

НАШ ОПЫТ ПО ПОВЫШЕНИЮ ЗРИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ВЛАЖНОЙ ФОРМОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ЗАМЕНЕ АНТИ-VEGF ПРЕПАРАТА

© С.А. Коротких, Е.В. Бобыкин

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Для цитирования: Коротких С.А., Бобыкин Е.В. Наш опыт по повышению зрительных функций у больных с влажной формой возрастной макулярной дегенерации при замене анти-VEGF препарата // Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т. 10. – № 3. – С. 67–73. doi: 10.17816/OV10367-73

Поступила в редакцию: 04.07.2017

Принята к печати: 28.08.2017

✧ **Цели работы.** Оценить изменения функциональных и анатомических показателей макулы, а также определить продолжительность интервала до возобновления признаков экссудативной активности хориоидальной неоваскуляризации после однократного введения афлиберцепта у пациентов с «влажной» возрастной макулярной дегенерацией, ранее получавших антиангиогенную терапию ранибизумабом в условиях реальной клинической практики (предварительные данные). **Методы исследования.** Проведено открытое проспективное исследование; группу составили 23 пациента (из них 16 женщин) в возрасте от 50 до 89 (в среднем $70,5 \pm 2,3$) лет. Перед сменой препарата на афлиберцепт пациенты получили в среднем по $8,7 \pm 1,1$ инъекции ранибизумаба. **Результаты.** После проведения однократной инъекции афлиберцепта было установлено статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение остроты зрения с 0,40 до 0,47. Выявлено достоверное уменьшение центральной толщины сетчатки с 323,1 до 246,9 мкм ($p < 0,05$), а также объёма макулы с 7,71 до 6,74 мм³ ($p < 0,05$). Продолжительность подавления активности хориоидальной неоваскуляризации составила 2,91 месяца. **Заключение.** При анализе результатов однократного интравитреального введения афлиберцепта выявлено значительное улучшение анатомических и функциональных показателей у пациентов с ВМД, ранее получавших анти-VEGF-терапию. Данные исследования могут свидетельствовать о высокой эффективности афлиберцепта при терапии пациентов с ВМД, имевших опыт предшествующей антиангиогенной терапии. Установлена значительная продолжительность подавления активности хориоидальной неоваскуляризации, указывающая на возможность увеличения интервала между инъекциями афлиберцепта, что соответствует результатам клинических исследований.

✧ **Ключевые слова:** неоваскулярная («влажная») возрастная макулярная дегенерация; афлиберцепт; переключение.

OUR EXPERIENCE IN VISUAL FUNCTIONS' IMPROVEMENT IN PATIENTS WITH "WET" AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION AT SWITCHING FROM ONE ANTI-VEGF AGENT TO ANOTHER

© S.A. Korotkikh, E.V. Bobykin

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

For citation: Korotkikh SA, Bobykin EV. Our experience in visual functions' improvement in patients with "wet" age-related macular degeneration at switching from one anti-VEGF agent to another. *Ophthalmology Journal*. 2017;10(3):67-73. doi: 10.17816/OV10367-73.

Received: 04.07.2017

Accepted: 28.08.2017

✧ **Purpose.** To assess mean changes in visual acuity, central retinal thickness and macular volume as well as to determine the duration of clinical choroidal neovascularization inactivity after single aflibercept injection in neovascular age-related macular degeneration (nAMD) patients switched from ranibizumab (preliminary date). **Methods.** Open-label prospective study. The study enrolled 23 patients with nAMD previously treated with

ranibizumab. **Results.** Mean age of patients was 70.5 years, 16 were women. Mean number of ranibizumab injections given prior to switching to aflibercept was 8.7. After single aflibercept intravitreal injection mean visual acuity has significantly improved from 0.40 to 0.47 Snellen chart. Mean central retinal thickness has significantly reduced from 323.1 to 246.9 μm and mean macular volume has significantly reduced from 7.71 to 6.74 mm^3 . Duration of choroidal neovascularization (CNV) inactivity was 2.91 months. **Conclusion.** Single aflibercept intravitreal injection has resulted in significant visual gain as well as in significant central retinal thickness (CRT) and macular volume reduction. This provides evidence of aflibercept efficacy in nAMD patients previously treated with anti-VEGF. Duration of CNV inactivity provides clinical data supporting aflibercept injection every 8 weeks in nAMD patients.

✧ **Keywords:** neovascular (“wet”) age-related macular degeneration; aflibercept; switching.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) остаётся наиболее распространённой причиной потери центрального зрения у пожилого населения в развитых странах. Современные успехи в лечении «влажной» (неоваскулярной) формы заболевания (вВМД) обусловлены прежде всего активным использованием препаратов, подавляющих неоангиогенез. На сегодняшний день накоплен значительный опыт применения и хорошо изучены свойства первых анти-VEGF (от англ. vascular endothelial growth factor — фактор роста эндотелия сосудов) средств — бевацизумаба (не имеет официального разрешения на применение в офтальмологии) и ранибизумаба (зарегистрирован в Российской Федерации для терапии вВМД в 2008 году) [1–3].

Ключевые проспективные слепые рандомизированные исследования ANCHOR (исследование эффективности и безопасности применения ранибизумаба для лечения пациентов с преимущественно классической ХНВ вследствие вВМД) и MARINA (исследование лечения минимально классической/скрытой неоваскуляризации при ВМД с помощью ранибизумаба) показали значительное превосходство ранибизумаба, применявшегося на протяжении всего периода наблюдения в фиксированном ежемесячном режиме (ежемесячные интравитреальные инъекции), перед фотодинамической терапией и плацебо [4, 5]. На сегодняшний день, очевидно, что такой график связан со значительным бременем лечения как для пациентов, так и для системы здравоохранения, а фиксированный ежемесячный режим неприменим в условиях реальной клинической практики [6]. В дальнейшем были предприняты поиски оптимального режима дозирования, который, с одной стороны, позволял бы уменьшить кратность процедур (а в некоторых случаях и мониторинговых визитов), а с другой — достичь значительного улучшения остроты зрения. В исследованиях PIER (эффективность и безопасность ранибизумаба у пациентов с субфовеоляр-

ной хориоидальной неоваскуляризацией с или без классической хориоидальной неоваскуляризации при ВМД) и EXITE (эффективность и безопасность ежемесячного введения ранибизумаба по сравнению с ежеквартальным введением при лечении неоваскулярной формы ВМД) оценивалась возможность применения ранибизумаба ежеквартально. Однако в обоих исследованиях отмечалось постепенное снижение остроты зрения после начального улучшения, достигнутого при проведении ежемесячных загрузочных инъекций [7, 8]. Кроме того, в исследовании EXITE была установлена меньшая эффективность ежеквартального дозирования ранибизумаба по сравнению с ежемесячными инъекциями. Гибкие режимы, такие как режим PRN (PRN — *pro re nata*, «по необходимости»), подразумевающий реактивное проведение инъекций в ответ на возобновление активности заболевания, а также режим Treat and extend («лечение и продление») позволяют уменьшить количество инъекций, тем самым снижая бремя лечения [9–12]. Несмотря на это, многим пациентам требуются ежемесячные инъекции в связи с рецидивами заболевания, а также субоптимальным ответом на лечение или тахифилаксией [13].

В 2016 году в РФ был зарегистрирован новый антиангиогенный препарат — афлиберцепт, предназначенный для терапии заболеваний глаз, связанных с неоваскуляризацией сетчатки и развитием макулярного отёка, в том числе вВМД, диабетического макулярного отёка, макулярного отёка вследствие окклюзии вен сетчатки, миопической хориоидальной неоваскуляризации. Афлиберцепт представляет собой рекомбинантный гибридный белок, состоящий из VEGF-связывающих доменов VEGFR-1 и VEGFR-2, соединённых с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G. По механизму действия афлиберцепт является «рецептором-ловушкой» VEGF, имитирующим нативные рецепторы [14]. Отличительные черты препарата следующие:

- более высокое по сравнению с нативными рецепторами и ранибизумабом средство (аффинность) к изоформам VEGF-A, участвующим в патологическом ангиогенезе [15];
- пролонгированная биологическая активность, обусловленная высокой аффинностью к VEGF-A и длительным периодом полувыведения из стекловидного тела [15, 16];
- уникальная способность связывать VEGF-B (поддерживающий выживаемость клеток аномальных новообразованных сосудов) и PlGF (плацентарный фактор роста, обладающий ангиогенной и провоспалительной активностью) [17–19].

Крупнейшие международные исследования VIEW1 и VIEW2 (Исследование эффективности и безопасности при лечении влажной формы ВМД), изучавшие свойства препарата, продемонстрировали следующее: афлиберцепт не уступает по клинической эффективности ранибизумабу; применение афлиберцепта в режиме 2Q8 (2 мг каждые 8 недель) позволяет достичь результатов, сопоставимых с полученными при ежемесячном назначении ранибизумаба; препараты обладают благоприятным и сопоставимым профилем безопасности [20].

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

- оценить изменения функциональных и анатомических показателей макулы после однократного введения афлиберцепта у пациентов, ранее получавших антиангиогенную терапию по поводу ВМД (предварительные данные);
- определить продолжительность интервала до возобновления признаков экссудативной активности хориоидальной неоваскуляризации после однократного введения афлиберцепта в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое проспективное исследование результатов однократного интравитреального введения афлиберцепта в лечении ВМД у пациентов, ранее получавших антиангиогенную терапию. Исследуемую группу составили 23 глаза 23 пациентов в возрасте от 50 до 89 (средний возраст — $70,5 \pm 2,3$) лет. Во всех случаях до начала исследования проводилась терапия ранибизумабом в режиме PRN, включавшем 3 следующих друг за другом «загрузочных» интравитреальных введения (ИВВ) препарата с последующим ежемесячным мониторингом состояния хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) и возобновлением

терапии в виде однократных дополнительных ИВВ при рецидивах её экссудативной активности. Все пациенты в ходе лечения ранибизумабом имели отчётливую положительную динамику, выражавшуюся в улучшении зрительных функций и анатомии макулярной области как в фазе инициации, так и в фазе поддерживающего лечения. При этом во всех случаях развивались рецидивы активности заболевания, проявлявшиеся в виде снижения остроты зрения и увеличения толщины сетчатки за счёт суб- и/или интравитреальных скоплений жидкости и/или крови. При очередном эпизоде возобновления активности ХНВ все пациенты были переведены на афлиберцепт с целью оценки изменения функциональных и анатомических показателей, а также определения продолжительности ремиссии до возобновления признаков активности заболевания. Все пациенты были ориентированы на дальнейшее ежемесячное наблюдение в клинике с целью мониторинга течения заболевания и оценки отдалённых результатов лечения.

Для оценки динамики патологического процесса и эффективности лечения использовали стандартные методы исследования: авторефрактометрию, визометрию и определение максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) вдаль по таблицам Снеллена, биомикроскопию, биомикроофтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза, тонометрию, исследование полей зрения, а также оптическую когерентную томографию (ОКТ; Optovue RTVue 100) и флюоресцентную ангиографию (ФА, Topcon TRC-50DX, Carl Zeiss FF 450plus).

В качестве параметров, позволяющих оценить эффективность лечения, были выбраны среднее изменение МКОЗ, а также среднее изменение ЦТС и ОМ по данным ОКТ. Значения, полученные через 4 недели после однократного ИВВ афлиберцепта, сравнивали с показателями, полученными непосредственно перед проведением инъекции афлиберцепта. Кроме того, изучалась продолжительность отсутствия признаков экссудативной активности ХНВ по данным послеоперационного мониторинга. Для этого во всех случаях в ходе ежемесячного наблюдения после ИВВ афлиберцепта оценивалось наличие признаков экссудативной активности (окончание исследования).

Все ИВВ (инъекции) в ходе исследования были выполнены одним хирургом амбулаторно в условиях стерильной операционной в соответствии с инструкцией по медицинскому при-

менению лекарственного средства [17]. Во всех случаях применяли оригинальную технику проведения процедуры, предполагающую особое применение пинцета с целью уменьшения вероятности рефлюкса лекарственного препарата в рану [21].

Для сравнительного анализа изучаемых данных применяли парный *t*-критерий Стьюдента. Статистическую значимость различий между сравниваемыми величинами ($p < 0,05$) констатировали в случаях, когда вычисленное значение *t*-критерия было равно или больше критического.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 23 пациента (16 женщин, 7 мужчин) с ВМД, ранее получавшие анти-VEGF-терапию ранибизумабом. Средний возраст пациентов составил $70,5 \pm 2,3$ года. 16 из 23 пациентов были женщины. Продолжительность предшествующей антиангиогенной терапии составляла от 5 до 57 (в среднем $24,1 \pm 3,5$) месяцев. При этом количество ИВВ ранибизумаба варьировало от 4 до 21 (в среднем $8,7 \pm 1,1$).

Через 4 недели после проведения однократной инъекции афлиберцепта было установлено достоверное повышение средней МКОЗ с 0,40 до 0,47 ($p < 0,05$). Также нами было выявлено статистически значимое улучшение анатомических показателей макулы, что выражалось в уменьшении ЦТС в среднем с 323,1 до 246,9 мкм ($p < 0,05$), а также в уменьшении объема макулы в среднем с 7,71 до 6,74 мм³ ($p < 0,05$). Динамика исследуемых показателей представлена в табл. 1.

При оценке продолжительности подавления активности ХНВ (показатель определялся по срокам выявления рецидива экссудативной активности в ходе ежемесячного наблюдения) была зафиксирована длительная ремиссия при применении афлиберцепта, составлявшая в среднем $2,91 \pm 0,17$ мес. (см. табл. 1).

Средняя продолжительность подавления активности ХНВ, установленная в нашем исследовании, согласуется с данными исследования S. Fauser et al, показавшего, что супрессия внутриглазного VEGF после инъекции афлиберцепта составляет в среднем более 71 ± 18 дней [22]. Полученные результаты свидетельствуют о возможности увеличения интервала между введениями афлиберцепта до значений, сопоставимых с данными клинических исследований VIEW1 и VIEW2 [23], и подтверждают обоснованность фиксированного дозирования афлиберцепта один раз в два месяца после трёх ежемесячных загрузочных инъекций в первый год терапии.

Интерпретацию полученных результатов может ограничивать то, что в данном исследовании был проведён анализ однократного ИВВ афлиберцепта и прослежена эффективность препарата в сроки менее одного года. Применение афлиберцепта согласно инструкции, что подразумевает проведение ИВВ 1 раз в 2 месяца после выполнения трёх ежемесячных загрузочных инъекций на первом году терапии, продемонстрировало значимое и устойчивое улучшение остроты зрения у пациентов как в клинических исследованиях VIEW, так и в реальной клинической практике [23–26].

Полученные результаты иллюстрирует следующий клинический пример. Пациентка М., 57 лет, наблюдается в клинике с марта 2015 года с диагнозом: «Возрастная макулярная дегенерация („влажная“ форма) левого глаза. Возрастная макулярная дегенерация („сухая“ форма) правого глаза».

При первичном обращении предъявляла жалобы на низкое зрение, искажение предметов и нарушение восприятия цветов левым глазом; продолжительность симптомов — около 8 месяцев с постепенным прогрессированием. Объективно на поражённом глазу: МКОЗ = 0,5, Р₀ = 16, поля

Таблица 1

Динамика исследуемых показателей на фоне применения афлиберцепта

Table 1

Treatment response After Converting to Aflibercept

Показатель	Сроки		
	до ИВВ	через 4 недели после ИВВ	динамика
Максимальная скорректированная острота зрения	0,40 ± 0,05	0,47 ± 0,06*	0,06 ± 0,01
Центральная толщина сетчатки, мкм	323,1 ± 18,5	246,9 ± 12,5*	-76,2 ± 15,8
Объём макулы, мм ³	7,71 ± 0,26	6,74 ± 0,15*	-0,97 ± 0,21
Продолжительность ремиссии активности ХНВ, мес.	2,91 ± 0,17		

* статистически значимая ($p < 0,05$) динамика показателя

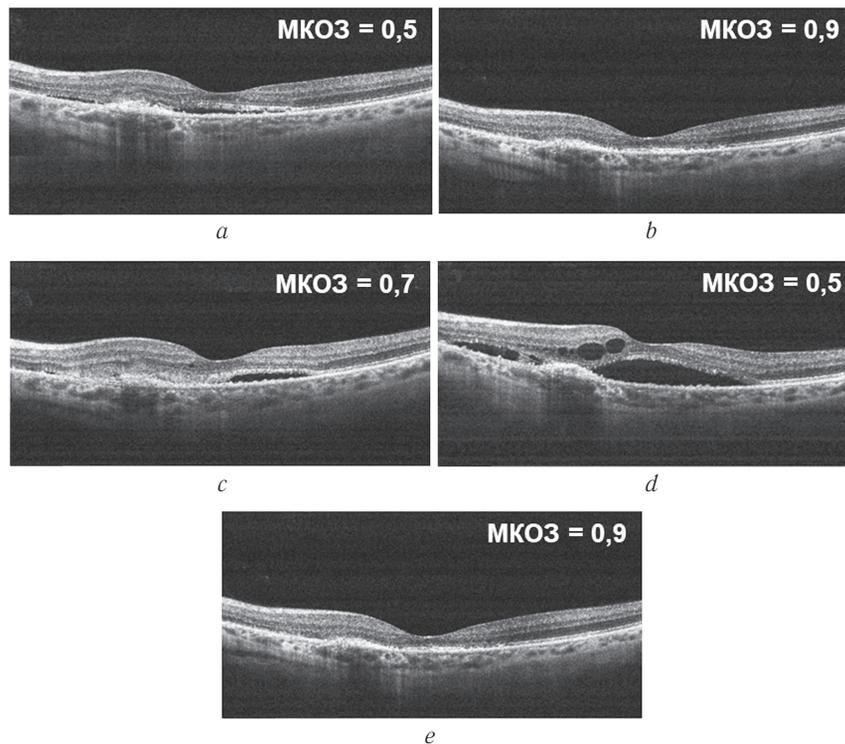


Рис. 1. Центральный ОКТ-скан макулы левого глаза пациентки М. в динамике (пояснения в тексте)

Fig. 1. Optical coherence tomography (OCT) images of the patient's M. left eye (explanations in the text)

зрения в пределах возрастной нормы, оптические среды прозрачны, офтальмоскопически определяются множественные мелкие друзы и суб-ретинальная неоваскулярная мембрана (СНМ) экстрафовеальной локализации во внутреннем квадранте. Наличие и активность хориоидальной неоваскуляризации подтверждены ФА, данные ОКТ представлены на рис. 1, *a*.

Начата антиангиогенная терапия ранибизумабом на левом глазу в режиме PRN. После фазы инициации, включавшей три последовательные ежемесячные инъекции, достигнуты следующие результаты: уменьшение искажений по субъективному восприятию пациентки, увеличение МКОЗ до 0,9, полная резорбция суб- и интратретинальной жидкости (рис. 1, *b*). В ходе ежемесячного мониторинга спустя два месяца зарегистрирован рецидив экссудативной активности ХНВ (рис. 1, *c*), в связи с которым пациентке выполнено дополнительное ИВВ ранибизумаба. В дальнейшем показания к возобновлению лечения выявлялись с периодичностью от 2 до 4 месяцев, всего за 15 месяцев наблюдения выполнено 7 введений препарата.

При очередном рецидиве активности неоваскулярной мембраны (рис. 1, *d*), развившемся через 2 месяца после введения ранибизумаба, было принято решение о переводе пациентки на те-

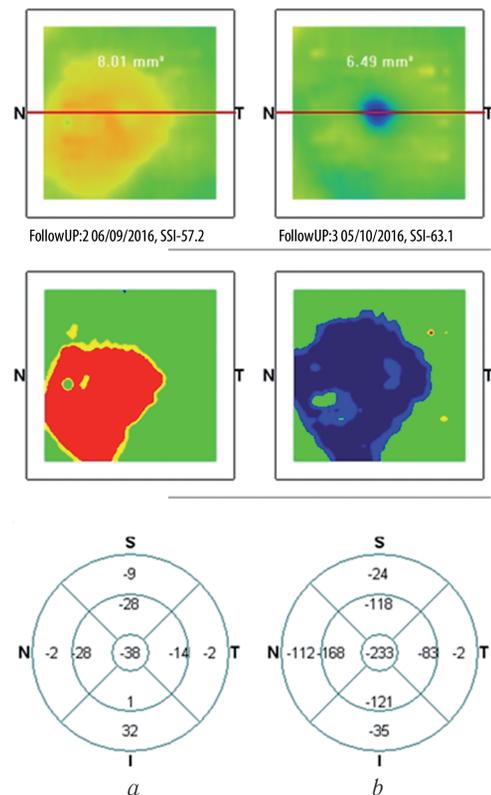


Рис. 2. ОКТ-карта макулы левого глаза пациентки М. в динамике (*a* — до ИВВ афлиберцепта; *b* — через 4 недели после ИВВ афлиберцепта)

Fig. 2. Optical coherence tomography of the patient's M. left eye (*a* — before aflibercept injection; *b* — 4 weeks after aflibercept injection)

рапию афлиберцептом. Спустя 4 недели после ИВВ препарата была констатирована полная резорбция суб- и интравитреальной жидкости с повышением остроты зрения до 0,9 (рис. 1, е). На рис. 2 представлена динамика ОКТ-карты макулы, демонстрирующая существенное уменьшение показателей ЦТС и ОМ после применения афлиберцепта.

Рецидив активности ХНВ, выразившийся в снижении МКОЗ и появлении субретинальной жидкости, был зафиксирован через 3 месяца после ИВВ афлиберцепта.

Таким образом, результаты однократного интравитреального введения афлиберцепта показали значительное улучшение анатомических и функциональных показателей у пациентов с ВМД, ранее получавших анти-VEGF-терапию. Результаты наблюдения могут свидетельствовать о высокой эффективности афлиберцепта при терапии пациентов с ВМД, ранее получавших лечение. Продолжение исследования позволит оценить эффективность афлиберцепта в долгосрочной перспективе. Установленная продолжительность подавления активности заболевания более 2 месяцев указывает на возможность увеличения интервалов между введениями афлиберцепта, сопоставимого с результатами рандомизированных клинических исследований. Данные нашего исследования являются предварительными, необходимо продолжить изучение эффективности замены анти-VEGF у пациентов с влажной формой ВМФ.

ВЫВОДЫ

1. Подтверждена высокая клиническая эффективность антиангиогенной терапии «влажной» формы возрастной макулярной дегенерации препаратом афлиберцепт (интравитреально, 2,0 мг), выразившаяся в значимом повышении остроты зрения пациентов и улучшении анатомических показателей макулы по данным оптической когерентной томографии после перехода с терапии ранибизумабом.
2. Ближайшие результаты однократного введения препарата афлиберцепт показали дополнительные преимущества, заключающиеся в длительном ($2,91 \pm 0,17$ месяца) подавлении активности хориоидальной неоваскуляризации, позволившем снизить бремя лечения на пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jacob J, Brié H, Leys A, et al. Six-year outcomes in neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(1):81-90. doi: 10.18240/ijo.2017.01.14.
2. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology.* 2013;120:2292-2299. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.03.046.
3. Коротких С.А., Бобыкин Е.В., Назарова Н.С., Мелехина Е.Е. Антиангиогенная терапия неоваскулярных заболеваний макулярной области (отдаленные результаты) // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132. – № 1. – С. 76–84. [Korotkikh SA, Bobykin EV, Nazarova NS, Melekhina EE. Long-term outcomes of anti-angiogenic therapy for macular neovascular disorders. *Vestnik oftal'mologii.* 2016;132(1):76-84. (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma2016132176-84.
4. Brown DM, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology.* 2009;116:57-65. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.10.018.
5. Rosenfeld PJ, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1419-31. doi: 10.1056/NEJMoa054481.
6. 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.* 2014;99(2): 220-226. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305327.
7. Schmidt-Erfurth U, et al. Efficacy and Safety of Monthly versus Quarterly Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-related Macular Degeneration: The EXCITE Study. *Ophthalmology.* 2011;118:831-839. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.09.004.
8. Regillo CD, 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. doi: 10.1016/j.ajo.2007.10.004.
9. 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;116:1731-1739. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.05.024.
10. The CATT Research Group, Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2011;364(20):1897-1908. doi: 10.1056/NEJMoa1102673.
11. Mitchell P, Korobelnik JF, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol.* 2010 Jan;94(1):2-13. doi: 10.1136/bjo.2009.159160.
12. Freund KB, Korobelnik JF, et al. Treat-and-extend regimens with anti-VEGF agents in retinal diseases: A Literature review and consensus recommendations. *Retina.* 2015 Aug;35(8):1489-506. doi: 10.1097/IAE.0000000000000627.
13. Yonekawa Y, et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration.

- Am J Ophthalmol.* 2013Jul;156(1):29-35.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.03.030.
14. VEGF Trap-Eye (aflibercept ophthalmic solution) briefing document. Ophthalmologic Drugs Advisory Committee. June 17, 2011. Tarrytown, NY: Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; 2011.
 15. 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. doi: 10.1007/s10456-011-9249-6.
 16. Stewart MW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014;7(2):167-180. doi: 10.1586/17512433.2014.884458.
 17. Инструкция по медицинскому применению препарата «Эйлеа». Регистрационный номер: ЛП-003544-200117. [Medicine Directions of the drug "Eylea". Registration number: LP-003544-200117. (In Russ.)]
 18. Rakic JM, Lambert V, Devy L, et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(7):3186-93. doi: 10.1167/iovs.02-1092.
 19. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev.* 2004;56(4):549-80. doi: 10.1124/pr.56.4.3.
 20. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology.* 2014 Jan;121(1):193-20. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.011.
 21. Бобыкин Е.В. Способ интравитреального введения лекарственных средств в офтальмологии. Патент на изобретение РФ № 2581219. Бюлл. № 11 от 11.03.2016. [Bobykin EV. Method of intravitreal injection of drugs in ophthalmology. Patent for invention RF № 2581219. Bulletin issued at 11.03.2016. (In Russ.)]
 22. Fauser S, et al. Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014;158:532-536. doi: 10.1016/j.ajo.2014.05.025.
 23. Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2537-2548. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006.
 24. Eleftheriadou M. Applying clinical trials to the real world: long-term aflibercept treatment outcomes for neovascular age-related macular degeneration for eyes treated as per the VIEW study. Presented at: EURETINA 2016 Annual Meeting; September 8-11, 2016; Copenhagen, Denmark.
 25. Epstein D, Amrén U. Near vision outcome in patients with age-related macular degeneration treated with aflibercept. *Retina.* 2016;36(9):1773-7. doi: 10.1097/IAE.0000000000000978.
 26. Almuhtaseb H, Kanavati S, Rufai SR, AJ Lotery AJ. One-year real-world outcomes in patients receiving fixed-dosing aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond).* 2017Jun;31(6):878-883. doi: 10.1038/eye.2017.6.

Сведения об авторах

Сергей Александрович Коротких — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии. ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург. E-mail: med@usma.ru.

Евгений Валерьевич Бобыкин — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии. ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург. E-mail: oculist.ev@gmail.com.

Information about the authors

Sergey A. Korotkikh — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology. Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia. E-mail: med@usma.ru.

Evgeniy 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.