



## РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЛУЦЕНТИСА В ОБЫЧНОЙ ПРАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ВЛАЖНОЙ ФОРМОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

© И. А. Лоскутов

Центр микрохирургии глаза Дорожной больницы им. Н. А. Семашко, Москва

✧ Было показано, что ранибизумаб приводит к быстрому улучшению зрения, которое может наблюдаться уже через неделю после первой инъекции и приводить к улучшению качества жизни, оценённого с помощью опросника VFQ-25. Толщина сетчатки на фоне лечения прогрессивно снижается, что распространённость повреждения по площади уменьшается и дает улучшение зрительных функций. Оценка качества жизни по опроснику VFQ-25 четко выявила улучшение по всем позициям первичной подшкалы в течение первых месяцев наблюдения, когда повышение остроты зрения возвращает пациента к обычной жизни. В дальнейшем, тенденция менее оптимистическая и пациенты констатируют снижение качества своего существования. Суммарный показатель опросника имеет четко выраженные участки подъёма и снижения, что свидетельствует как в пользу эффективности терапии, так и в пользу необходимости дополнительных инъекций, исходя из клинической необходимости.

✧ **Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация, ранибизумаб, Луцентис.

Ведущей причиной тяжёлых необратимых нарушений зрения в развитых странах является возрастная макулодистрофия (ВМД) [1–6]. Так, в США неоваскулярная ВМД или географическая атрофия выявлены примерно у 7,5 миллионов человек [7]. По некоторым оценкам у 80 % пациентов с ВМД неоваскуляризация отсутствует [2]. Неоваскулярная форма ВМД является причиной значительной потери зрения (до 0,1 и ниже) почти в 90 % случаев [8]. С возрастом заболеваемость, частота и темпы прогрессирования ВМД и большинства связанных с этим состоянием признаков (например, наличие крупных друз) нарастают [1].

Определяющую роль в патогенезе ВМД играют ангиогенные факторы, такие как фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF). Это полипептид, выделяемый пигментным эпителием сетчатки глаза, который оказывает мощное митогенное воздействие на клетки сосудистого эндотелия [9]. Фактор не только стимулирует распространение клеток сосудистого эндотелия, но также приводит к повышению проницаемости сосудов.

Ранибизумаб (Луцентис) — это рекомбинантный фрагмент моноклонального антитела изотипа IgG, аналогичного человеческому фрагменту (Fab), который выборочно связывает человеческий VEGF. Ранибизумаб (интравитреальные инъекции 0,5 мг) одобрен для лечения неоваскулярной ВМД в России и целом ряде стран. Было показа-

но, что ранибизумаб приводит к быстрому улучшению зрения, которое может наблюдаться уже через неделю после первой инъекции и приводить к улучшению качества жизни, оценённого с помощью опросника VFQ-25.

На сегодняшний день более 10 000 пациентов в контролируемых клинических исследованиях получили лечение препаратом ранибизумаб (Луцентис). Было доказано, что ранибизумаб безопасен и хорошо переносится. Эффективность и безопасность ранибизумаба у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) продемонстрированы в ходе трех регистрационных многоцентровых клинических исследований 3 фазы (PIER, MARINA и ANCHOR), в которых у пациентов, страдающих ХНВ, связанной с ВМД, и получавших инъекции ранибизумаба интравитреально, документировано стойкое улучшение средней остроты зрения, длительное по времени. В исследовании MARINA, у 94,5 % пациентов в группе, получавшей 0,3 мг ранибизумаба, и 94,6 % пациентов в группе, получавшей 0,5 мг ранибизумаба, острота зрения снизилась менее чем на 15 букв от исходной, по сравнению с 62,2 % пациентов, которые получали плацебо [10]. В ходе исследования ANCHOR, у 94,3 % пациентов в группе, получавшей 0,3 мг ранибизумаба, и 96,4 % пациентов в группе, получавшей 0,5 мг ранибизумаба, острота зрения снизилась менее чем на 15 букв от исходной, по сравнению с 64,3 % па-

циентов, получавших фотодинамическую терапию препаратом вертепорфин [11].

Качество жизни (КЖ) пациентов, страдающих неоваскулярной ВМД, зависит от многих факторов и осложняется тем, что заболевание часто поражает второй глаз. Потеря зрения и снижение остроты зрения, в частности, использовалось в качестве основного критерия для измерения ключевого результата в нескольких клинических испытаниях ВМД [12]. Однако только острота зрения не может служить достаточной основой для оценки КЖ. Другие симптомы ХНВ, являющиеся вторичными для ВМД, такие, как снижение чувствительности к контрастности, фотопсия, изменения цветового зрения, размер и характеристики центральной скотомы, а также повышенная чувствительность к блику также ухудшают КЖ [14]. Более того, данные доказательства, полученные в ходе популяционного исследования 2520 пожилых людей, показывают, что снижение контрастности зрения и потеря остроты зрения являются независимыми факторами снижения эффективности выполнения повседневных задач [13]. Другое исследование, в ходе которого оценивались отношения между широким спектром зрительных функций и критериями измерения физической активности 782 пожилых людей, показало, что измерение пространственного зрения, целостности поля и бинокулярности были в значительной мере связаны с функциональными результатами самостоятельно оцениваемой подвижности, устойчивости походки и подъема с кресла [14]. Опросник оценки зрительной функции Национального института офтальмологии из 25 пунктов (далее — «VFQ-25») был разработан для измерения субъективной оценки пациентом зрительной функции [15]. Эффективность оценок VFQ-25 была подтверждена на пациентах, страдавших ВМД, возрастной катарактой, диабетической ретинопатией, первичной открытоугольной глаукомой, цитомегаловирусным ретинитом и снижением зрения по любой причине [16]. Достигнуто общее согласие специалистов относительно стоимости качества жизни как основного результата терапевтических вмешательств. Качество жизни — трудноопределимое понятие, хотя физическое, психологическое и социальное функционирование рассматриваются в качестве ключевых элементов [17]. Поскольку ВМД и потеря зрения могут оказывать глубокое воздействие на качество жизни и связанные со зрением задачи, сохраняющие зрение методы лечения могли бы помочь поддерживать качество жизни. Следовательно, необходимо включить КЖ в оценку эффективности лечения у пациентов, страдающих ВМД, в протоколы проспективных кли-

нических испытаний [18]. Препарат ранибизумаб (Луцентис) — официально зарегистрированный препарат для лечения неоваскулярной ВМД, который обеспечивает заметное и клинически значимое улучшение зрительной функции, о которой сообщают пациенты, по сравнению с инъекцией плацебо. Доказательство функциональных улучшений, о которых сообщают пациенты, будет играть все более важную роль в понимании воздействия методов лечения на это хроническое заболевание в свете изменений в системе здравоохранения. Настоящее исследование было призвано получить информацию о демографических характеристиках пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации, о качестве жизни таких пациентов, а также о безопасности и эффективности лечения препаратом ранибизумаб (Луцентис).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое многоцентровое наблюдательное постмаркетинговое исследование популяции пациентов, получающих лечение препаратом ранибизумаб (Луцентис) интравитреально в дозе 0,5 мг в рутинной практике, эффективности, безопасности и оценки качества жизни (с использованием опросника VFQ-25). Целевая популяция — пациенты с влажной формой возрастной макулярной дегенерации.

Так как международные исследования, часть из которых широко цитируется в литературе, проводились с использованием очень жестких критериев включения и исключения, поэтому целью данного исследования было оценить эффективность и безопасность использования ранибизумаба в обычной клинической практике.

Ранибизумаб (Луцентис) назначался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата с наблюдением в течение 12 месяцев. Согласно протоколу исследования было запланировано 7 визитов со следующим графиком:

- Визит 1 (месяц 0) (визит включения).
- Визит 2 (Месяц  $1 \pm 3$  дня).
- Визит 3 (Месяц  $2 \pm 3$  дня).
- Визит 4 (Месяц  $3 \pm 3$  дня).
- Визит 5 (Месяц  $6 \pm 7$  дней).
- Визит 6 (Месяц  $9 \pm 7$  дней) (факультативно)
- Визит 7 (Месяц  $12 \pm 7$  дней) (заключительный визит).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 219 пациентов средний возраст которых составлял 70 лет. Возраст самого пожилого составил 91 год. Мужчин в исследовании было 145 человек, женщины, соответственно, составляли всего треть от общего числа участников, что отличается от международных эпи-

Таблица 1

Демографические характеристики

		Число	%	Минималь- ный	Средний	Median	Max	SD
Возраст (лет)		219		41	70	71	91	9,6
Пол	мужчин	145	66,2					
	женщин	74	33,8					
Раса	европейцы	191	87,2					
	азиаты	28	12,8					
Цвет радужки	светлый	122	55,7					
	смешанный	42	19,2					
	темный	55	25,1					

демиологических данных. Пациентов со светлой радужкой было 122 человека, смешанный цвет присутствовал у 42 человек и тёмные радужки имели место в 55 случаях (табл. 1).

Среди сопутствующих заболеваний лидером выступила артериальная гипертония, выявленная в 166 случаях. Такое наблюдение не удивительно, учитывая возраст обследованных. Так, самому молодому пациенту был 41 год. Гипертония отсутствовала лишь у 24 % наблюдаемых пациентов. Катаракта, как одно из состояний снижающих зрительные функции, была выявлена в 62 % случаев, однако, хирургическое лечение было проведено лишь в 26,5 % случаев. Таким образом, поправку на помутнения хрусталика, как фактор снижающий остроту зрения можно при выводах делать минимальную. Другое важное состояние, потенциально опасное в плане развития осложнений со стороны органа зрения, а именно, сахарный диабет, был выявлен у 24 человек, то есть в относительно небольшом проценте случаев (11 %).

В небольшом проценте случаев (всего 6,4 %) пациенты страдали первичной глаукомой. Гиперлипидемия наблюдалась у 78 пациентов или в 35 % случаев. Инфаркт миокарда перенесли 16 пациентов, что составило 7,3 % от всех обследованных. Инсульт в анамнезе встречался ещё реже (3,2 %). У 4 пациентов были анамнестические сведения о перенесенных тромбоэмболических состояниях.

Основные клинические характеристики обследованных пациентов представлены в таблице 3, из которой видно, что классическая хориоидальная неоваскуляризация имела место в 108 случаях, то есть более чем в половине случаев. У трети обследованных неоваскуляризация носила оккультный характер и всего в 18 случаев изменения имели минимально классический тип. За исключением двух случаев все наблюдения охватывали случаи субфовеолярной или юкстафовеолярной неоваскуляризации. Кистозные интратретинальные изменения наблюдались в 127 случаях.

Таблица 2

Сведения о сопутствующих заболеваниях

Состояние	Результат	Количество	Процент	Всего
Артериальная гипертония	Нет	53	24,2	219
	да	166	75,8	
Катаракта	Нет	83	37,9	219
	да	136	62,1	
Если да, то проводилось ли хирургическое лечение катаракты?	Нет	100	73,5	136
	да	36	26,5	
Сахарный диабет	нет	195	89	219
	да	24	11	
Глаукома	нет	205	93,6	219
	да	14	6,4	
Гиперлипидемия	нет	141	64,4	219
	да	78	35,6	
Инфаркт миокарда	нет	203	92,7	219
	да	16	7,3	
Инсульт	нет	212	96,8	219
	да	7	3,2	
Тромбоэмболии	нет	215	98,2	219
	да	4	1,8	

Таблица 3

## Статистика клинических проявлений

Фактор	результат	№	Процент	Всего
С наличием пропотевания из кровеносных сосудов	Нет	169	77,9	217
	Да	48	22,1	
Тип хориоидальной неоваскуляризации	Классический	108	56	193
	Минимально классический	18	9,3	
	Оккультный	67	34,7	
Субфовеолярная или юкстафовеолярная хориоидальная неоваскуляризация	Нет	2	0,9	219
	Да	217	99,1	
Наличие интратетинальных кист	Нет	127	58,3	218
	Да	91	41,7	
Тип влажной формы макулодистрофии	юкстафовеолярный	42	19,2	219
	субфовеолярный	177	80,8	
Наличие субретинальной жидкости	Нет	77	36	214
	Да	137	64	
Отслойка нейрорепителля	Нет	101	46,8	216
	Да	115	53,2	
Отслойка пигментного эпителия	Нет	78	36,1	216
	Да	138	63,9	
Ангиоматозные ретинальные пролиферации	Нет	172	82,3	209
	Да	37	17,7	

В большей части случаев (137) субретинально определялась жидкость, при этом, отслойка нейрорепителля отмечалась примерно в половине случаев (115). Отслойка пигментного эпителия в исследованной группе пациентов встречалась более чем в половине (63,9%) случаев. Частота встречаемости ретинальных пролифераций составила 17,7% (37 случаев).

Продолжая анализ статистических данных, любопытно отметить, что в 180 случаях средний размер повреждения сетчатки составил 2,19 диска зрительного нерва, при этом, максимальный размер был просто гигантским (20 диаметров ДЗН). Эти данные приведены в таблице 4, из которой так же следует, что средняя острота зрения пациентов не превышала трех строчек по таблице Снеллена, а минимальные зрительные функции оценивались в 0,02. Утолщение сетчатки в 192 случаях было весьма значительным и составля-

Таблица 4

## Статистика клинических проявлений (продолжение)

Фактор	№	Минимум	Средняя	Медиана	Максимум
Размер повреждения в диаметрах диска зрительного нерва	180	0,2	2,19	1,55	20
Острота зрения по таблицам Снеллена с 6 метров	211	0,02	0,29	0,25	1
Толщина сетчатки в центре, нм	192	90	377,21	336	1250

ло в среднем 377,21 нм. Нельзя не отметить максимальное значение утолщения сетчатки в 1250 нм.

Таким образом, анализ характеристик клинических проявлений макулярной дистрофии пациентов свидетельствует в пользу достоверности и сопоставимости результатов, поскольку подобные клинические характеристики других исследований повышает ценность настоящего наблюдения в плане возможности сравнительных оценок.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ НАЗНАЧЕНИЙ**

Поскольку исследование является наблюдательным, до начала исследования пациентам луцентис ранее не вводился лишь в 128 случаях. Другая половина пациентов уже получала инъекции луцентиса до включения в исследование, причём одну и две инъекции получили 52 и 20 пациентов соответственно. И только одном случае количество инъекций, проведённых до включения в исследование составило 11. Что касается группы пациентов, начавших инъекции с момента включения в исследование, следует отметить, что три инъекции получили 65 человек, остальные распределились в порядке, представленном в третьем столбце таблицы 5.

Количество пациентов на каждом визите отражено на рисунке 1. Сам по себе этот график отражает лишь тенденцию к снижению количества пациентов от визита к визиту, но в контексте следующего графика, а именно, рисунка 2, можно проследить активность врача в плане использования визита пациента для введения плановой дозы препарата луцентис.

Таблица 5

Общие сведения о назначениях

N (число инъекций)	Количество пациентов, получивших N инъекций до начала исследования	Количество пациентов, получивших N инъекций в ходе исследования
0	128	35
1	52	46
2	20	54
3	8	65
4	4	10
5	3	4
6	2	2
7	0	2
8	0	1
9	1	0
10	0	0
11	1	0

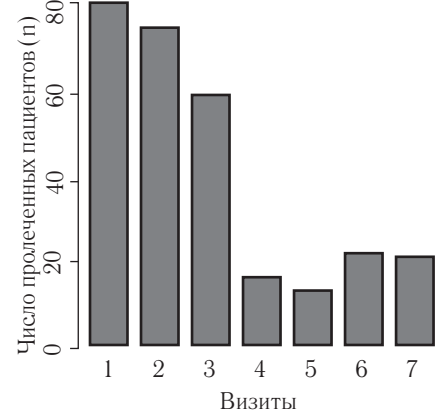
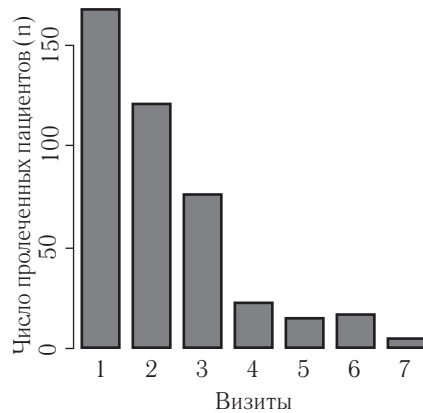
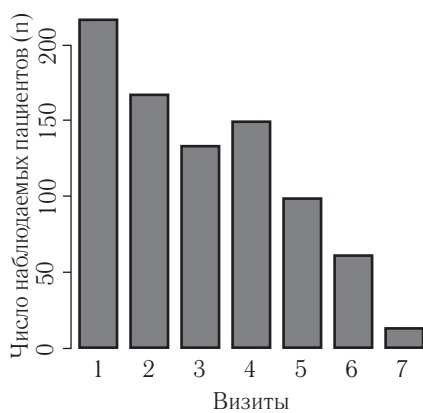


Рис. 1. Количество пациентов на каждом визите

Рис. 2. Количество пациентов, которым вводился препарат на каждом визите (включая введения между визитами)

Рис. 3. Количество пациентов в процентном выражении которым вводился препарат на каждом визите (включая введения между визитами)

Оценка эффективности введения препарата проводилась по таблицам Снеллена и, оказалось, что тенденция к повышению остроты зрения весьма очевидна, что соответствует данным многоцентровых исследований по эффективности лувентиса. На рисунке 4 приведены данные средней остроты зрения выявленные в ходе проведения исследования с доверительными интервалами, говорящих о достоверности результатов.

Данные таблицы 6 уточняют факт повышения остроты зрения после введения лувентиса. Наблюдения за естественным течением влажной формы макулодистрофии не оставляют шансов даже на сохранение зрительных функций. Тем более, важно, что повышение остроты зрения характеризует всю наблюдаемую группу. Следует иметь в виду влияние также на средние показатели остроты зрения тех случаев, когда лувентис не вводился. Таким образом, известные уже данные о повышении остроты зрения на фоне лечения лувентисом отдельных случаев, дополняются

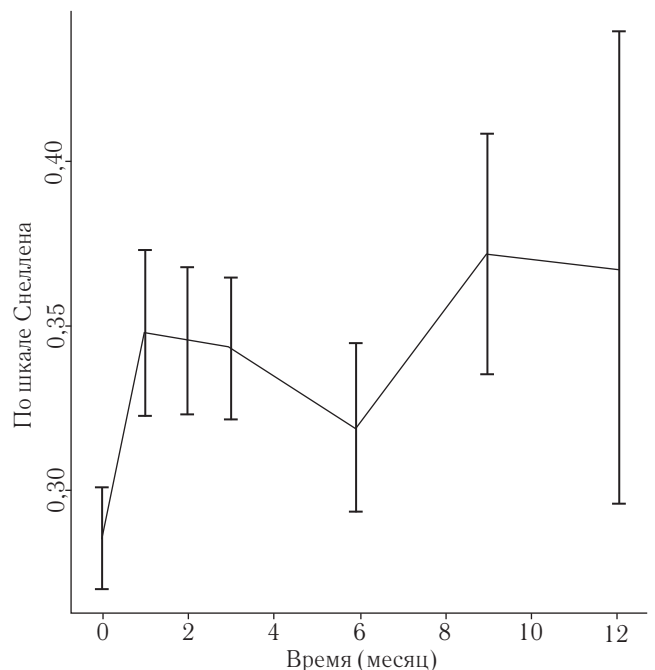


Рис. 4. Средняя острота зрения по таблицам Снеллена с 6 метров за период наблюдения

Таблица 6

## Острота зрения по таблице Снеллена с 6 метров — сравнение с исходным уровнем

Визит	Месяц визита	N	Средняя	Стандартное отклонение	ДИ	P [1]
1	0	211	0,287	0,016		
2	1	162	0,348	0,025	0,047	0,041
3	2	131	0,348	0,023	0,059	0,001
4	3	145	0,345	0,022	0,062	2,00E-04
5	6	92	0,32	0,026	0,038	0,06
6	9	55	0,374	0,037	0,064	0,025
7	12	11	0,368	0,073	0,07	0,295

[1] — достоверность различий значений каждого визита и значений исходного уровня рассчитывалась как парный двухвыборочный t-тест

фактом сохранения зрительных функций в группе пациентов с влажной формой макулодистрофии в целом. Эти данные согласуются с исследованиями частоты развития слепоты в группах пациентов с влажной формой макулодистрофии в Европе.

Рисунок 6 дает представление о соотношении случаев улучшения зрительных функций в наблюдаемой группе пациентов. Поскольку заболевание относится к категории состояний с прогрессирующим снижением зрительных функций, особую роль приобретают последовательные ле-

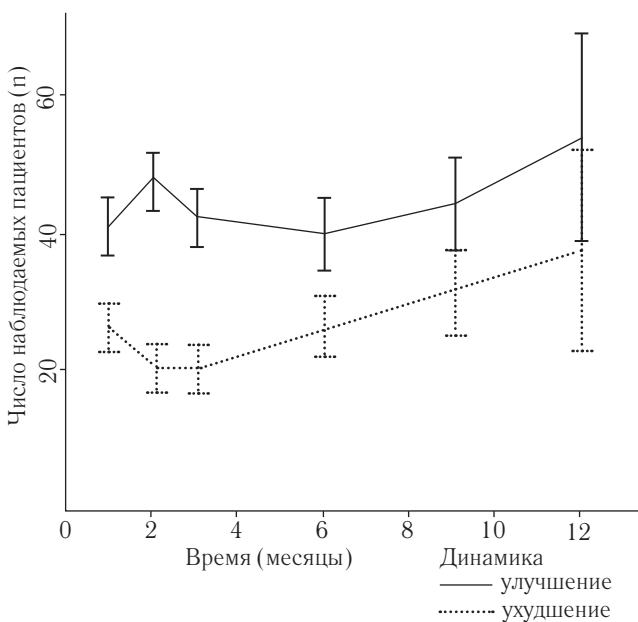


Рис. 5. Процентное соотношение пациентов, имевших улучшение зрительных функций по таблицам Снеллена за период наблюдения

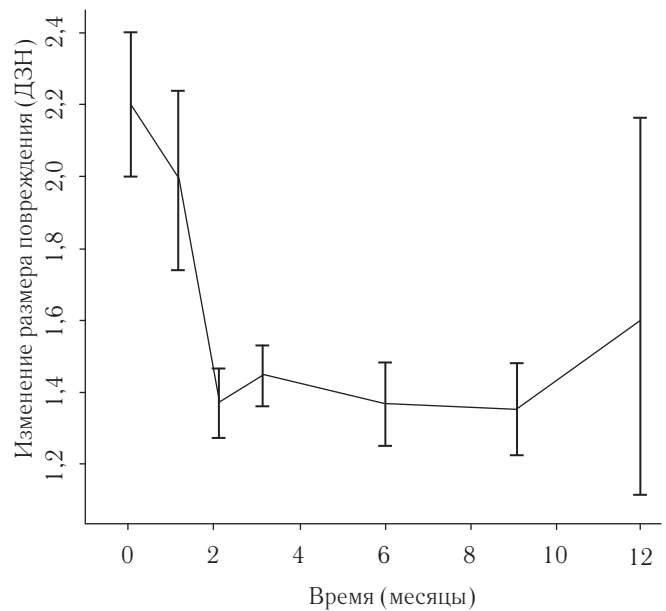


Рис. 6. Изменение размера повреждения в диаметрах диска зрительного нерва за время наблюдения

Таблица 7

## Сравнение размера повреждения с исходным уровнем

Визит	Месяц	N	Средняя величина	Стандартное отклонение	ДИ	Значение P [1]
1	0	180	2.192	0.203		
2	1	131	1.984	0.249	-0.061	0.775
3	2	105	1.359	0.088	-0.518	6.00E-07
4	3	132	1.442	0.081	-0.315	1.00E-04
5	6	81	1.364	0.113	-0.254	0.009
6	9	50	1.348	0.122	-0.296	0.007
7	12	11	1.627	0.53	-0.18	0.539

[1] — достоверность различий значений каждого визита и значений исходного уровня рассчитывалась как парный двухвыборочный t-тест

Таблица 8

Оценка толщины сетчатки в центре (µm) — сравнение с исходными величинами

Визит	Месяц визита	N	Средняя	Стандартная ошибка	Различие	P [1]
1	0	192	377,208	12,686		
2	1	135	306,83	12,974	-93,394	9,00E-10
3	2	104	278,481	14,844	-119,049	1,00E-10
4	3	121	285,57	10,691	-102,025	4,00E-10
5	6	70	280,214	12,055	-97,652	7,00E-09
6	9	42	267,5	19,269	-135,119	2,00E-06
7	12	7	291,714	22,956	-150	0,1

[1] — достоверность различий значений каждого визита и значений исходного уровня рассчитывалась как парный двухвыборочный t-тест

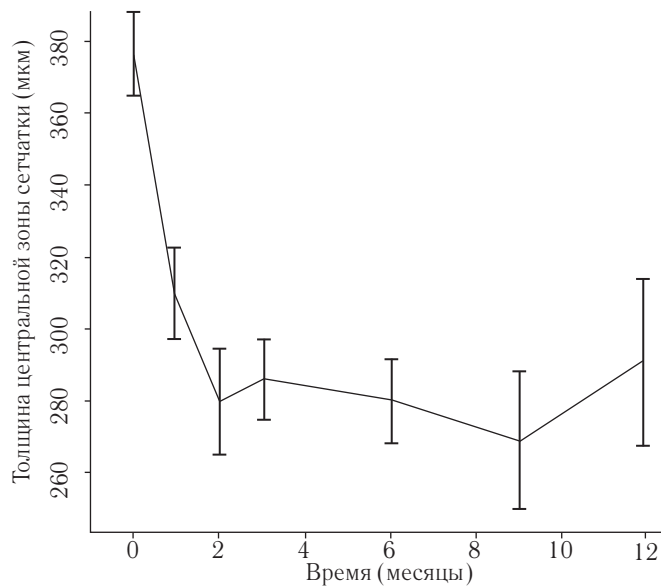


Рис. 7. Оценка толщины сетчатки в центре в мкм в течение срока наблюдения

чебные мероприятия, которые для большинства пациентов сохраняют зрительные функции.

Функциональные изменения являются также отражением морфологических. Так, на рисунке 6 прослежено изменение размеров поврежденной макулярной области за время наблюдения. Размер повреждения прогрессивно снижается на стадии активного лечения, при этом, важно, что в целом, величина поражённой зоны с течением времени так же остается меньших размеров, чем до проведения терапии.

Из таблицы 7 видно, что сравнения размеров повреждений наиболее показательны при проведении начальных инъекций.

Более точным морфометрическим показателем является оценка толщины сетчатки в месте повреждения. Это показатель учитывается всеми мультицентровыми исследованиями по изучению эффективности лечения влажной формы

макулодистрофии. Толщина сетчатки на фоне лечения прогрессивно снижается, что наряду с уменьшением распространённости повреждения по площади и дает улучшение зрительных функций.

Более подробно оценка толщины сетчатки представлена в таблице 8. Средняя толщина сетчатки 377 мкм достоверно снижается ко второму визиту и доходит до 278 мкм в среднем к 3 визиту.

Оценка качества жизни по опроснику VFQ-25 четко выявила улучшение по всем позициям первичной подшкалы (рис. 8) в течение первых меся-

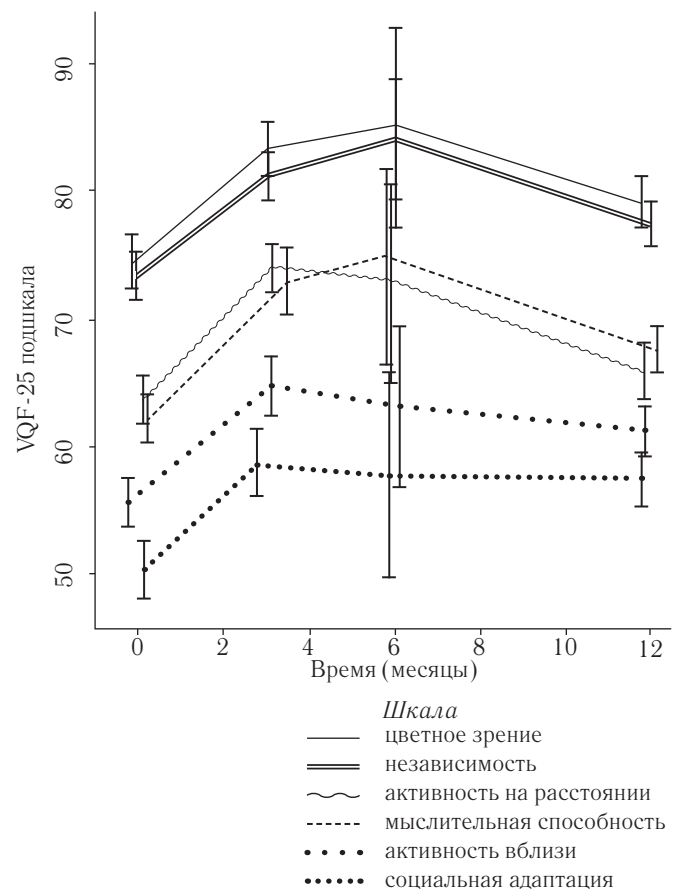


Рис. 8. Подшкала опросника VFQ-25 за исследуемый период

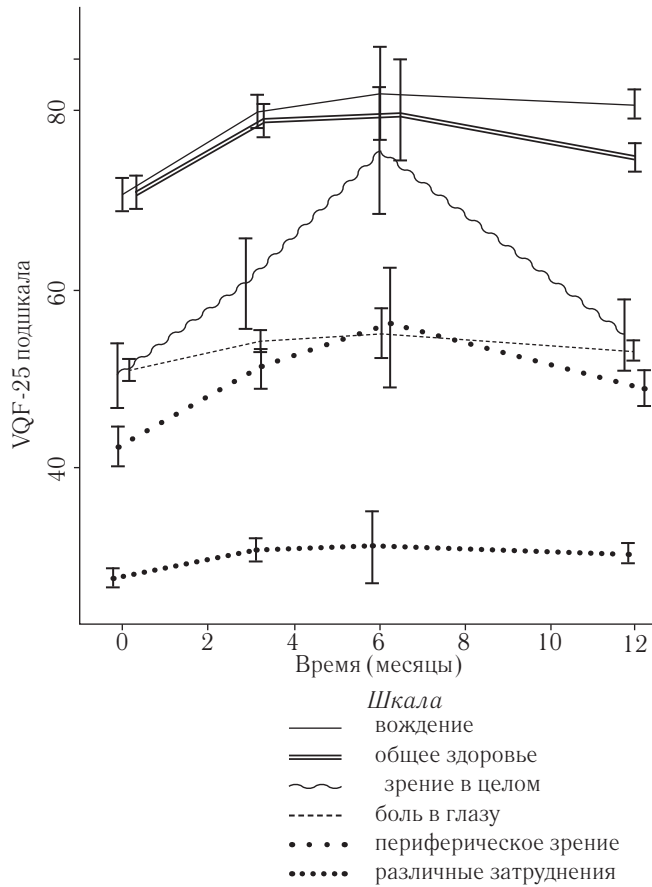


Рис. 9. Подшкала опросника VFQ-25 за исследуемый период

цев наблюдения, когда повышение остроты зрения возвращает пациента к обычной жизни. В дальнейшем, тенденция менее оптимистическая и пациенты констатируют снижение качества своего существования. Эти оценки — отражение изменений остроты зрения. В этой связи представляется важным отметить необходимость в проведении дополнительных инъекций люцентиса исходя из появления потребности в таковых. Ожидание ухудшения качества жизни после обнаружения снижения остроты зрения.

Вторичная подшкала (рис. 9) обнаруживает сходные результаты, из которых бросается в глаза оценка способности к вождению автомобиля. Так,

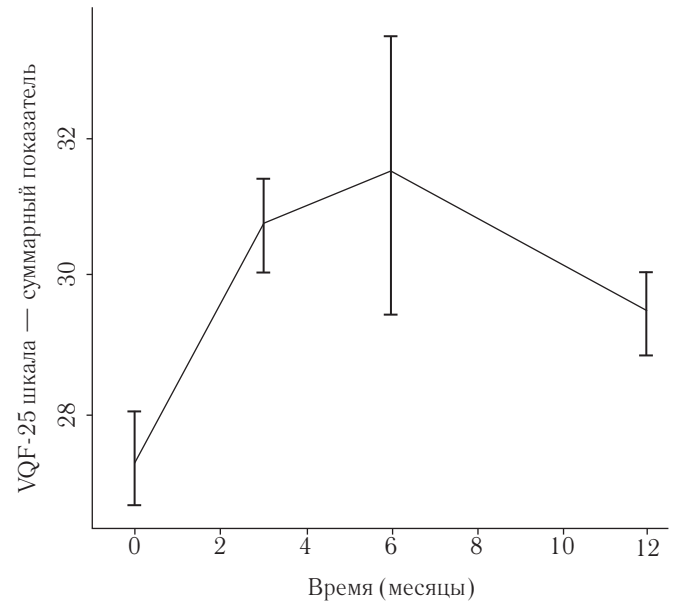


Рис. 10. Суммарный показатель опросника VFQ-25 за исследуемый период

возможность реализации одного из важнейших гражданских прав после оптимистического подъёма на фоне возросшей остроты зрения в конце наблюдения вновь становится проблематичным.

Суммарный показатель опросника имеет четко выраженные участки подъёма и снижения, что свидетельствует как в пользу эффективности терапии, так и в пользу необходимости дополнительных инъекций исходя из клинической необходимости. Результаты, демонстрирующие улучшение показателей после нескольких инъекций ранибизумаба с последующим их ухудшением связаны с закономерностью, выявленной при проведении других наблюдений. Это можно объяснить ухудшением показателей у пациентов не достигших первоначальной стабилизации функциональных и морфологических значений, и обоснованностью использования режима по необходимости (*prorenata*), согласно которой, данный режим внесен в инструкцию по использованию.

Таблица 9

Суммарный показатель опросника VFQ-25 в сравнении с исходными данными

Визит	Месяц визита	N	Средняя величина	Стандартное отклонение	Разница	P [1]
1	0	216	27.379	0.654		
4	3	156	30.714	0.693	2.049	7.00E-07
5	6	16	31.458	2.006	2.393	0.2
7	12	209	29.465	0.596	2.135	9.00E-10

[1] — достоверность различий значений каждого визита и значений исходного уровня рассчитывалась как парный двухвыборочный t-тест



## ДИСКУССИЯ

Влажная форма возрастной макулодистрофии является одной из важнейших причин необратимой потери зрения в развитых странах. По некоторым оценкам, это состояние диагностируется больше чем в половине зарегистрированных случаев значительного снижения зрения в Великобритании [22]. Частота встречаемости влажной формы макулодистрофии в Австралии оценивается в 17 000 случаев ежегодно. В Соединённых Штатах и Великобритании эти цифры 250 000 и 26 000 соответственно [23]. Предотвращения грубых нарушений зрения возможно лишь при своевременной диагностике и безотлагательно начатом лечении с использованием препарата с анти VEGF активностью [22]. Это — своего рода стандарт, равно как и регулярное наблюдение, в ходе которого повторяются инъекции препарата при наличии клинических признаков макулярного отека.

Было четко показано, что регулярные инъекции на начальном этапе создают условия для стабилизации процесса [24]. Проведение дальнейших инъекций по фиксированной схеме, а не по необходимости, может привести к снижению достигнутого уровня зрительных функций [25].

Следует иметь в виду, что ответ неоваскулярной ВМД на введение лувентиса имеет начальную фазу, включающую три инъекции с быстрым ответом в виде увеличения остроты зрения. В последующем, имеет место фаза стабильного состояния, но только в том случае, если инъекции препарата продолжают по необходимости. При этом, можно проанализировать данные исследования ANCHOR, в котором фаза стабильности между 3 и 12 месяцами сопровождалась повышением остроты зрения. В исследование были включены пациенты с преимущественно классической формой неоваскулярной ВМД [19]. Для пациентов с минимально классической формой неоваскулярной ВМД эти выводы так же правомочны, что подтверждено исследованием MARINA [20]. Оба эти важные исследования характеризуются использованием фиксированной ежемесячной дозировкой лувентиса.

Нельзя не сослаться на исследование САТТ [21] из которого следует, что повышение остроты зрения в фазе стабильности достоверно выше в группе пациентов с фиксированными сроками введения препарата, нежели в группе пациентов с введением лувентиса в режиме *pro re nata*.

Повышение остроты зрения в начальной фазе можно считать показателем того, насколько неоваскулярная мембрана способна реагировать на специфическую терапию и, вероятно, опреде-

ляется её особенностями, в первую очередь её размерами [20]. С другой стороны, фактор внешнего воздействия, а именно, частота введения препарата и сроки начала его введения [26].

Так, безотлагательно начатое лечение может привести к максимальному восстановлению остроты зрения, в то время, как отсроченное воздействие ведет к менее выраженному ответу вследствие развития таких изменений, как субретинальный фиброз или пигментная дисплазия сетчатки. Фаза стабильности считается признаком контроля течения заболевания. Кроме того, есть информация по влиянию таких факторов, как тип повреждения, курение [27], при этом нельзя не отметить что данные особенности были доказаны у определённых популяций. Учитываются и факторы терапии, а именно, регулярность повторных осмотров и принятых решений на повторные инъекции.

При анализе эффективности анти VEGF терапии в ряде клиник Англии и Уэльса оказалось, что 43 % случаев значительной потери зрения связано с отсроченным началом лечения [28]. Сравнение данных остроты зрения в фазе стабильности дает понимание роли изменений в интервалах отдалённых сроков наблюдения. Так, в фазу стабильности обнаруживалось улучшение средней величины остроты зрения с наилучшей коррекцией на 4,61 букву за период из шести визитов, при условии сокращения интервала между визитами с 8 до 4 недель [29]. При этом для стабилизации зрительных функций может понадобиться до 8 инъекций [30].

## ВЫВОДЫ

1. Введение Лувентиса (ранибизумаба) пациентам с влажной формой возрастной макулодистрофии приводит к быстрому повышению зрения и улучшению качества жизни по версии опросника VFQ-25.
2. На фоне лечения прогрессивно снижается толщина сетчатки, что наряду с уменьшением площади распространения повреждения и дает повышение зрительных функций
3. Суммарный показатель опросника имеет четко выраженные участки подъёма и снижения, что свидетельствует как в пользу эффективности терапии, так и в пользу необходимости дополнительных инъекций исходя из клинической необходимости.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Klein R., Klein B. E., Linton K. L. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study // Ophthalmology 1992. — Vol. 99. — N 6. — P. 933–943.

2. Kahn H. A., Leibowitz H. M., Ganley J. P. et al. The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings // *Am. J. Epidemiol.* — 1977. — Vol. 106, N 1. — P. 17–32.
3. Sommer A., Tielsch J. M., Katz J. et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 325, Nov 14; 325 (20). — P. 1412–1417.
4. Klein B. E., Klein R. Cataracts and macular degeneration in older Americans // *Arch. Ophthalmol.* — 1982. — Vol. 100, Apr 100 (4). — P. 571–573.
5. Friedman D. S., O'Colmain B. J., Munoz B. et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States // *Arch. Ophthalmol.* — 2004. — Vol. 122, Apr 122 (4). — P. 564–572.
6. Congdon N., O'Colmain B., Klaver C. C. et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States // *Arch. Ophthalmol.* — 2004. — Vol. 122, Apr 122 (4). — P. 477–485.
7. Friedman D. S., Katz J., Bressler N. M., et al. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey // *Ophthalmology.* — 1999. — Vol. 106, Jun 106 (6). — P. 1049–1055.
8. Ferris F. L. III, Fine S. L., Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy // *Arch. Ophthalmol.* — 1984. — Vol. 102, Nov 102 (11). — P. 1640–1642.
9. Ferrara and Davis-Smyth. The biology of vascular endothelial growth factor // *Endocr.-Rev.* — 1997. — Vol 18, Feb 18 (1). — P. 4–25.
10. Rosenfeld, Brown, Heier et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355, Oct 5, 355 (14). — P. 1419–1431.
11. Brown, Kaiser, Michels et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355, N 14. — P. 1432–1444.
12. Brown G. C., Murphy R. P. Visual symptoms associated with choroidal neovascularization. Photopsias and the Charles Bonnet syndrome // *Arch. Ophthalmol.* — 1992. — Vol. 110, Sep 110 (9). — P. 1251–1256.
13. West S. K., Rubin G. S., Broman A. T. et al. How does visual impairment affect performance on tasks of everyday life? The SEE Project. Salisbury Eye Evaluation // *Arch. Ophthalmol.* — 2002. — Vol. 120, Jun 120 (6). — P. 774–780.
14. West C. G., Gildengorin G., Haegerstrom-Portnoy G. et al. Is vision function related to physical functional ability in older adults? // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2002. — Vol. 50, Jan 50 (1). — P. 136–145.
15. Mangione C. M., Lee P. P., Pitts J., Gutierrez P., Berry S., Hays R. D. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-25VFQ) // *Arch. Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 116, Nov 116 (11). — P. 1496–504.
16. Mangione C. M., Lee P. P., Gutierrez P. R., Spritzer K., Berry S., Hays R. D. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire // *Arch. Ophthalmol.* — 2001. — Vol. 119, Jul 119 (7). — P. 1050–1058.
17. Williams R. A., Brody B. L., Thomas R. G. et al: The psychosocial impact of macular degeneration // *Arch. Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 116, Apr 116 (4). — P. 514–520.
18. Slakter J. S., Stur M. Quality of Life in Patients With Age-related Macular Degeneration: Impact of the Condition and Benefits of Treatment // *Surv. Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 50, May–Jun 50 (3). — P. 263–273.
19. Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M., Soubrane G. et al Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355, Oct 5 355 (14). — P. 1432–1444.
20. Rosenfeld P. J., Brown D. M., Heier J. S. et al Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355, N 14. — P. 1419–1431.
21. CATT Research Group, Martin D. F., Maguire M. G., Ying G. S., Grunwald J. E. () Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364, N 20. — P. 1897–1908.
22. Rostron E., McKibbin M. Visual impairment certification secondary to ARMD in Leeds, 2005–2010: is the incidence falling? // *Eye.* — 2012. — Vol. 26, N 7. — P. 933–936.
23. Owen C. G., Jarrar Z., Wormald R., Cook D. G., Fletcher A. E. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK // *Br. J. Ophthalmol.* — 2012. — Vol. 96, N 5. — P. 752–756.
24. Boyer D.S., Heier J.S., Brown D.M., Francom S.F., Ianchulev T. A phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology.* — 2009. — Vol. 116, N 9. — P. 1731–1739.
25. Regillo C.D., Brown D.M., Abraham P., Yue H., Ianchulev T., Schneider S., Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1 // *Am. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 145, N 2. — P. 239–248.
26. CATT Research Group, Martin D. F., Maguire M. G., Fine S. L., Ying G. S., Jaffe G. J., Grunwald J. E., Toth C., Redford M., Ferris F. L. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: 2-year results // *Ophthalmology.* — 2012. — Vol. 119, N 7. — P. 1388–1398.
27. Klein R., Knudtson M. D., Cruickshanks K. J., Klein B. E. Further observation on the association between smoking and the long-term incidence and progression of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study // *Arch. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 126, N 1. — P. 115–121.
28. Kelly S.P., Barua A. A review of safety incidents in England and Wales for vascular endothelial growth factor inhibitor medications // *Eye.* — 2011. — Vol. 25, N 6. — P. 710–716.
29. Dagostar H., Ventura A.A., Chung J. Y., Shar A. S., Kaiser P.K. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration // *Ophthalmology.* — 2009. — Vol. 116, N 9. — P. 1740–1747.
30. Gerding H., Loukopoulos V., Riese J., Herner L., Timmermann M. Results of flexible ranibizumab treatment in age-related macular

degeneration and search of parameters with impact on outcome // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 2011. — Vol. 249, N 5. — P. 653–662.

## RESULTS OF LUCENTIS USE AS A ROUTINE PRACTICE IN WET AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION PATIENTS

*Loskutov I. A.*

✧ **Summary.** Ranibizumab treatment leads to rapid visual acuity improvement, which may be observed in as little as a week after the first injection, and may lead to quality of life improvement as estimated by VFQ-25 questionnaire. The retinal thickness progressively decreased in the course of treatment, what along with the lesion size reduction results in visual function improvement. The quality of life assessment using the VFQ-25 questionnaire revealed an improvement in all subscale positions during first months of monitoring, when visual acuity increase helps the patient perform routine daily activities. The longer Lucentis is needed and used, the trend is less optimistic, and patients acknowledge a quality of life decrease. Total VFQ-25 score has well-defined rises and descents, favoring treatment efficacy as well as the necessity of additional injections according to clinical need.

✧ **Key words:** age related macular degeneration; ranibizumab; Lucentis.

---

### *Сведения об авторе:*

**Лоскутов Игорь Анатольевич** — д. м. н., руководитель центра микрохирургии глаза НУЗ Дорожной больницы им. Н. А. Семашко ОАО РЖД, 109386, Москва, Ставропольская, 23.  
E-mail: Loskoutigor@mail.ru.

**Loskutov Igor Anatolevich** — MD PhD Chief of the Eye Microsurgery department Semashko Clinic.  
109386, Moscow, Stavropolskaya, 23.  
E-mail: Loskoutigor@mail.ru

*Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные отношения к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции. 243768/LUC/A4/05.14/2500*