

УДК 617.736–003.8–053.9–085

### Антиангиогенная терапия возрастной дегенерации макулы

С. В. Шамбра, врач, С. А. Федченко, аспирант, О. В. Рябчун, аспирант, О. Н. Блавацкая, аспирант, А. Р. Король, д-р мед. наук

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», Одесса (Украина)

Email: laserfilatova@gmail.com

**Ключевые слова:** возрастная дегенерация макулы, ингибитор ФРЭС, ранибизумаб, афлиберсепт, бевацизумаб.

**Ключові слова:** вікова дегенерація макули, інгібітор ФРЕС, ранібізумаб, афлібірсепт, бевацізумаб.

**Key words:** age-related macular degeneration, vascular endothelial growth factor inhibitor, ranibizumab, aflibercept, bevacizumab.

Эффективность лечения экссудативной формы возрастной дегенерации макулы (ВДМ) значительно повысилась с применением ингибиторов факторов роста эндотелия сосудов (ФРЭС). В настоящее время анти-ФРЭС терапия стала основным методом лечения, предупреждающим потерю зрения у больных экссудативной формой ВДМ. Поначалу клиницисты с осторожностью использовали эту методику и применяли только на небольшом контингенте больных. Однако результаты отдаленных исследований показали эффективность и безопасность использования данной терапии. При наличии многочисленных развивающихся методик возникают вопросы относительно стратегии лечения. Ответы на эти вопросы дадут представление, как следует вести пациентов с экссудативной формой ВДМ. Основной целью статьи является представить тонкости использования ингибиторов ангиогенеза в условиях, когда вся информация, необходимая для лечения пациентов, еще не оптимизирована или не доступна.

Существует четыре ингибитора ФРЭС, доступных на рынке Украины. Афлиберсепт (Айлия) — ловушка молекулы ФРЭС, одобренная Food and Drug Administration (FDA, USA), European Medicines Agency (ЕМЕА, EU) и Государственным экспертным центром (ГЭЦ, Украина) для лечения экссудативной ВДМ. Бевацизумаб (Авастин) — препарат, являющийся антителом, не одобренный FDA, ЕМЕА и ГЭЦ для внутриглазного применения, но широко используемый не по показаниям. Ранибизумаб (Люцентис) — препарат — фрагмент антитела, одобренный FDA, ЕМЕА и ГЭЦ для лечения экссудативной ВДМ и других заболеваний сетчатки. Таким образом, существующие препараты ФРЭС ингибиторов блокируют эффекты

всех изоформ ФРЭС. При этом четвертый препарат Пегаптаниб-натрия (Макуген) — оптомер на основе нуклеиновой кислоты — селективно блокирует только одну изоформу ФРЭС 165. Он не используется в широкой практике, т.к. не может конкурировать с остальными ингибиторами в эффективности лечения экссудативной ВДМ. Нет данных, сопоставляющих все четыре препарата в одном исследовании, но существует множество исследований, сравнивающих различные их комбинации [35,36].

При оценке эффективности ингибиторов ФРЭС существуют некоторые сложности, например — включение в исследование разных по показателям пациентов, разные трактовки результатов оптической когерентной томографии (ОКТ). Клинические задачи также могут быть разными для каждого исследования. Однако, невзирая на эти сложности, необходимо более детально рассмотреть глобальные клинические исследования, посвященные лечению неоваскулярной ВДМ с помощью анти-ФРЭС ингибиторов.

**Сравнение эффективности ингибиторов ФРЭС.** Лечение пациентов с экссудативной ВДМ представляет собой длительный процесс с большим количеством интравитреальных введений на протяжении многих лет. При этом используется несколько графиков проведения инъекций:

1) Фиксированный график — разработанный фирмой-производителем, график с ежемесячными инъекциями или 1 раз в 2 месяца.

2) PRN (pro re nata) — график введения препарата «по необходимости», когда решение о его вве-

дении принимается на ежемесячном осмотре при сохранении или увеличении отека или ухудшении остроты зрения.

3) Treat and extend — «лечить и откладывать» — препарат вводится в обязательном порядке, но с постоянно увеличивающимися промежутками между инъекциями.

Первым глобальным сравнительным исследованием бевацизумаба и ранибизумаба было Comparison of AMD Treatments Trials (САТТ), спроектированное по четырем направлениям: использование бевацизумаба ежемесячно или «по необходимости», использование ранибизумаба ежемесячно или «по необходимости» [1, 2].

Пациенты в группе «по необходимости» получали однократное лечение и наблюдались ежемесячно. Только те пациенты, у которых зрение ухудшалось или подтверждалось прогрессирующее отек макулы и неоваскуляризации по данным ОКТ или флюоресцентной ангиографии (ФАГ), получали дополнительные инъекции ингибиторов ФРЭС. Исследование остроты зрения с коррекцией проводилось через год. В конце первого года наблюдения бевацизумаб был признан не уступающим по эффективности ранибизумабу при использовании ежемесячно. Однако при дозировке «по необходимости» бевацизумаба в сравнении с ежемесячным введением обоих препаратов не было достоверных различий. Это важное наблюдение было подтверждено и другими исследователями. Независимо от того, какой из четырех ингибиторов ФРЭС исследовался, лучший эффект был получен при ежемесячном использовании.

В группе «по необходимости» было выполнено в среднем 7–8 инъекций в сравнении с ежемесячным [12]. Отмечено, что длительность действия этих препаратов практически одинакова. Изначально предполагалось, что бевацизумаб действует дольше ранибизумаба из-за более длительного периода полувыведения, но в данном исследовании в группе по необходимости это не подтвердилось.

В течение второго года исследования, пациенты, получавшие инъекции в первый год ежемесячно, были переведены в группу «по необходимости» или остались в этой же группе. Пациенты, получавшие ежемесячную дозировку, в конце второго года имели наилучшие результаты, в сравнении с группой по необходимости, имевшей результаты ниже по отношению к ежемесячной, по обоим препаратам. Интересно, что пациенты, которые с ежемесячной дозировки перешли в группу «по необходимости», по окончании первого года исследования имели такие же результаты, как и пациенты, получавшие дозировку «по необходимости» на старте исследования. Эти данные показывают, что в первые два года лечения необходима ежемесячная дозировка. Однако затем можно перейти на дозу «по необходи-

мости» при использовании как бевацизумаба, так и ранибизумаба. Это исследование также показало, что ежемесячная дозировка имеет лучшие перспективы для длительного сохранения зрения. В результате разница в остроте зрения между ежемесячной дозировкой и «по необходимости» составила в среднем только 2 буквы (по таблице ETDRS), что статистически свидетельствует о разнице между двумя группами, но клинически такую разницу трудно оценить. Для некоторых пациентов важнее уменьшить количество инъекций, а также количество визитов и риск осложнений, чем сохранить 2 буквы остроты зрения.

Исследование The Inhibit VEGF in Age-related Choroidal Neovascularization (IVAN), проведенное в Великобритании, было первой международной версией САТТ, с такими же группами как в САТТ. Наиболее значимым отличием было то, что группы по необходимости получали инъекции ежемесячно в первые 3 месяца, а затем разделялись на уже привычные группы и дозировки [3]. Результат исследования IVAN подтвердил результаты САТТ. Бевацизумаб не уступал по эффективности ранибизумабу, как и ежемесячные дозы ингибиторов ФРЭС дозам по необходимости [4].

The VEGF Trap-Eye Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW 1 и VIEW 2) — исследование, сравнивающее результаты лечения пациентов, которые получали ранибизумаб, с результатами лечения пациентов, получавших афлиберсепт [5]. Пациенты в исследованиях VIEW были разделены на четыре группы: афлиберсепт 0,5 мг или 2,0 мг ежемесячно; афлиберсепт 2,0 мг каждый месяц после трех ежемесячных доз; ранибизумаб ежемесячно. В первый год наблюдения в каждой из четырех групп пациентов дозировка препарата была фиксирована. На втором году исследования пациенты всех этих групп получали одну инъекцию раз в три месяца, а также дополнительные повторные инъекции на основании ежемесячного исследования ОКТ и проверки остроты зрения. В конце первого года все пациенты имели почти идентичные показатели повышения остроты зрения: в среднем на 8,3–9,3 букв (по таблице ETDRS).

**Сравнение ингибиторов ФРЭС по активности.** Ни одно клиническое исследование не показало достоверной разницы в эффективности или продолжительности действия афлиберсепта, бевацизумаба и ранибизумаба, несмотря на предыдущие теоретические расчеты. Исследования *in vitro* и фармакокинетическое моделирование показали, что афлиберсепт имеет наибольшую анти-ФРЭС активность по сравнению с ранибизумабом, а ранибизумаб активнее, чем бевацизумаб [6]. Однако ни одно из сравнительных исследований достоверно не выявило лучший препарат, на основании сопоставления остроты зрения после лечения [1,2,5].

### Сравнение ингибиторов ФРЭС по продолжительности действия.

Клинические исследования CATI, IVAN, Groupe d'Evaluation Francais Avastin versus Lucentis (GEFAL) сравнивали результаты лечения пациентов, получавших бевацизумаб и получавших ранибизумаб. В этих исследованиях не было выявлено отличий в продолжительности действия данных препаратов. VIEW 1 и 2 сравнивали афлиберсепт с ранибизумабом. Интересно, что в некоторых группах пациентов в этих исследованиях различия между результатами лечения достигали 40 %. При этом пациенты имели идентичные критерии включения в исследование, получали идентичное лечение, подвергались одинаковым методикам обследования — что свидетельствует о том, как вариабельна может быть экссудативная ВДМ. Вот почему важен индивидуальный подход к каждому пациенту. На втором году наблюдения авторами было отмечено небольшое уменьшение остроты зрения, связанное с переходом на дозировку по необходимости, но во всех четырех группах она была одинаковой. Количество инъекций на втором году наблюдения в группе афлиберсепта было незначительно меньше по сравнению с группой ранибизумаба (но количество инъекций колебалось в обеих группах от 4 до 5 в год).

В других мировых исследованиях также не определялось достоверной разницы в количестве инъекций. Таким образом, и ранибизумаб и афлиберсепт имеют более или менее одинаковую продолжительность действия при лечении неоваскулярной ВДМ.

### Сравнение ингибиторов ФРЭС по безопасности.

Несмотря на относительную безопасность анти ФРЭС терапии, существуют глазные и соматические осложнения. К наиболее значимым глазным осложнениям следует отнести эндофтальмиты, травматические катаракты и отслойки сетчатки. Однако риск возникновения этих осложнений с каждым годом уменьшается, в связи с совершенствованием данного метода лечения. При использовании всех ингибиторов ФРЭС развивалась также атрофия пигментного эпителия сетчатки. Анализ свидетельствует, что атрофия развивается при больших дозировках или частых инъекциях [2,3,4]. В глазах с сухой формой ВДМ это может быть частью естественного процесса и происходит чаще, чем при использовании ингибиторов ФРЭС [9]. Основываясь на данных семилетних исследований лечения ранибизумабом (Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization of AMD (ANCHOR); Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD (MARINA); Open-Label Extension Trial of Ranibizumab for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration (HORIZON)), можно сделать вывод,

что анти-ФРЭС терапия направлена на неоваскулярный компонент экссудативной ВДМ, и эта прогрессирующая атрофия в большинстве случаев вызывает стойкую потерю зрения [9]. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения этого вопроса.

Подъем внутриглазного давления (ВГД) — не самое распространенное осложнение, однако в долгосрочном прогнозе достаточно важное. Краткосрочное повышение ВГД связано с увеличением внутриглазного содержимого при инъекции. Длительное повышение ВГД может быть связано также с агрегацией препарата, пока он находился в шприце [10]. Наиболее часто повышение ВГД наблюдается у пациентов, имеющих преглаукому, и риск, естественно, повышается с увеличением количества инъекций [8].

Немаловажна системная безопасность при использовании ингибиторов ФРЭС. Пациенты с ВДМ априори старше, чем пациенты с диабетическим отеком макулы (ДОМ), и часто имеют общие заболевания. Пациенты с ДОМ могут легче перенести длительный курс лечения препаратами ФРЭС. Характеристика относительной системной безопасности этих ингибиторов ФРЭС сложна по нескольким причинам: 1) ни одно из исследований не охватывало достаточного количества пациентов для определения системных рисков; 2) не существует исследований, сопоставляющих все три ингибитора ФРЭС в отношении безопасности; 3) малый размер выборки, необходимой для сравнения редких осложнений.

Тем не менее, системная безопасность ингибиторов ФРЭС может быть очень важным разделителем между ними. Две большие молекулы (афлиберсепт и бевацизумаб) имеют Fc компонент, в отличие от ранибизумаба. Исследования на животных показали, что молекула, содержащая компонент Fc, обладает тенденцией к длительному системному циркулированию. Это открытие было подтверждено и на человеке. У пациентов с ВДМ и тромбозом ЦВС уровень VEGF вне плазмы был ниже самого низкого уровня количественного предела определения Fc при введении афлиберсепта и бевацизумаба [11]. В IVAN исследовании бевацизумаб вызывал достоверно более выраженную системную VEGF супрессию, чем ранибизумаб [12]. Значимы или нет эти данные, клинически достоверно не доказано.

Системная безопасность афлиберсепта в сравнении с ранибизумабом была оценена в исследовании VIEW [7]. Недавно европейский аналог FDA издал отчет, основывающийся на исходных данных исследования VIEW, и обнаружил интересные тенденции. При анализе пациенты были разделены по возрасту и рассматривались отдельно от пациентов с цереброваскулярными проявлениями, такими как инсульт, и кардиоваскулярными осложнениями,

такими как инфаркт миокарда. Исследователи заметили, что пациенты 85 лет и старше имели более высокий риск цереброваскулярных осложнений в группе афлиберсепта и высокий риск кардиоваскулярных осложнений в группе ранибизумаба до 85 лет в течение первого года исследования. В течение второго года эти риски увеличивались (10,3 % в группе ранибизумаба против 7,4 % в группе афлиберсепта). Цереброваскулярные осложнения в первой возрастной группе в конце второго года составили 9,5 % при лечении афлиберсептом относительно 3,4 % среди получавших ранибизумаб.

В группе ранибизумаба пациенты с инсультом в анамнезе имели повышенный риск повторного развития инсульта и даже смерти в ходе лечения, чем пациенты с неотягощенным анамнезом [14]. Аналогично, у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, гиперлипидемией или аритмией в анамнезе повышался риск развития инсульта и кардиоваскулярных осложнений в ходе лечения ранибизумабом [14].

Риск развития осложнений отмечен во всех исследованиях, проводившихся с применением анти-ФРЭС препаратов. К счастью эти риски малы, и, в общем, не влияют на преимущество данных ингибиторов в борьбе с неоваскулярной ВДМ. Большинство пациентов согласны на этот маленький риск, по сравнению с риском потерять зрение, не получая ингибиторы ФРЭС. Риск развития осложнений не должен влиять на принятие решения о применении анти-ФРЭС терапии, но он может изменить решение о том, какой из ингибиторов ФРЭС использовать для потенциально находящихся в зоне риска пациентов.

Учитывая риск развития инсульта, оправдано применение ранибизумаба в уменьшенной дозировке 0,3 мг, в отличие от стандартной 0,5 мг [18,19]. Например, если после лечения ингибитором ФРЭС у пациента развился инсульт, то ему предлагают перейти на меньшую дозировку ранибизумаба, или же сократить частоту инъекций. Если уж совсем нельзя применять ингибиторы ФРЭС, то есть альтернатива, хотя и не такая эффективная — стероиды.

**Роль лазерной коагуляции и фотодинамической терапии (ФДТ) сегодня.** Лазерная коагуляция была единственным методом лечения пациентов с экссудативной ВДМ в течение многих лет. Многие исследования показали, что, несмотря на разрушительное и негативное действие на зрительные функции, лазерная коагуляция была предпочтительнее, чем отсутствие лечения. В современных условиях применения анти-ФРЭС терапии лазерной коагуляции отведена маленькая роль, она используется в случаях экстрафовеальной локализации субретинальной неоваскулярной мембраны.

Использование ФДТ с вертепорфином заняло нишу между лазеркоагуляцией и анти-ФРЭС те-

рапией. MONT BLANC — двойное слепое, мультицентровое исследование, проведенное в Европе, показало, что комбинация ФДТ и ранибизумаба способствует уменьшению количества инъекций, по сравнению с использованием одного лишь ранибизумаба [15]. Пациенты с впервые выявленной неоваскулярной ВДМ были рандомизированы в группы: ранибизумаб по необходимости; ФДТ и ранибизумаб по необходимости. К концу 12-месячного срока обе группы получили равное количество ранибизумаба по необходимости (около 5 инъекций). Группа монотерапии ранибизумабом имела лучшие показатели зрительных функций, чем группа ранибизумаб по необходимости и ФДТ.

ФДТ может быть методом выбора у пациентов с полипoidalной хориоидальной васкулопатией (ПХВ). В исследовании EVEREST пациенты с ПХВ были рандомизированы в следующие группы: ФДТ с вертепорфином, ранибизумаб 0,5 мг, или их комбинация [16]. В срок 6 месяцев при применении ФДТ или комбинации ФДТ с ранибизумабом лечение было значительно эффективней, чем при использовании чистого ранибизумаба, в достижении полного регресса полипов (71,4 % и 77,8 % против 28,6 % соответственно) [16].

Другое перспективное направление ФДТ заключается в использовании этого метода у пациентов, обладающих рефрактерностью к анти-ФРЭС терапии. Если не удалось добиться отсутствия жидкости в макуле с помощью ингибиторов ФРЭС, добавление ФДТ может стабилизировать процесс. ФДТ снижает нагрузку от применения интравитреальных инъекций и чаще используется на глазах с изначально плохим прогнозом. Одно из исследований, проведенных в Южной Калифорнии, использовало данную методику на 26 глазах с персистирующей субретинальной или интратретинальной жидкостью после трехкратного или более использования анти-ФРЭС терапии [17]. Исследователи статистически доказали повышение остроты зрения спустя 1 и 3 месяца после ФДТ. Было отмечено уменьшение центральной фовеальной толщины сетчатки в сроки 1, 3 и 6 месяцев и увеличение количества глаз с отсутствием протекания по ФАГ от 0,5 до 41 %. Достоверно увеличивался интервал между инъекциями ингибиторов ФРЭС от 1,6 до 2,7 месяцев

**Роль фотографических методов наблюдения у пациентов с экссудативной ВДМ.** Оптическая когерентная томография (ОКТ) остается основным способом мониторинга эффективности лечения ингибиторами ФРЭС. Виртуально любое глобальное исследование использует для этого показатели ОКТ. Конечно, спектральная ОКТ позволяет рассмотреть больше деталей, чем time domain ОКТ, в частности, регистрировать небольшие скопления жидкости. У некоторых пациентов регистрируется остаточная транссудативная жидкость в сетчатке,

но при этом имеются хорошие и стабильные зрительные функции [12]. Таким образом, лечение до получения полного отсутствия транссудативной жидкости в макуле может быть необязательным или невозможным.

ФАГ является единственным методом диагностики, позволяющим фотографически подтвердить диагноз экссудативной ВДМ. При лечении анти-ФРЭС препаратами роль этого исследования ограничена. ФАГ помогает провести дифференциальную диагностику между неоваскулярной ВДМ, центральной серозной хориоретинопатией (ЦСХРП) и псевдовителлиформной дистрофией макулы. ФАГ может быть полезной у пациентов с ВДМ, имеющих признаки транссудативной жидкости на ОКТ. ФАГ помогает клиницистам определить, активен процесс протекания, или нет.

Индоциан-зеленая ангиография реже используется, чем ФАГ, при клиническом исследовании пациентов с ВДМ. Главным образом она эффективна при идентификации ПХВ, а также в дифференциальной диагностике неоваскулярной ВДМ и ЦСХРП.

До появления анти-ФРЭС терапии, ФАГ позволяла определить размеры протекания флюоресцеина, локализацию и ангиографический тип мембраны (скрытая или классическая). Эти характеристики имели значение в эру лазерной коагуляции и ФДТ — разные типы субретинальных неоваскулярных мембран (СНМ) по-разному реагировали на различные типы лечения [18,19]. В исследовании ANCHOR включались пациенты с преимущественно классическими СНМ, в исследовании MARINA — с минимально классическими или скрытыми. По результатам этих двух исследований определено, что тип СНМ не важен при лечении анти-ФРЭС препаратами [12].

**Как часто пациент с неоваскулярной ВДМ должен быть пролечен, когда начинать терапию, и как часто делать инъекции.** На основании глобальных исследований CATТ, IVAN и HARBOR, доказана небольшая разница в зрительных функциях после года лечения — как при инъекциях по необходимости, так и при ежемесячной дозировке. Результаты этих исследований показали, что можно добиться хороших зрительных функций, используя инъекции по необходимости (в среднем от 7 до 8 в год) [1,3,12]. Интересно, что в опубликованных статьях, когда дозировка инъекций по необходимости снижалась до 5,5 в первый год (Study to Evaluate Ranibizumab in Subjects With Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration (SAILOR)), острота зрения становилась субоптимальной [14]. Результаты клинических исследований доказывают, что при экссудативной ВДМ клиницисты используют в среднем от 4 до 6 инъекций [20,21]. В SEVEN-UP исследовании проведено продленное наблюдение пациентов, включенных в ANCHOR,

HORIZON и MARINA и пролеченных анти-ФРЭС препаратом в течение 7,3 лет включая 3,4 года наблюдения после окончания HORIZON [9]. За эти 3,4 года в среднем было выполнено 6,8 инъекций в каждый глаз (2 инъекции в год). Не удивительно, что только 37 % пациентов к концу наблюдения имели остроту зрения  $\geq 20/70$  и 23 %  $> 20/40$ . Другой причиной низкого зрения были атрофические изменения сетчатки и пигментного эпителия, наблюдавшиеся в отдаленном периоде.

Наилучший доказанный график инъекций, позволяющий сохранить зрительные функции — это фиксированный интервал между инъекциями — ежемесячно ранибизумаб или бевацизумаб, либо каждые 2 месяца афлиберсепт. Этот метод основан на опыте наблюдения большого количества пациентов в глобальных клинических исследованиях, но приводит к большой нагрузке на пациентов и врачей, а также к лишним инъекциям. Многие клиницисты придерживаются графика лечения, заключающегося в инъекциях по необходимости или, — «лечи и откладывай». Ежемесячные инъекции, по данным исследований (CATТ, IVAN), превосходят по результатам инъекции по необходимости в период до года. Однако в течение двухгодичного периода такой достоверной разницы уже не обнаруживается. Применение методики «лечи и откладывай», при которой пациенты получают инъекции по необходимости, определяется функциональными и морфологическими изменениями сетчатки, обнаруживаемыми при визитах к врачу. Обычно у пациентов с ВДМ, имеющих стабильные зрительные функции на ежемесячной терапии, период наблюдения может быть продлен до 6 недель. Получать инъекции они могут в зависимости от результатов обследований. При стабильных функциях промежутки между инъекциями могут быть увеличены до 10–12 недель.

В настоящее время нет данных о сравнении методики «лечи и откладывай» и фиксированных ежемесячных инъекций. Однако несколько убедительных доказательств эффективности первого метода предоставили специалисты из глазного госпиталя Виллза (Великобритания), сравнивших в ретроспективе пациентов, пролеченных по методике «лечи и откладывай» ранибизумабом или бевацизумабом в течение полутора лет [22,23]. В первый год количество инъекций в среднем составило 7–8, и острота зрения в среднем увеличилась до 2–2,5 строк. Из этого количества в 96–98 % случаев снижение остроты зрения составило меньше 3 строк, а в 32–33 % она повысилась на 3 и более строки.

По результатам исследований не было выявлено достоверной разницы между этими двумя анти-ФРЭС препаратами при ежемесячной терапии у пациентов с ВДМ. Во втором наблюдении Oubraham

Н. с соавторами наблюдали 45 пациентов по методике «лечи и откладывай», получавших ежемесячно в течение 3 месяцев загрузочные дозировки ранибизумаба. После этого наблюдение продолжилось около 2 недель, включая клинические обследования и ОКТ [24]. Через 12 месяцев прибавка в остроте зрения составила 1,3 строки. Из всего количества наблюдений 95 % глаз потеряли менее 3 строк, из них 26 % прибавили 3 строки, что соответствует результатам ежемесячной терапии в глобальных исследованиях.

Toalster N. с соавторами сравнивали методику «лечи и откладывай» (38 глаз) с методикой по необходимости (52 глаза) [25]. В конце первого года пациенты по методике «лечи и откладывай» получили 7,8 инъекций. Острота зрения в среднем повысилась на 10,8 букв. В конце второго года пациенты в группе по необходимости получили 5,2 инъекции, и острота зрения улучшилась на 2,3 буквы.

Большинство исследований с применением лечения по необходимости требовали ежемесячной оценки, однако показатели зрительных функций были ниже, чем в группах с ежемесячной дозировкой. Общеизвестно, что лучше добиться отсутствия транссудативной жидкости в макуле, чем допустить ее появление и затем лечить. В исследовании SAILOR отмечено, что если пациент показывался реже, чем 1 раз в месяц, его зрение было ниже.

В целом частые, небольшие протекания субретинальной жидкости лучше, чем редкие, но объемные. Врачам нужно прикладывать максимум усилий для предотвращения протеканий во всех проявлениях для предупреждения потери зрения.

В различных исследованиях, сравнивающих анти-ФРЭС препараты, показана их одинаковая эффективность [27]. Но индивидуально у пациентов могут быть разные результаты лечения. Также может наблюдаться невосприимчивость или тахифилаксия к этим препаратам. Lyall DA., с соавторами наблюдали 26 пациентов с ВДМ, которые переходили с введения бевацизумаба на ранибизумаб (10 пациентов) и с ранибизумаба на бевацизумаб (16 пациентов). У 81 % этих пациентов было отмечено улучшение [28]. Такая же реакция была при переводе с ранибизумаба или бевацизумаба на афлиберсепт (28 пациентов), с 89 % улучшением анатомического ответа сетчатки в течение месяца [29]. Таким образом, если лечение одним из ингибиторов ФРЭС не эффективно — необходимо поменять его на другой ингибитор ФРЭС.

В случаях отсутствия эффекта от применения ингибиторов ФРЭС или когда эффект от лечения был субоптимальным, стоит задуматься над увеличением дозировки или частоты введения. Исследование HARBOR включало четыре группы, разделенные по дозировкам: ранибизумаб 0,5 мг в сравнении с увеличенной вчетверо дозой 2,0 мг; ранибизумаб ежемесячно и по необходимости [12]. После трех месяцев применения лечения по необходимости (1 раз в 3 месяца) ранибизумабом 0,5 мг острота зрения составила 10,1 букву, при дозировке 2,0 мг — получена острота зрения в 9,2 буквы, т. е. практически такая же. Однако это исследование не учитывало пациентов, нарушавших режим осмотра или с агрессивным течением болезни.

**Профилактика эндофтальмита.** Эндофтальмит — наиболее опасное осложнение анти-ФРЭС терапии, и риск его возрастает при увеличении количества инъекций. Стандартизированные протоколы лечения, к счастью, намного уменьшают риск возникновения эндофтальмита у пациентов с ВДМ. В случаях эндофтальмита выделяется грамположительная микрофлора, а именно — стафилококк и стрептококк в изолированных культурах. Риск развития эндофтальмита втрое выше при хирургии переднего отрезка, чем при хирургии заднего отрезка глаза [30,31]. Doshi и соавторы провели опыт, разместив среду с агаром на уровне 30 см от подбородка хирурга во время интравитреального введения [32]. Хирург провел эту операцию 4 раза: в маске; без маски; в маске и с обработкой чашки Петри 5 % повидон иодидом; без маски и с не обработанной чашкой Петри и, не разговаривая во время процедуры. После 24 ч инкубационного периода среднее количество колоний составило соответственно 8,6; 1,1; 0,1 и 2,4. Из этого следует, что работа без маски и предоперационной подготовки пациента, особенно если хирург разговаривает во время операций, наиболее способствует развитию эндофтальмита [33]. Однако работа хирурга лишь в маске тоже полностью не исключает риска развития инфекционных осложнений.

Это наблюдение указывает на несколько важных моментов: необходимо надевать маску во время операции, молчать во время набора препарата, пока игла шприца открыта перед операцией, а также проводить предоперационную обработку йодсодержащим антисептиком.

### Литература

1. CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration/ Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ// N Engl J Med. — 2011. — 364(20). — С.1897–1908.
2. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results/ Martin DF, Ma-

- guire MG, Fine SL, et al. // *Ophthalmology*. — 2012. — 119(7). — C.1388–1398.
3. IVAN Study Investigators. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial/ Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. // *Ophthalmology*. — 2012. — 119(7). — C.1399–1411.
  4. **Kodjikian L.** Overview of the GEFAL Study. Presented at: The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting/ Seattle, WA. — May 5–9. — 2013.
  5. **Heier JS, Brown DM, Chong V,** et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration/ VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups// *Ophthalmology*. — 2012. — 119(12). — C.2537–2548.
  6. **Stewart MW.** Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye)/ Rosenfeld PJ, Penha FM, et al. // *Retina*. — 2012. — 32. — C.434–457.
  7. **Hisatomi T.** OCT predicts VEGF levels in human eyes/ *Invest Ophthalmol VisSci*. — 2013. — 54. — C.53–75.
  8. **Schmidt-Erfurth U.** Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies/ Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. // *Ophthalmology*. — 2013. — 120(9). — Doi: 10.1016. — j.opht. — 2013.08.011.
  9. **Rofagha S.** Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: A multicenter cohort study (SEVEN-UP)/ Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K; SEVEN-UP Study Group// *Ophthalmology*. — 2013 May 3. — [Epub ahead of print].
  10. **Kahook MY.** High-molecular-weight aggregates in repackaged bevacizumab/ Liu L, Ruzycki P, et al. // *Retina*. — 2010. — 30(6). — C. 887–892.
  11. **Avery R.** Visual acuity response as a function of the affinity and vitreous half-life of intravitreally administered anti-VEGF agents/ Presented at: American Society of Retina Specialists 2012// Las Vegas, NV.
  12. HARBOR Study Group. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration/ Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et al; // *Ophthalmology*. — 2013. — 120(5). — C.1046–1056.
  13. European Medicines Agency. Assessment report [aflibercept]/ Procedure No. EMEA/H/C/002392/ [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR-Public\\_assessment\\_report/human/002392/WC500135744.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Public_assessment_report/human/002392/WC500135744.pdf). — Accessed June 27, 2013.
  14. **Boyer DS.** Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration/ Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A// *Ophthalmology*. — 2009. — 116(9). — C.1731–1739.
  15. MONT BLANC Study Group. Verteporfin plus ranibizumab for Choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results/ Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, et al; // *Ophthalmology*. — 2012. — 119(5). — C.992–1000.
  16. **Koh A.** EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy/ Lee WK, Chen LJ, et al.// *Retina*. — 2012. — 32(8). — C.1453–1464.
  17. **Tozer K.** Combination therapy for neovascular age-related macular degeneration refractory to anti-vascular endothelial growth factor agents/ Roller AB, Chong LP, et al.// *Ophthalmology*. — 2013. — 120(10). — C. 2029–2034.
  18. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration/ Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al; // *N Engl J Med*. — 2006. — 355(14). — C.1419–1431.
  19. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration/ Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al; // *N Engl J Med*. — 2006. — 355(14). — C.1432–1444.
  20. **Lad EM.** Treatment patterns in neovascular age-related macular degeneration between 2005–2010/ Hammill BG, Qualls LG, Wang F, Cousins SW, Curtis LH// Paper presented at: The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting. — May 5–9, 2013. — Seattle, WA. — Abstract 3819-B0129.
  21. **Holekamp NM.** Real-world utilization of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents in retinal diseases: A Claims Analysis from 2006 to 2011/ Yeh W-S, Chia YJ, Kiss S, Almony A, Kowalski J.// Paper presented at: American Society of Retina Specialists Annual Meeting. — August 25–29. — 2012. — Las Vegas, NV.
  22. **Shienbaum G.** Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen: clinical and economic impact/ Gupta OP, Fecarotta C, Patel AH, Kaiser RS, Regillo CD// *Am J Ophthalmol*. — 2012. — 153(3). — C.468–473.e1.
  23. **Gupta OP.** A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: clinical and economic impact/ Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD// *Ophthalmology*. — 2010. — 117(11). — C.2134–2140.
  24. **Oubraham H.** Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration/ Cohen SY, Samimi S, et al.// *Retina*. — 2011. — 31(1). — C.26–30.
  25. **Toalster N.** A 12-month prospective trial of inject and extend regimen for ranibizumab treatment of age-related macular degeneration/ Russell M, Ng P// *Retina*. — 2013. — 33(7). — C.1351–1358.
  26. **Hassan TS.** Patient perceptions of the treatment regimen and expected outcomes of intravitreal anti-VEGF injections for wet age-related macular degeneration/ Luo CK, Willimas GA. Paper presented at: American Society of Retina Specialists Annual Meeting// August 25–29. — 2012. — Las Vegas, NV.
  27. **Eghuj MS.** Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with Ranibizumab/ Surense TL// *Br J Ophthalmol*. — 2012. — 96(1). — C.21–23.
  28. **Gasparini JL.** Bevacizumab and Ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation/ Fawzi AA, Khondkaryan A, et al.// *Br J Ophthalmol*. — 2012. — 96(1). — C.14–20.
  29. **Cho H.** Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab/ Shah CP, Weber M, Heier JS// *Br J Ophthalmol*. — 2013. — 97(8). — C.1032–1035.
  30. **Lyall DA.** Post-intravitreal anti-VEGF endophthalmitis in the United Kingdom: incidence, features, risk factors, and outcomes/ Tey A, Foot B, et al. // *Eye (Lond)*. — 2012. — 26(12). — C.1517–1526.

31. **McCannel CA.** Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies/*Retina*. — 2011. — 31(4). — С.654–661.
32. **Doshi RR.** Reducing oral flora contamination of Intra-vitreous injections with face mask or silence/ Leng T, Fung AE// *Retina*. — 2012. — 32(3). — С.473–476.
33. **Wen JC.** Bacterial dispersal associated with speech in the setting of intravitreal injections/ McCannel CA, Mochon AB, Garner OB// *Arch Ophthalmol*. — 2011. — 129(12). — С.1551–1554.
34. **Lavole D.** Victims in meningitis outbreak hope for criminal charges against compounding pharmacy/ *NBC News Digital*// November 25, 2013.<http://www.nbcnews.com/health/victims-meningitis-outbreak-hope-criminal-charges-against-compounding-pharmacy-2D1165341>. — Accessed December 2, 2013.
35. **Король А. Р.** Сравнительный анализ эффективности лечения пациентов с экссудативной формой возрастной дегенерации макулы ингибиторами ангиогенеза в зависимости от степени тяжести / А. Р. Король // *Офтальмол. журн.* — 2013 — № 1. — С. 30–37.
36. **Король А. Р.** Гемодинамика в сосудистой оболочке у пациентов с экссудативной формой ВДМ в ходе лечения ингибиторами ангиогенеза и значение медикаментозной коррекции / А. Р. Король, Н. И. Храменко, О. С. Задорожный и др. // *Офтальмол. журн.* — 2013 — № 2. — С. 51–55.

*Поступила 19.11.2014*