40,3 %)	15 (19,5 %)	10 (13,0 %)	5 (6,5 %)	4 (5,2 %)	3 (3,9 %)	1 (1,3 %)
4–6 ($n = 34$)	16 (47,1 %)	15 (44,1 %)	6 (17,6 %)	6 (17,6 %)	3 (8,8 %)	3 (8,8 %)	1 (2,9 %)	—
7 и более ($n = 9$)	3 (33,3 %)	3 (33,3 %)	3 (33,3 %)	—	—	—	—	1 (11,1 %)
Коэффициент интенсивности терапии								
Менее 0,3 ($n = 41$)	19 (46,3 %)	15 (36,6 %)	10 (24,4 %)	4 (9,8 %)	1 (2,4 %)	3 (7,3 %)	2 (4,9 %)	1 (2,4 %)
0,3–0,5 ($n = 34$)	15 (49,1 %)	11 (32,4 %)	5 (14,7 %)	4 (11,8 %)	4 (11,8 %)	3 (8,8 %)	2 (5,9 %)	1 (2,9 %)
Более 0,5 ($n = 45$)	25 (55,6 %)	23 (51,1 %)	9 (20,0 %)	8 (17,8 %)	3 (6,7 %)	1 (2,2 %)	—	—
Исходная МКОЗ (десятичная система)								
Менее 0,2 ($n = 42$)	26 (61,9%) ¹¹	16 (38,1 %)	10 (23,8 %)	4 (9,5 %)	4 (9,5 %)	2 (4,8 %)	1 (2,4 %)	1 (2,4 %)
0,2–0,4 ($n = 38$)	17 (44,7 %)	16 (42,1 %)	7 (18,4 %)	4 (10,5 %)	3 (7,9 %)	3 (7,9 %)	2 (5,3 %)	—
Более 0,4 ($n = 40$)	16 (40,0%) ¹¹	17 (42,5 %)	7 (17,5 %)	8 (20,0 %)	1 (2,5 %)	2 (5,0 %)	1 (2,5 %)	1 (2,5 %)
Итоговая МКОЗ (десятичная система)								
Менее 0,3 ($n = 36$)	22 (61,1 %)	13 (36,1 %)	5 (13,9 %)	4 (11,1 %)	3 (8,3 %)	3 (8,3 %)	—	2 (5,6 %)
0,3–0,5 ($n = 41$)	19 (46,3 %)	15 (36,3 %)	11 (26,8 %)	4 (9,8 %)	1 (2,4 %)	2 (4,9 %)	4 (9,8 %)	—
Более 0,5 ($n = 43$)	18 (41,9 %)	21 (48,8 %)	8 (18,6 %)	8 (18,6 %)	4 (9,3 %)	2 (4,7 %)	—	—
Динамика МКОЗ (десятичная система)								
Снижение >0,1 ($n = 12$)	7 (58,3 %)	4 (33,3 %)	2 (16,7 %)	1 (8,3 %)	—	—	1 (8,3 %)	1 (8,3 %)
±0,1 ($n = 51$)	29 (56,9 %)	18 (35,3 %)	10 (19,6 %)	9 (17,6 %)	3 (5,9 %)	2 (3,9 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Повышение >0,1 ($n = 57$)	23 (40,4 %)	27 (47,4 %)	12 (21,1 %)	6 (10,5 %)	5 (8,8 %)	5 (8,8 %)	2 (3,5 %)	—

Примечание. ^{1–11} Полу жирным выделены значения при $p < 0,05$. ИВВИА — интравитреальные введения ингибиторов ангиогенеза; вВМД — неоваскулярная («влажная») возрастная макулярная дегенерация; ДМО — диабетический макулярный отёк; МООВС — макулярный отёк вследствие окклюзии вен сетчатки; мХНВ — миопическая хориоидальная неоваскуляризация; МКОЗ — максимальная корригированная острота зрения.

чем пациенты возрастных групп моложе 61 года ($p = 0,0017$ и $p = 0,001$ соответственно) и от 61 до 75 лет ($p = 0,035$ и $p = 0,004$). Респонденты, находившиеся под наблюдением 2 года и более, значительно чаще ссылались на прогрессирование сопутствующих заболеваний, чем пациенты, прекратившие лечение через 12–23 мес. ($p = 0,027$). Пациенты с высоким уровнем исходной МКОЗ (более 0,4) существенно реже отмечали неудовлетворенность результатами лечения, чем те, чья исходная МКОЗ не превышала 0,2 ($p = 0,047$). В то же время статистически значимых различий, отражающих зависимость ответов респондентов от пола, количества полученных ИВВИА, КИТ, а также итоговой МКОЗ и динамики этого показателя за время лечения, выявить не удалось. Таким образом, основными переменными, оказавшими влияние на результаты анкетирования, стали нозология и возраст пациентов.

Пациенты подгруппы 2, продолжающие антиангиогенную терапию, но сменившие клинику, среди причин указали: финансовые мотивы (17 из 20 опрошенных; 85,0 %), неудовлетворённость результатами лечения (5; 25,0 %) и большое расстояние от дома до больницы (1; 5,0 %).

Мы соотнесли полученные данные с результатами опроса 115 пациентов с ВМД (средний возраст $78,3 \pm 7,4$ года), опубликованного французскими авторами в 2015 г. [8]. В том исследовании средняя продолжительность наблюдения составила 1,6 года при среднем количестве интравитреальных инъекций ранибизумаба 5,4 и незначительной отрицательной динамике МКОЗ ($-1,3$ буквы по шкале ETDRS). Выявлены существенные различия в соотношениях подгрупп пациентов (использовали метод сравнения двух качественных признаков в двух несвязанных выборках с помощью программы Statistica 13.3). Французским исследователям удалось установить статус 72 (62,6 %) субъектов, которые распределились таким образом: сменили клинику 40 (34,8 %), прекратили лечение 20 (17,4 %), умерли 12 (10,4 %). Мы смогли связаться со значительно большей — 76,2 % ($p = 0,0092$) — долей пациентов, среди которых преобладали прекратившие анти-VEGF-терапию (120; 56,1 %; $p < 0,0001$), существенно реже отмечены случаи смены клиники (20; 9,3 %; $p < 0,0001$); удельный вес умерших пациентов был практически идентичен — 10,7 % ($p = 0,93$).

Во Франции среди причин полного прекращения лечения ($n = 20$) также преобладала субъективная неудовлетворённость результатами терапии (50 %), однако финансовое бремя (20 %) респонденты называли значительно реже, чем большое расстояние от дома до больницы (45 %). Мотивами для прекращения наблюдения в клинике, проводившей опрос ($n = 58$, включая пациентов, сменивших клинику), стали большое расстояние от дома до больницы (51,7 %), неудовлетворенность результатами лечения (34,5 %) и бремя периодического наблюдения (24,1 %). Таким образом, неудовлетворённость результатами анти-VEGF-терапии явилась наиболее частой причиной прекращения лечения в обоих исследованиях, однако в остальном мотивы пациентов существенно отличались. Различия, вероятно, связаны с несоответствием дизайна исследований (в частности, нозологического состава исследуемых групп), а также особенностями национальных систем здравоохранения и социального обеспечения.

По нашему мнению, «неудовлетворённость результатами лечения» — это субъективная оценка ситуации пациентами, которая далеко не всегда обусловлена низкой эффективностью терапии. Поскольку пациенты со всеми нозологиями имели прирост МКОЗ (что с позиции врача рассматривается как безусловный успех лечения), то скорее следует говорить о том, что многие из них не достигали определённого качественного уровня (например, остроты зрения, позволяющей читать). Этот нюанс подтверждает важность раннего выявления показаний и начала анти-VEGF-терапии.

В целом, результаты нашей работы подтверждают, что, несмотря на высокую эффективность антиангиогенной терапии заболеваний макулы, преждевременное прекращение пациентами лечения представляет актуальную проблему. Это подчеркивает важность следования таким известным принципам повышения эффективности анти-VEGF-терапии, как максимально раннее начало лечения и выбор наиболее эффективных препаратов и терапевтических режимов. Кроме того, наши данные указывают на важность проведения организационных мероприятий, направленных на повышение доступности специализированной помощи, а также могут быть полезными для практикующих офтальмологов в плане выбора рациональной тактики ведения пациентов (индивидуализация лечения).

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов исследуемой группы ($n = 214$) большинство прекратили наблюдение в клинике в течение первого (133; 62,1 %) и второго (41; 19,2 %) года от момента начала антиангиогенной терапии. Медиана продолжительности лечения составила 7 [3; 18] месяцев.

2. Пациенты со всеми рассмотренными нозологиями — ВМД, ДМО, МООВС и мХНВ — имели на фоне лечения прирост МКОЗ ($p < 0,000001$). У пациентов МООВС и мХНВ динамика МКОЗ была статистически значимо большей, чем у больных с ВМД ($p < 0,0005$) при сходных показателях исходной МКОЗ, продолжительности наблюдения и количества полученных ИВВИА.

3. В ходе телефонного опроса выявлены следующие категории респондентов, прекративших анти-VEGF-терапию в клинике: полное прекращение лечения — 120 (56,1 %), смена клиники — 20 (9,3 %), смерть — 23 (10,7 %). Не удалось установить статус 51 (23,8 %) человека.

4. Наиболее частыми причинами прекращения антиангиогенной терапии ($n = 120$) стали неудовлетворенность результатами лечения (59 случаев; 49,2 %), финансовое бремя (49; 40,8 %) и общие сопутствующие заболевания (24; 20,0 %).

5. Мотивами, побудившими пациентов ($n = 20$) сменить клинику, стали: финансовое бремя (17 случаев; 85,0 %), неудовлетворённость результатами лечения (5; 25,0 %) и большое расстояние от дома до больницы (1; 5,0 %).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Отсутствует.

Участие авторов: Е.В. Бобыкин — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; В.Я. Крохалев — статистическая обработка, редактирование; Н.С. Береснева — сбор и обработка материала; Р.В. Буслаев — сбор и обработка материала; О.В. Морозова — сбор и обработка материала, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. [edited by Eduardo Sabaté]. WHO; 2003. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>.
2. Mehta H, Tufail A, Daien V, et al. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Prog Retin Eye Res*. 2018;65:127-146. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.12.002>.
3. 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. *British Ophthalmol*. 2015;99(2):220-226. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305327>.
4. Нероев В.В., Зайцева О.В., Михайлова Л.А. Заболеваемость диабетической ретинопатией в Российской Федерации по данным Федеральной статистики // Российский офтальмологический журнал. — 2018. — Т. 11. — № 2. — С. 5–9. [Neroev VV, Zaytseva OV, Mikhailova LA. Incidence of diabetic retinopathy in the Russian Federation according to Federal statistics. *Russian ophthalmological journal*. 2018;11(2):5-9. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-2-5-9>.
5. Коротких С.А., Бобыкин Е.В., Назарова Н.С., и др. Антиангиогенная терапия неоваскулярных заболеваний макулярной области (отдаленные результаты) // Вестник офтальмологии. — 2016. — Т. 132. — № 1. — С. 76–84. [Korotkikh SA, Bobykin EV, Nazarova NS, et al. Long-term outcomes of anti-angiogenic therapy for macular neovascular disorders. *Russian annals of ophthalmology*. 2016;132(1):76-84. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132176-84>.
6. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(3):409-413. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.04.001>.
7. Oishi A, Mandai M, Nishida A, et al. Remission and dropout rate of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21(6):777-782. <https://doi.org/10.5301/EJO.2011.7430>.
8. Boulanger-Scemama E, Querques G, About F, et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: a five year study of adherence to follow-up in a real-life setting. *J Fr Ophthalmol*. 2015;38(7):620-627. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2014.11.015>.
9. Бобыкин Е.В. Влияние уровня комплаенса на эффективность антиангиогенной терапии неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации // Вестник офтальмологии. — 2014. — Т. 130. — № 4. — С. 88–96. [Bobykin EV. The influence of patient compliance with antiangiogenic therapy on its efficacy for neovascular age-related macular degeneration. *Russian annals of ophthalmology*. 2014;130(4):88-96. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Евгений Валерьевич Бобыкин — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии. ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург. E-mail: oculist.ev@gmail.com

Information about the authors

Eugenii V. Bobykin — MD, PhD, Professor Associate, Assistant Professor of the Department of Ophthalmology. Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia. E-mail: oculist.ev@gmail.com

Сведения об авторах

Вадим Яковлевич Крохалев — канд. геол.-минерал. наук, доцент, доцент кафедры медицинской физики, информатики и математики. ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург. E-mail: vkrokhalev@yandex.ru

Надежда Сергеевна Береснева — клинический ординатор кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург. E-mail: nadbere@mail.ru

Руслан Вячеславович Буслаев — врач-офтальмолог, соискатель кафедры офтальмологии. ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург. E-mail: r.buslaev@bk.ru

Ольга Викторовна Морозова — врач-офтальмолог, соискатель кафедры офтальмологии. ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург. E-mail: s.rafiyas@gmail.com

Information about the authors

Vadim Ya. Krokhaliev — MD, PhD, associate professor, chair of medical physics, informatics and mathematics. Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia. E-mail: vkrokhalev@yandex.ru

Nadezhda S. Beresneva — clinical resident, department of ophthalmology Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia. E-mail: nadbere@mail.ru

Ruslan V. Buslaev — ophthalmologist, postgraduate, department of ophthalmology Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia. E-mail: r.buslaev@bk.ru

Olga V. Morozova — Ophthalmologist, Applicant of the Department of Ophthalmology. Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia. E-mail: s.rafiyas@gmail.com