

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV79934>

Научная статья



Предпочтительный режим антиангиогенной терапии афлиберцептом после перерыва в лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации

© А.С. Харакозов, А.Н. Куликов, Д.С. Мальцев

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Эффективность антиангиогенной терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации зависит от строгого соблюдения режима интравитреальных инъекций и контроля активности заболевания. В 2020 г. пандемия COVID-19 и связанные с ней эпидемиологические ограничения в оказании офтальмологической помощи привели к массовому нарушению необходимого контроля и лечения этого заболевания.

Цель. Определить предпочтительный режим интравитреальной антиангиогенной терапии для пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией, прервавших лечение в связи с пандемией COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включили 30 глаз (26 пациентов, 20 мужчин и 6 женщин, средний возраст $73,7 \pm 10,4$ года) с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией, прервавших лечение из-за пандемии COVID-19 на втором году терапии афлиберцептом. При возобновлении терапии пациенты были разделены на 2 группы и получали лечение по фиксированной схеме (1 раз в 2 мес.), или в режиме по потребности (*pro re nata* — PRN). Всем пациентам до и после перерыва, а также через 6 мес. после возобновления лечения проводили стандартное офтальмологическое обследование и оптическую когерентную томографию.

Результаты. Через 6 мес. после возобновления лечения показатели остроты зрения и центральной толщины сетчатки в группах фиксированного режима лечения и PRN не показали статистически значимых различий ($p = 0,85$ и $p = 0,34$ соответственно). Однако пациенты в группе фиксированного режима лечения получили на 1 инъекцию больше, чем пациенты группы PRN (медиана — 2,0 инъекции, 95 % доверительный интервал — 2,0–2,4; $p = 0,0001$). Сохранение активности по данным оптической когерентной томографии в группе с фиксированным режимом лечения наблюдалось на 10 глазах (71,4 %) против 9 глаз (56,2 %) в группе PRN ($p = 0,63$).

Заключение. Для пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией второго года лечения адекватной терапевтической стратегией возобновления антиангиогенной терапии после длительного перерыва является режим PRN, который позволяет получить сравнимые с фиксированным режимом функциональные результаты, при выполнении на одну интравитреальную инъекцию меньше в течение первых 6 мес.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация; антиангиогенная терапия; афлиберцепт; *pro re nata*; оптическая когерентная томография; COVID-19.

Как цитировать:

Харакозов А.С., Куликов А.Н., Мальцев Д.С. Предпочтительный режим антиангиогенной терапии афлиберцептом после перерыва в лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации // Офтальмологические ведомости. 2021. Т. 14. № 3. С. 17–23. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV79934>

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV79934>

Scientific article

Preferred treatment regimen of aflibercept after treatment interruption in patients with neovascular age-related macular degeneration

© Alexandr S. Kharakozov, Alexey N. Kulikov, Dmitrii S. Maltsev

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: The efficacy of antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration depends on adherence to the intravitreal injection regimen and regular follow-up. In 2020, the COVID-19 pandemic and associated epidemiological restrictions in ophthalmological care delivery led to a massive lack of appropriate control and management of this condition.

AIM: To determine the preferred regimen of intravitreal anti-VEGF therapy in patients with neovascular age-related macular degeneration who experienced treatment interruption due to the COVID-19 pandemic.

MATERIAL AND METHODS: Thirty eyes of 26 patients (20 males and 6 females, mean age 73.7 ± 10.4 years) with neovascular age-related macular degeneration were included; all of them experienced treatment interruption due to the COVID-19 pandemic during the second year of aflibercept therapy. Re-starting therapy, all patients were divided in two groups and received treatment as per the fixed dosing (bimonthly), or as *pro re nata* (PRN) regimen. All patients underwent standard ophthalmological examination and optical coherence tomography before and after treatment interruption as well as six months after treatment re-start.

RESULTS: At six months after treatment re-start, best corrected visual acuity and central retinal thickness did not show statistically significant difference similar between the fixed dosing group and that of PRN dosing regimen ($p = 0.34$ and $p = 0.85$, respectively). However, patients of the fixed dosing group received for one more injection than those of the PRN group (median value – 2.0 injections, 95% confidence interval – 2.0-2.4; $p = 0.0001$). Preservation of the disease activity according to optical coherence tomography data, in the fixed regimen group was found in 10 eyes (71.4 %) versus 9 eyes (56.2 %) in the PRN group ($p = 0.63$).

CONCLUSIONS: For neovascular age-related macular degeneration patients at the second year of treatment, an adequate therapeutic strategy for re-starting anti-VEGF therapy after treatment interruption appears to be the PRN regimen. PRN regimen allows reducing one injection in comparison to fixed dosing regimen with comparable functional outcomes during first 6 month.

Keywords: neovascular age-related macular degeneration; anti-VEGF therapy; aflibercept; *pro re nata*; optical coherence tomography; COVID-19.

To cite this article:

Kharakozov AS, Kulikov AN, Maltsev DS. Preferred treatment regimen of aflibercept after treatment interruption in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology Journal*. 2021;14(3):17-23. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV79934>

Received: 14.07.2021

Accepted: 25.08.2021

Published: 29.09.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Соблюдение режима применения препарата является залогом высоких анатомо-функциональных результатов антиангиогенной терапии при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (нВМД). Хотя наилучшие результаты могут быть достигнуты с применением режима фиксированной частоты инъекций, такой режим связан с непропорциональным ростом нагрузки на систему здравоохранения и пациента, что особенно заметно при применении препаратов с коротким периодом действия (бевацизумаб и ранибизумаб) [1]. Эту проблему можно решить двумя путями: увеличением длительности действия препарата и выработкой персонализированного режима лечения для каждого пациента. Однако существуют внешние факторы, способные повлиять на приверженность пациента режиму, куда относятся как организационные причины, так и человеческий фактор. Как показали события 2020 г., существенное влияние на доступность специализированной медицинской помощи может оказать эпидемическая ситуация и введение карантинных мероприятий [2, 3]. Связанный с этим перерыв в антиангиогенной терапии ведёт к ухудшению анатомо-функционального статуса глаз с нВМД за счёт усиления активности заболевания [4, 5]. Поскольку перерыв в такой ситуации может быть достаточно длительным, остаётся неясным — какой режим лечения следует использовать при возобновлении терапии. В частности, пациент может получать лечение в фиксированном режиме с минимальным рекомендованным интервалом или по потребности (режим *pro re nata* — PRN) в зависимости от активности заболевания.

Цель настоящего исследования — определение предпочтительного режима интравитреальной антиангиогенной терапии среди пациентов с нВМД, прервавших лечение в связи с пандемией COVID-19. Поскольку в рамках анализа исходов антиангиогенной терапии среди пациентов с нВМД обнаружено, что пациенты второго года лечения имеют более высокий риск снижения зрения на фоне перерыва в лечении [6], в данной работе была исследована именно эта подгруппа пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное когортное исследование проводилось на базе кафедры офтальмологии имени профессора В.В. Волкова Военно-медицинской академии. Критериями включения в исследование были: 1) диагноз нВМД, поставленный на основании оптической когерентной томографии (ОКТ) с/без ОКТ-ангиографии, с исходной максимально корригируемой остротой зрения (МКОЗ) не ниже 0,05; 2) получение пациентом интравитреальной антиангиогенной терапии афлиберцептом по рекомендованной производителем схеме в течение не менее одного года до перерыва в лечении; 3) непосещение центра

в связи с карантинными мероприятиями по поводу пандемии COVID-19 на протяжении по крайней мере 5 мес.; 4) наличие признаков активности заболевания в момент первого обследования после перерыва в лечении; 5) сохранение выбранного режима введения препарата на протяжении по крайней мере 6 мес. после возобновления лечения. Критерии исключения: нарушения прозрачности оптических сред, препятствующие проведению ОКТ, аномалии рефракции более 3,0 Д, сопутствующая нВМД патология макулярной зоны (включая диабетическую ретинопатию, макулярный разрыв или эпиретинальный фиброз), любые перенесённые хирургические вмешательства по поводу патологии сетчатки.

Все пациенты получили стандартное офтальмологическое обследование и ОКТ. ОКТ-снимки были получены на томографе RTVue-100 (Optovue, США) с использованием протокола MM6 (12 радиальных сканов длиной 6 мм с центром в области фовеа). В оценку результатов ОКТ включили показатель центральной толщины сетчатки (ЦТС), определённый как средняя толщина сетчатки в пределах центральной подзоны диаметром 1 мм. Оценку активности заболевания для пациентов, получавших лечение в режиме PRN, выполняли по наличию интра- или субретинальной жидкости, появлению новых субретинальных кровоизлияний. Наличие интравитреальной жидкости определяли как гипорефлективные округлые участки в нейросенсорной сетчатке в пределах фовеальной зоны по крайней мере на одном кросс-секционном скане. Наличие субретинальной жидкости определяли как гипорефлективное пространство между нейросенсорной сетчаткой и пигментным эпителием сетчатки, также в пределах фовеальной зоны, как минимум на одном кросс-секционном скане. ОКТ-ангиографию применяли с целью верификации диагноза нВМД, при этом оценку субретинальной неоваскулярной мембраны в динамике не проводили.

МКОЗ определяли по таблицам ETDRS и приводили в количестве знаков, правильно прочитанных пациентом.

В лечении использовали препарат афлиберцепт (Эйлеа, Bayer, Германия) в дозе 2,0 мг с интравитреальным режимом введения по рекомендованной производителем схеме: первые 3 инъекции выполнялись с интервалом 1 мес., последующие 4 — с интервалом 2 мес. На втором году лечения все пациенты, включённые в исследование, получали лечение по схеме PRN. При каждом визите в клинику пациентам выполнялось офтальмологическое обследование и ОКТ. В случае выявления активности заболевания после перерыва в лечении пациента случайным образом направляли на проведение антиангиогенной терапии в одну из групп лечения: группу фиксированной терапии (1 инъекция в 8 нед.) и группу PRN.

По прошествии 6 мес. от момента возобновления наблюдения пациенты также были обследованы по вышеуказанному алгоритму с определением МКОЗ по таблицам ETDRS и выполнением ОКТ. Оценивалась динамика МКОЗ

от начала лечения, динамика ЦТС и сохранение активности по данным офтальмоскопии и ОКТ (по данным офтальмоскопии: появление новых ретинальных кровоизлияний; по данным ОКТ: неполная резорбция / появление свободной ретинальной жидкости).

Для статистической обработки данных использовали программный пакет MedCalc 18.4.1 (MedCalc Software, Бельгия). Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение, либо как медиана и 95 % доверительный интервал. Данные были проверены на нормальность распределения с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Парный t -тест использовали для оценки статистической значимости изменений ЦТС и МКОЗ на различных этапах исследования. Однофакторный дисперсионный анализ использовали для оценки статистической значимости различий возраста, исходной и конечной остроты зрения и ЦТС. Для сравнения гендерного состава и количества полученных до перерыва инъекций использовали хи-квадрат-тест. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование было включено 30 глаз (26 пациентов, 20 мужчин и 6 женщин, средний возраст $73,7 \pm 10,4$ года) с нВМД. После рандомизации в группу фиксированного режима лечения было включено 14 глаз (12 пациентов), в группу PRN — 16 глаз (14 пациентов).

Возраст в группе фиксированного режима инъекций не имел статистически значимых различий по сравнению с группой PRN: $69,4 \pm 10,7$ и $77,4 \pm 8,9$ года соответственно ($p = 0,1$). Исследуемые группы не имели статистически

значимых различий по гендерному составу (соотношение женщин и мужчин 4/8 и 2/12 в группах фиксированного режима и PRN соответственно, $p = 0,51$).

Показатели толщины сетчатки ($p = 0,39$) и остроты зрения ($p = 0,72$) до начала антиангиогенной терапии не имели статистически значимых различий между исследуемыми группами. Длительность перерыва ($p = 0,11$), срок наблюдения ($p = 0,34$) и количество инъекций афлиберцепта, выполненных до его возникновения ($p = 0,36$) между исследуемыми группами, так же статистически значимо не различались.

Не было выявлено статистически значимых различий в группах фиксированного режима и PRN по показателям МКОЗ до ($p = 0,65$) и после перерыва ($p = 0,97$), динамике изменения МКОЗ за период перерыва ($p = 0,82$), значениям ЦТС после перерыва ($p = 0,22$) и динамике изменения ЦТС ($p = 0,87$).

После 6 мес. от возобновления антиангиогенной терапии пациентам, получающим лечение в фиксированном режиме, было выполнено по 3 интравитреальных инъекции афлиберцепта против медианы 2,0 инъекции у пациентов с режимом PRN ($p = 0,0001$). При этом показатели МКОЗ ($p = 0,85$) и динамика изменения МКОЗ ($p = 0,48$), значения ЦТС ($p = 0,34$) и динамика изменения ЦТС ($p = 0,39$) в группах фиксированного режима и PRN так же достоверно не различались.

Пациенты в группе фиксированного режима лечения в среднем получили на 1 инъекцию больше, чем пациенты группы PRN, за первые 6 мес. после возобновления лечения. Подробные данные сравнения групп фиксированного режима и режима PRN представлены в таблице (см. таблицу).

Таблица. Различия групп фиксированного режима лечения и лечения в режиме PRN на различных этапах наблюдения
Table. Difference between fixed dosing and *pro re nata* regimens at different stages of follow-up

Показатели	Фиксированный режим	Режим PRN	p
Исходная ЦТС, мкм	$354,1 \pm 105,4$	$323,1 \pm 90,5$	0,39
Исходная МКОЗ, знаков (95 % доверительный интервал)	$39,0 (25,0-44,6)$	$37,5 (29,6-41,4)$	0,72
ЦТС до перерыва, мкм	$287,6 \pm 63,5$	$251,6 \pm 38,3$	0,07
МКОЗ до перерыва, знаков	$39,9 \pm 13,3$	$40,4 \pm 9,8$	0,65
ЦТС после перерыва, мкм	$318,5 \pm 63,4$	$286,0 \pm 76,6$	0,22
МКОЗ после перерыва, знаков	$34,7 \pm 14,7$	$34,5 \pm 14,0$	0,97
Динамика МКОЗ за период перерыва, знаков (95 % доверительный интервал)	$-3,5 (-6,4... -0,9)$	$-4,0 (-10,7... -0,4)$	0,82
Динамика ЦТС за период перерыва	$30,9 \pm 43,6$	$34,4 \pm 66,3$	0,87
ЦТС после возобновления лечения, мкм	$252,1 \pm 41,1$	$238,4 \pm 35,6$	0,34
МКОЗ после возобновления лечения, знаков	$36,2 \pm 13,5$	$37,2 \pm 14,3$	0,85
Динамика ЦТС после возобновления лечения, мкм	$-66,4 \pm 62,8$	$-47,6 \pm 54,3$	0,39
Динамика МКОЗ после возобновления лечения, знаков (95 % доверительный интервал)	$0,0 (-2,3-5,3)$	$3,5 (-0,72-5,0)$	0,48
Количество инъекций за 6 мес. после возобновления курса, медиана (95 % доверительный интервал)	$3,0 (3,0-3,0)$	$2,0 (2,0-2,4)$	0,0001

Примечание. МКОЗ — максимальная корригированная острота зрения, ЦТС — центральная толщина сетчатки.

Note. BCVA – best-corrected visual acuity, CRT – central retinal thickness.

Среди всех пациентов сохранение активности по прошествии 6 мес. по данным ОКТ наблюдалось на 19 глазах (63,3 %), при следующем распределении по группам: в группе с фиксированным режимом лечения активность сохранялась на 10 глазах (71,4 %) против 9 глаз (56,2 %) в группе PRN ($p = 0,63$).

Распределение МКОЗ в конце периода наблюдения по группам (повышение или сохранение / снижение по знакам таблиц ETDRS) составило в группе фиксированного режима: 8 (57 %) / 6 (43 %) глаз; в группе режима PRN: 12 (75 %) / 4 (25 %) глаз ($p = 0,52$) (см. рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании мы показали, что для пациентов с нВМД второго года лечения адекватной терапевтической стратегией возобновления антиангиогенной терапии после длительного перерыва является режим PRN. Использование режима PRN в данной когорте пациентов позволяет получить функциональные результаты не худшие, по сравнению с инъекциями в фиксированном режиме 1 раз в 8 нед., при этом выполняя на одну интравитреальную инъекцию меньше (около 2 инъекций за 6 мес. в группе PRN против 3 инъекций в группе фиксированного режима).

Несмотря на длительную предшествующую терапию, пациенты с нВМД, прошедшие через перерыв в лечении, в целом демонстрируют негативную динамику за период перерыва около 6 мес., что проявляется в снижении МКОЗ и повышении ЦТС. Это преимущественно относится к пациентам, сохранившим активность заболевания непосредственно перед перерывом, но отсутствие активности не является гарантией сохранности анатомо-функционального статуса после прекращения лечения. Таким образом, при устранении внешних препятствий к проведению лечения терапия должна быть продолжена.

Рекомендованная частота инъекций афлиберцепта — 1 инъекция в 8 нед. Однако в ряде исследований показана дополнительная польза от большей частоты инъекций, нежели предписывается рекомендациями производителя [7]. Тем не менее соотношение частоты визитов в центр, нагрузки на специалиста и пациента и потенциальной пользы от большей частоты инъекций не всегда складывается в пользу последней или даже в пользу режима фиксированных инъекций. Альтернативой служат персонализированные режимы «*treat and extend*» (T&E, лечить и увеличивать интервал) и PRN, отличающиеся простотой и удобством практического применения. При этом режим T&E считается проактивным и лишённым риска недостаточного лечения [8], однако по некоторым данным требует большего числа инъекций по сравнению с PRN [9]. В нашем исследовании все пациенты на момент перерыва получали лечение в режиме PRN и, таким образом, оставалось неясным, может ли данный режим использоваться

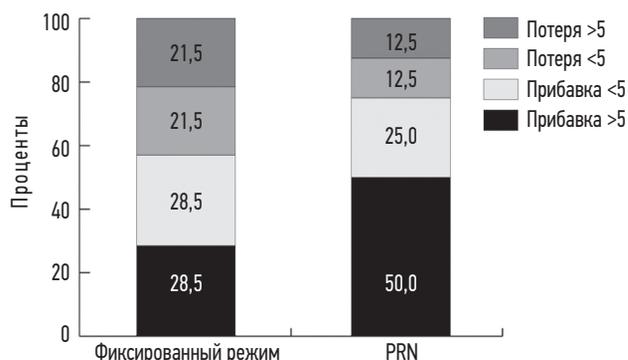


Рисунок. Изменение максимальной корригированной остроты зрения после лечения

Figure. Change in best corrected visual acuity after treatment

при возобновлении лечения или пациенты должны следовать максимально интенсивной рекомендованной терапии — 1 раз в 2 мес. В нашем исследовании за первые 6 мес. после возобновления терапии пациенты в группе PRN получили на 30 % меньше инъекций при сопоставимых анатомо-функциональных результатах. Это может иметь определенную социально-экономическую значимость, учитывая высокую стоимость антиангиогенных препаратов для интравитреального введения. Причины, по которым режим PRN демонстрирует не худшие результаты по сравнению с фиксированным режимом, могут заключаться в особенностях выбранной когорты, поскольку пациенты второго года лечения чаще демонстрируют низкую активность заболевания.

Хотя в нашем исследовании участвовали только пациенты, прервавшие лечение в связи с пандемией COVID-19, результаты данной работы могут быть экстраполированы на иные ситуации, в рамках которых пациенты с нВМД имеют полугодовой перерыв в лечении. Например, это может быть связано со сменой места жительства, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, экономическими трудностями или некомплаентностью. Кроме того, мы не можем исключить вероятности повторения карантинных мероприятий в связи с текущей пандемией.

Данное исследование не лишено ограничений. Во-первых, исследование прослеживает только ограниченный период времени после возобновления терапии, и дальнейшая анатомо-функциональная динамика остаётся неизвестной. В нашем исследовании на 6-м месяце продолжения антиангиогенной терапии сохранение активности наблюдалось более чем у 50 % пациентов (71,4 % — в группе фиксированного режима и 56,2 % — в группе PRN; $p = 0,63$). Снижение МКОЗ при этом составило от 25 % в группе режима PRN до 43 % в группе фиксированного режима ($p = 0,52$). Таким образом, значительная часть пациентов требует продолжения активного лечения. При этом различия между режимами могут появиться позже. С этой точки зрения важно помнить, что в условиях нормального продолжения терапии без перерыва эффективность разных режимов

сопоставима. Однако даже в рамках короткого срока следует выбирать какой-то определённый режим лечения и, в таком случае, преимуществами в виде меньшего количества инъекций обладает режим PRN. Во-вторых, остаётся неизвестным применим ли режим PRN как продолжение лечения у пациентов, прервавших лечение на более длительный срок, чем было исследовано в данной работе. Кроме того, результаты работы не могут быть напрямую экстраполированы на пациентов первого года лечения, хотя анализ последствий перерыва в лечении показывает, что они имеют меньший риск ухудшения анатомо-функциональных показателей по сравнению с пациентами второго года [6]. В связи с ограниченным числом наблюдений в исследование были включены парные глаза 4 пациентов, по 2 в каждой группе, что может наложить отпечаток на результаты статистического анализа. Однако в связи с небольшим числом парных глаз и включением их в равной пропорции в обе группы влияние этого ограничения следует считать незначительным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании мы показали, что пациенты, получающие антиангиогенную терапию в режиме

по потребности в случае перерыва в лечении длительно — до 6 мес., могут, при возобновлении лечения, получать инъекции антиангиогенного препарата в том же режиме без ущерба для функционального результата, что к тому же позволяет сократить количество инъекций в течение первых 6 мес. после возобновления терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). А.С. Харакозов — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста, обзор литературы; А.Н. Куликов — концепция и дизайн исследования, окончательное редактирование текста; Д.С. Мальцев — анализ полученных данных, редактирование текста.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Не указан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singer M.A., Awh C.C., Sadda S., et al. HORIZON: An open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2012. Vol. 119. No. 6. P. 1175–1183. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.12.016
2. Thomas D.S., Warwick A., Olvera-Barrios A., et al. Estimating excess visual loss in people with neovascular age-related macular degeneration during the COVID-19 pandemic. [Internet] medRxiv. June 05, 2020. [дата обращения 20.02.2021]. Доступ по ссылке: <https://doi.org/10.1101/2020.06.02.20120642>.
3. Онуфрийчук О.Н., Газизова И.Р., Малугин Б.Э., Куроедов А.В. Коронавирусная инфекция (COVID-19): офтальмологические проблемы. Обзор литературы // *Офтальмохирургия*. 2020. № 3. С. 70–79. DOI: 10.25276/0235-4160-2020-3-70-79
4. Real J.P., Luna J.D., Palma S.D. The reactivation time in the treatment of AMD: a forgotten key parameter? // *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2018. Vol. 256. No. 6. P. 1079–1087. DOI: 10.1007/s00417-018-3974-0
5. Borrelli E., Grosso D., Vella G., et al. Short-term outcomes of patients with neovascular exudative AMD: the effect of COVID-19 pan-

- demic // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020. Vol. 258. No. 12. P. 2621–2628. DOI: 10.1007/s00417-020-04955-7
6. Харакозов А.С., Куликов А.Н., Мальцев Д.С. Влияние перерыва антиангиогенной терапии на анатомо-функциональный статус пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией // *Офтальмологические ведомости*. 2021. Т. 14, № 1. С. 35–42. DOI: 10.17816/OV59966
7. Jaffe G.J., Kaiser P.K., Thompson D., et al. Differential response to anti-VEGF regimens in age-related macular degeneration patients with early persistent retinal fluid // *Ophthalmology*. 2016. Vol. 123. No. 9. P. 1856–1864. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.05.016
8. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Режимы назначения ингибиторов ангиогенеза при лечении пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией // *Офтальмологические ведомости*. 2019. Т. 12, № 2. С. 47–56. DOI: 10.17816/OV12247-56
9. Chin-Yee D., Eck T., Fowler S., et al. A systematic review of as needed versus treat and extend ranibizumab or bevacizumab treatment regimens for neovascular age-related macular degeneration // *Br J Ophthalmol*. 2016. Vol. 100. No. 7. P. 914–917. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306987

REFERENCES

1. Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al. HORIZON: An open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1175–1183. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.12.016
2. Thomas DS, Warwick A, Olvera-Barrios A, et al. Estimating excess visual loss in people with neovascular age-related macular degeneration du-

- ring the COVID-19 pandemic. [Internet] medRxiv. June 05, 2020. [cited 2021 February 20]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.06.02.20120642>.
3. Onufriichuk ON, Gazizova IR, Maluyugin BE, Kuroyedov AV. Coronavirus Infection (COVID-19): Ophthalmic Problems. Literature Review. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2020;(3):70–79. (In Russ.) DOI: 10.25276/0235-4160-2020-3-70-79

4. Real JP, Luna JD, Palma SD. The reactivation time in the treatment of AMD: a forgotten key parameter? *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2018;256(6):1079–1087. DOI: 10.1007/s00417-018-3974-0
5. Borrelli E, Grosso D, Vella G, et al. Short-term outcomes of patients with neovascular exudative AMD: the effect of COVID-19 pandemic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(12):2621–2628. DOI: 10.1007/s00417-020-04955-7
6. Kharakozov AS, Kulikov AN, Maltsev DS. Effects of treatment interruption on anatomical and functional status of eyes with neovascular age-related macular degeneration receiving anti-VEGF therapy. *Ophthalmology Journal*. 2021;14(1):35–42. (In Russ.) DOI: 10.17816/OV59966
7. Jaffe GJ, Kaiser PK, Thompson D, et al. Differential response to anti-VEGF regimens in age-related macular degeneration patients with early persistent retinal fluid. *Ophthalmology*. 2016;123(9):1856–1864. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.05.016
8. Astakhov YS, Nechiporenko PA. Dosing regimens of angiogenesis inhibitors in the treatment of neovascular age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology Journal*. 2019;12(2):47–56. (In Russ.) DOI: 10.17816/OV12247-56
9. Chin-Yee D, Eck T, Fowler S, et al. A systematic review of as needed versus treat and extend ranibizumab or bevacizumab treatment regimens for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(7):914–917. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306987

ОБ АВТОРАХ

***Александр Сергеевич Харакозов**, врач-офтальмолог;
адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Боткинская, д. 21;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4598-0826>;
eLibrary SPIN: 1208-5237; e-mail: kharakozoff@mail.ru

Алексей Николаевич Куликов, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-6993>;
eLibrary SPIN: 6440-7706; Scopus: 57001225300;
e-mail: alexey.kulikov@mail.ru

Дмитрий Сергеевич Мальцев, д-р мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6598-3982>;
e-mail: glaz.med@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Alexandr S. Kharakozov**, ophthalmologist;
address: 21, Botkinskaya str., Saint Petersburg, 194044, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4598-0826>;
eLibrary SPIN: 1208-5237; e-mail: kharakozoff@mail.ru

Alexey N. Kulikov, MD, Dr. Sci. (Med.), assistant professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-6993>;
eLibrary SPIN: 6440-7706; Scopus: 57001225300;
e-mail: alexey.kulikov@mail.ru

Dmitrii S. Maltsev, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6598-3982>;
e-mail: glaz.med@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author