

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-11-17>



Отдаленные (60 месяцев) результаты применения антиангиогенной терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. Часть 1

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

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Россия

Цель работы — изучить отдаленные, до 60 месяцев наблюдения, результаты применения анти-VEGF терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. **Материал и методы.** Проведено одноцентровое ретроспективное неконтролируемое когортное исследование результатов лечения 169 пациентов (109 женщин, 60 мужчин), получавших антиангиогенную терапию заболеваний глаз (ранибизумаб, афлиберцепт; начало лечения в период с мая 2010 г. по август 2015 г.). В исследуемую группу вошли 57 человек, остававшихся под регулярным наблюдением в течение 60 мес: «влажная» возрастная макулярная дегенерация (вВМД) — 24 случая, миопическая хориоидальная неоваскуляризация — 20, макулярный отек вследствие окклюзий вен сетчатки — 10, диабетический макулярный отек — 3. Группу сравнения составили 112 пациентов, прекративших наблюдение. Проанализированы результаты клинического и инструментального обследования пациентов обеих групп в динамике, а также данные телефонного опроса группы сравнения о причинах прекращения наблюдения в клинике. Статистическая обработка демографических показателей и результатов лечения проведена с помощью программы Statistica 13.3. Определяли условия нормальности для переменных, непараметрические и параметрические критерии, проведен ранговый дисперсионный анализ данных. **Результаты.** Пациенты исследуемой группы были значимо моложе ($p = 0,0029$), имели более высокую исходную ($p = 0,0019$) и итоговую ($p = 0,00027$) максимальную скорректированную остроту зрения, а также получили существенно большее количество интравитреальных инъекций ($p < 0,000001$), но имели значительно меньший коэффициент интенсивности терапии (отношение числа инъекций к продолжительности наблюдения, выраженной в месяцах) за время лечения ($p < 0,000001$). В исследуемой группе был значительно меньший удельный вес мужчин ($p = 0,041$) и пациентов с вВМД ($p = 0,0010$). Причины прекращения наблюдения в группе сравнения были следующими: отказались от регулярного наблюдения/лечения 57 человек (50,9 % группы сравнения), продолжают лечение в другой клинике — 3 (2,7 %), умерли — 13 (11,6 %), статус неизвестен — 39 (34,8 %). **Заключение.** Данные анализа основных морфофункциональных результатов лечения пациентов исследуемой группы, а также их обсуждение и выводы будут приведены во второй части данной статьи.

Ключевые слова: анти-VEGF терапия; отдаленные результаты; заболевания макулы; телефонный опрос; прекращение наблюдения

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Бобыкин Е.В., Буслаев Р.В., Крохалев В.Я., Морозова О.В., Береснева Н.С. Отдаленные (60 месяцев) результаты применения антиангиогенной терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. Часть 1. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 11-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-11-17>

Long-term results (60 months) of anti-VEGF therapy of macular diseases in real clinical practice. Part 1

Evgeny V. Bobykin ✉, Ruslan V. Buslaev, Vadim Y. Krokhalev, Olga V. Morozova, Nadezhda S. Beresneva

Ural State Medical University, 3, Repin St., Yekaterinburg, 620028, Russia
oculist.ev@gmail.com

Purpose: to study long-term (over a 60 months' follow-up period) results of anti-VEGF therapy for macular diseases in real clinical practice. **Materials and methods.** We undertook a single-center retrospective uncontrolled cohort study of 169 patients (109 women, 60 men) who received anti-VEGF therapy for eye diseases (ranibizumab, aflibercept). The treatment started between May 2010 and August 2015. The study group included 57 patients who remained under regular observation for 60 months. Of these, 24 cases had "wet" age-related macular degeneration (wAMD), 20 cases had myopic choroidal neovascularization, 10 had macular edema due to retinal vein occlusions and 3 had diabetic macular edema. The remaining 112 patients whose follow-up was discontinued made up the comparison group. We analyzed the dynamic results of clinical and instrumental examination in both groups, as well as data from a phone survey among the comparison group about the reasons for the termination of clinical observation. Statistical analysis of demographic data and treatment results was carried out using the Statistica 13.3 software. Conditions of normality for variables, nonparametric and parametric criteria were determined, and rank analysis of variance was carried out. **Results.** The patients in the study group were significantly younger ($p = 0.0029$), had a higher initial ($p = 0.0019$) and final ($p = 0.00027$) best corrected visual acuity, and received a significantly greater number of intravitreal injections ($p < 0.000001$). In contrast, they had a significantly lower rate of therapy intensity factor (the ratio of injections number to the duration of observation in months) over the treatment period ($p < 0.000001$). In addition, the study group had a significantly lower proportion of men ($p = 0.041$) and patients with wAMD ($p = 0.0010$). The reasons for the termination of observation in the comparison group given in the phone survey, were as follows: stopped regular observation / treatment — 57 people (50.9 %), continue treatment in a different clinic — 3 (2.7 %), died — 13 (11.6 %), status unknown — 39 (34.8 %). **Conclusion.** The data of the main morphological and functional results of treatment of the study group patients, discussion and conclusions will be presented in the second part of this article.

Keywords: anti-VEGF therapy; long-term outcomes; macular diseases; phone survey; discontinued follow-up

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Bobykin E.V., Buslaev R.V., Krokhalev V.Y., Morozova O.V., Beresneva N.S. Long-term results (60 months) of anti-VEGF therapy of macular diseases in real clinical practice. Part 1. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 11-7 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-11-17>

Антиангиогенная (антивазопролиферативная или анти-VEGF) терапия, направленная на подавление фактора роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), применяется в мировой офтальмологической практике с 2006 г., а в России — с 2008 г. Многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) подтверждены эффективность и безопасность данного метода для лечения таких распространенных и социально значимых заболеваний, как хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ) различной этиологии, включая «влажную» (неоваскулярную) возрастную макулярную дегенерацию (вВМД) и ХНВ при патологической миопии (мХНВ), макулярный отек на фоне сахарного диабета (диабетический макулярный отек, ДМО) и окклюзий вен сетчатки (МООВС), а также пролиферативная диабетическая ретинопатия и ретинопатия недоношенных [1–3].

В настоящее время наибольший интерес вызывают долгосрочные перспективы применения анти-VEGF терапии. Известны данные исследования SEVEN UP (отдаленные результаты лечения пациентов с вВМД из исследований ANCHOR и MARINA), в котором после 7 лет наблюдения примерно треть испытуемых имела хорошие зрительные функции, а у другой трети максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) снижалась, несмотря на проводимую терапию. По сравнению с исходными показателями в половине случаев отмечена стабилизация МКОЗ к оконча-

нию 7-летнего периода наблюдения. Исследователи пришли к выводу, что у пациентов с вВМД риск снижения зрительных функций сохраняется, несмотря на проводимое лечение [4]. Долгосрочные (5 лет) результаты применения ранибизумаба для лечения ДМО изучались в наблюдении Protocol I DRRCR.net. Препарат применяли по 0,5 мг каждые 4 нед до разрешения отека с возобновлением при рецидивах и сочетали с немедленной или отсроченной (в течение ≥ 24 нед) лазерной коагуляцией сетчатки (ЛКС). Средний прирост МКОЗ за 5 лет составил +7,2 и +9,8 буквы ETDRS в группах немедленного и отложенного лазера ($p = 0,09$), а улучшение ≥ 15 букв зафиксировано у 27 и 38 % участников при среднем числе интравитреальных инъекций (ИВИ) 13 и 17 соответственно. При этом 56 % участников в группе с отсрочкой не получали ЛКС вовсе. Исследователи пришли к выводу, что добавление фокальной / по типу «решетки» ЛКС в отдаленные сроки терапии ДМО ранибизумабом является предпочтительным, но такая схема может потребовать большего количества ИВИ [5].

Известно, что результаты внедрения анти-VEGF терапии в реальную практику не в полной мере соответствуют данным, полученным в РКИ. Это связано с тем, что РКИ, несомненно являющиеся золотым стандартом в смысле оценки эффективности продукта, проводятся в тщательно контролируемых условиях (жесткие критерии отбора пациентов, установленный дизайн, четкое следование протоколу,

не учитывают финансовое бремя и т. д.). При этом установлено, что даже в продольных РКИ возможны искаженные оценки, если пациенты, которые выбывают, не учитываются должным образом в окончательном анализе. Например, по данным обзора, опубликованного в 2018 г., доля пациентов, потерянных для последующего наблюдения, в обзорных исследованиях ВМД составила от 17 до 34 % за первый год лечения, 16–47 % за 2 года и достигала 49–54 % через 4–5 лет [6]. В этой связи другие источники данных — «свидетельства из реального мира» (СРМ, англ. Real World Evidence, RWE), которые представляют собой результаты наблюдений, собранные в рутинной (реальной) клинической практике, могут внести важный вклад в доказательную базу [7, 8]. Для получения более надежных сведений целесообразно параллельное проведение исследований СРМ в дополнение к РКИ, т. е. в идеале эти два направления должны развиваться во взаимодополняющих, а не конкурирующих отношениях. Например, если РКИ ориентированы на оценку эффективности лекарственного средства, то СРМ могут сосредоточиться на эпидемиологии, эффективности, безопасности или стоимости лечения, связанного с этим лекарством [9].

Известное международное многоцентровое исследование AURA (2227 пациентов из Франции, Германии, Италии, Нидерландов, Великобритании, Ирландии, Канады и Венесуэлы), в котором изучали применение анти-VEGF терапии ВМД в реальной клинической практике, показало существенные различия между странами по функциональным результатам и частоте ИВИ. Кроме того, установлено, что в рутинной практике вводят меньше инъекций, чем в РКИ, а более частые посещения и ИВИ были связаны с лучшей динамикой МКОЗ. При этом первый год наблюдения завершили 76,1 %, а второй год — лишь 53,2 % пациентов [10]. Таким образом, долгосрочные результаты применения анти-VEGF терапии в реальной клинической практике представляют несомненный интерес и требуют дальнейшего изучения, что и подтолкнуло нас к проведению данной работы.

ЦЕЛЬ работы — изучить отдаленные, в срок наблюдения 60 мес, результаты применения анти-VEGF терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов, получавших лечение и наблюдавшихся в офтальмологической клинике Уральского государственного медицинского университета.

Критерии включения в исследуемую группу: наличие патологии макулы, являющейся зарегистрированным показателем для анти-VEGF терапии и подтвержденной данными оптической когерентной томографии (ОКТ) и флуоресцентной ангиографии глазного дна; регулярное наблюдение в клинике в течение 60 мес от даты первой ИВИ ингибитора ангиогенеза.

Критерии исключения: низкий уровень комплаенса (грубое нарушение пациентами режима лечения (как правило, отказ от продолжения мониторинга или терапии), лишшающее врача возможности влиять на течение заболевания [11]), недостаточный объем обследования, отсутствие полной или достоверной информации о пациенте.

Из 169 человек, начавших анти-VEGF терапию в период с мая 2010 г. по август 2015 г., критериям включения соответствовали 57 пациентов (исследуемая группа). Группу сравнения составили 112 пациентов, начавших лечение в этот же период, но прекративших наблюдение в клинике ранее чем через 60 мес.

Анти-VEGF терапия включала ИВИ ранибизумаба (все пациенты) и афлиберцепта (19 пациентов в исследуемой группе и 2 человека в группе сравнения), выполнявшиеся амбулаторно в условиях стерильной операционной с применением дозировок и режимов, предписанных инструкциями по медицинскому применению препаратов на момент начала лечения. Изначально все пациенты были подробно проинформированы о хроническом характере своего заболевания, сущности и существующих режимах антиангиогенной терапии, необходимости длительного (зачастую пожизненного) регулярного динамического наблюдения. В ходе лечения часть пациентов исследуемой группы имели нарушения комплаенса, которые в рамках данной работы детально не анализировались.

Для каждого пациента были записаны демографические характеристики (возраст в начале лечения, пол), исходная МКОЗ (десятичная система) обоих глаз. В исследуемой группе дополнительно анализировали показатели МКОЗ и толщину сетчатки в центральной зоне (ТСЦЗ) по данным ОКТ (Optovue RTVue-100) до начала лечения, а также на контрольных осмотрах через 12, 24, 36, 48 и 60 мес. Кроме того, рассчитывали количество ИВИ за каждый год терапии и суммарное, а также коэффициент интенсивности терапии (КИТ, отношение числа ИВИ к продолжительности наблюдения, выраженной в месяцах) через каждые 12 мес наблюдения (табл. 1–2). В группе сравнения учитывали продолжительность лечения и количество ИВИ, итоговую МКОЗ, а также подсчитывали КИТ за весь период лечения (табл. 1). Для оценки безопасности лечения анализировали сопутствующую патологию глаза, который получал терапию, а также ее прогрессирование за время лечения.

Статистический анализ проводили с помощью лицензионной программы Statistica 13.3. Использованы описательные статистики в виде медианы с 25%-ным и 75%-ным квартилями (нижний и верхний квартиль), записанными в квадратных скобках (например, для переменной «возраст» в исследуемой группе — 62 [53; 74]), а также среднего значения с границами 95%-ного доверительного интервала для среднего (обозначены в виде подстрочных знаков до и после среднего значения — $_{58,4} 62,3_{66,2}$). Для рассматриваемых переменных гипотеза о нормальности проверялась с помощью критерия Шапиро — Уилка. В случаях, когда нормальный закон не выполнялся, для обработки данных применяли непараметрические критерии: U-тест Манна — Уитни, критерий Краскелла — Уоллиса (сравнение трех или более несвязанных выборок). Кроме того, использовали t-критерий Стьюдента для зависимых выборок (в случаях нормального распределения показателей), а также методы сравнения таблиц 2×2 и двух качественных признаков в двух несвязанных выборках, выраженных в процентах (сравнение относительных частот в двух группах). Для изучения динамики связанных переменных применяли ранговый дисперсионный анализ (ANOVA) Фридмана и критерий Вилкоксона, а для оценки согласованности результатов — коэффициент конкордации Кендалла. Статистические гипотезы проверялись при уровне значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучены данные 169 пациентов, разделенных на исследуемую группу ($n = 57$) и группу сравнения ($n = 112$). Основные показатели обеих групп представлены в таблице 1, при этом сравнительный анализ показал существенные различия по большинству из них. Поскольку на основании проверки с помощью критерия Шапиро — Уилка гипотезу о нормальности на уровне значимости 0,05 можно было принять

Таблица 1. Исследуемая группа (пациенты, получавшие антиангиогенную терапию в течение 60 мес, n = 57) и группа сравнения (пациенты, потерянные для последующего наблюдения, n = 112)
Table 1. Study group (patients receiving anti-angiogenic therapy for 60 months, n = 57) and comparison group (patients lost to follow-up, n = 112)

Показатель Indicator	Группа Group		
	исследуемая study n = 57	сравнения comparison n = 112	p-значение p-value
Возраст, лет: медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Age, yrs: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	62 [53; 74] 58,4 62,3 66,2	72 [63; 78] 66,7 69,2 71,7	p = 0,0029^
Гендерный состав: мужчины женщины Gender: men women	14 (24,6 %) 43 (75,4 %)	46 (41,1 %) 66 (58,9 %)	p = 0,041*
Нозологический состав: «Влажная» возрастная макулярная дегенерация Миопическая хориоидальная неоваскуляризация Диабетический макулярный отек Макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки Diagnosis: Wet age-related macular degeneration Myopia choroidal neovascularization Diabetic macular edema Macular edema due retinal veins occlusion	24 (42,1 %) 20 (35,1 %) 3 (5,3 %) 10 (17,5 %)	86 (76,8 %) 5 (4,5 %) 11 (9,8 %) 10 (8,9 %)	p = 0,0010** p = 0,18** p = 0,81** p = 0,57**
Продолжительность наблюдения: медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Follow-up duration, month: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	60 [60; 60] 60,0 60,0 60,0	7 [3,5; 17,5] 10,2 12,5 14,8	p < 0,000001^
Число интравитреальных инъекций в исследуемый глаз за время наблюдения в клинике: медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Number of intravitreal injections in the examined eye during treatment: median [25–75 percentile], mean [95%-ный confidence interval]	9 [5; 17] 8,93 10,84 12,75	3 [2; 4,5] 3,23 3,76 4,29	p < 0,000001^
Коэффициент интенсивности терапии за время лечения: медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Coefficient of therapy intensity during treatment: median [25–75 percentile], mean [95%-ный confidence interval]	0,15 [0,08; 0,28] 0,15 0,18 0,21	0,42 [0,26; 0,75] 0,46 0,53 0,60	p < 0,000001^
Исходная максимальная скорректированная острота зрения исследуемого глаза (десятичная система): медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Initial best corrected visual acuity of the examined eye (decimal chart): median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	0,30 [0,15; 0,50] 0,29 0,35 0,42	0,20 [0,08; 0,40] 0,20 0,24 0,28	p = 0,0019^
Итоговая максимальная скорректированная острота зрения исследуемого глаза (десятичная система): медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Final best corrected visual acuity of the examined eye (decimal chart): median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	0,55 [0,35; 0,70] 0,47 0,54 0,61	0,30 [0,10; 0,60] 0,32 0,38 0,43	p = 0,00027^
Исходная максимальная скорректированная острота зрения парного глаза (десятичная система): медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Initial best corrected visual acuity of the fellow eye (decimal chart): median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	0,1 [0,03; 0,68] 0,26 0,36 0,46 #	0,15 [0,04; 0,70] 0,28 0,35 0,42	p = 0,64^

Примечание. ^ — U-критерий Манна — Уитни; * — статистический метод сравнения таблиц 2 × 2; ** — метод сравнения двух качественных признаков в двух несвязанных выборках, выраженных в процентах; # — n = 56 (один из пациентов получал лечение единственного глаза).

Note. ^ — Mann — Whitney U-test; * — statistical method comparison of tables 2 × 2; ** — method for comparing two qualitative features in two unrelated samples, expressed as a percentage; # — n = 56 (one patient received treatment for one eye).

только для переменной «итоговая МКОЗ», то для сравнения применяли U-критерий Манна — Уитни. Установлено, что пациенты группы исследования были статистически значимо моложе (p = 0,0029), имели более высокую исходную (p = 0,0019) и итоговую (p = 0,00027) МКОЗ, а также получили существенно большее количество ИВИ (p < 0,000001), но имели значительно меньший показатель КИТ за время лечения (p < 0,000001). Кроме того, в группе сравнения был

намного больший удельный вес мужчин (двустороннее значение критерия Фишера — p = 0,041 при анализе таблиц 2 × 2) и пациентов с ВМД (p = 0,0010).

Исходная МКОЗ парного глаза статистически значимо не различалась (p = 0,64), однако проведенный углубленный анализ этого параметра показал следующее. Среднее значение исходной МКОЗ парного глаза пациентов с ВМД из исследуемой группы (n = 24) составило 0,050,19_{0,33},

Таблица 2. Характеристики исследуемой группы (пациенты, получавшие антиангиогенную терапию в течение 60 мес, n = 57)
Table 2. Characteristics of the study group (patients who received antiangiogenic therapy for 60 months, n = 57)

Показатель Indicator	Всего Total n = 57	Нозология Diagnosis			
		«влажная» возрастная макулярная дегенерация “wet” age-related macular degeneration n = 24	миопическая хориоидальная неоваскуляризация myopic choroidal neovascularization n = 20	диабетический макулярный отек diabetic macular edema n = 3	макулярный отек вследствие окклюзий вен сетчатки macular edema due to retinal vein occlusion n = 10
Возраст, лет: медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Age, years: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	62 [53; 74] 58,4 62,3 56,2	73,5 [62,5; 78] 66,2 53,8 74,8	54,5 [41; 63,5] 47,2 53,8 60,4	53 [35; 56] 19,8 48,0 76,2	65,5 [52; 74] 53,7 64,0 74,3
Мужчин Men	14 (24,6 %)	5 (20,8 %)	4 (20,0 %)	1 (33,3 %)	4 (40,0 %)
Женщин Women	43 (75,4 %)	19 (79,2 %)	16 (80,0 %)	2 (66,7 %)	6 (60,0 %)
Число интравитреальных инъекций в исследуемый глаз за 60 мес наблюдения: медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Number of intravitreal injections in the examined eye during 60 months of follow-up: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	9 [5; 17] 8,93 10,84 12,75	14,5 [8,5; 20,5] 11,66 14,5 17,34	3,5 [3,0; 8,5] 3,86 5,80 7,74	14 [8; 22] -2,8 14,67 32,1	7 [5; 17] 5,34 11,00 16,67
Исходная максимальная корригированная острота зрения исследуемого глаза (десятичная система): медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Initial best corrected visual acuity of the examined eye (decimal chart): median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	0,30 [0,15; 0,50] 0,29 0,35 0,42	0,38 [0,20; 0,55] 0,31 0,42 0,52	0,20 [0,15; 0,40] 0,18 0,28 0,38	0,55 [0,25; 0,75] -0,11 0,52 1,14	0,33 [0,15; 0,40] 0,16 0,30 0,44
Итоговая максимальная корригированная острота зрения исследуемого глаза (десятичная система): медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Final best corrected visual acuity of the examined eye (decimal chart): median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	0,55 [0,35; 0,70] 0,47 0,54 0,61	0,50 [0,33; 0,65] 0,40 0,50 0,60	0,53 [0,35; 0,65] 0,41 0,52 0,62	0,90 [0,40; 1,0] -0,03 0,77 1,37	0,75 [0,35; 0,90] 0,38 0,63 0,88
Исходная толщина сетчатки исследуемого глаза в центральной зоне, мкм: медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Initial central retinal thickness of the examined eye, µm: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	328 [290; 413] 336,0 363,2 390,3	315 [275; 388] 304,0 343,4 382,7	317 [284; 338] 292,9 324,3 355,7	332 [299; 361] 42,9 397,3 751,8	507 [400; 545] 408,1 478,1 548,1
Итоговая толщина сетчатки исследуемого глаза в центральной зоне, мкм: медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал] Final central retinal thickness of the examined eye, µm: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	237 [203; 263] 221,7 237,2 252,8	207 [172; 238] 190,6 209,8 229,1	248,5 [234; 286,5] 235,6 264,9 294,2	280 [201; 283] 139,2 254,7 370,2	246 [212; 260] 199,8 242,5 285,2
Исходная максимальная корригированная острота зрения парного глаза (десятичная система): медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал]* Initial best corrected visual acuity of the fellow eye (decimal chart): median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]*	0,1 [0,03; 0,68] 0,26 0,36 0,46	0,045 [0,02; 0,13] 0,05 0,19 0,33	0,40 [0,08; 0,63] 0,24 0,39 0,54	0,65 [0,01; 0,80] -0,56 0,49 1,53	0,85 [0,6; 1,0] 0,38 0,69 1,0
Итоговая максимальная корригированная острота зрения парного глаза (десятичная система): медиана [25%-ный и 75%-ный квартиль], среднее [95%-ный доверительный интервал]* Final best corrected visual acuity of the fellow eye (decimal chart): median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]*	0,23 [0,03; 0,78] 0,29 0,40 0,50	0,055 [0,02; 0,15] 0,05 0,18 0,32	0,60 [0,15; 0,78] 0,34 0,50 0,67	0,60 [0,03; 0,90] -0,59 0,51 1,61	0,90 [0,3; 1,0] 0,40 0,69 0,99

Примечание. * — n = 56 (один из пациентов имел макулярный отек после окклюзии ретинальных вен на единственном глазу).
Note. * — n = 56 (one of the patients had macular edema due to retinal vein occlusion in a single eye).

а пациентов с ВМД из группы сравнения ($n = 86$) — $0,240,32_{0,40}$ ($p = 0,042$ при использовании U-теста Манна — Уитни). Исходная МКОЗ глаза, получавшего лечение, у этих категорий пациентов была соответственно $0,310,42_{0,52}$ против $0,180,23_{0,27}$ ($p = 0,00047$ при использовании U-теста Манна — Уитни). Таким образом, установлено статистически значимое на уровне $0,05$ различие между подгруппами, подтвердившее ранее выявленную нами закономерность: высокая исходная МКОЗ глаза, получающего анти-VEGF терапию, и низкая МКОЗ парного глаза являются факторами, повышающими приверженность лечению пациентов с ВМД [11].

Нам также удалось проанализировать причины прекращения наблюдения в клинике пациентов группы сравнения, поскольку все они были включены в телефонный опрос, который был проведен нами в феврале 2020 г. с использованием опросника, предложенного E. Boulanger-Scemata и соавт. [12, 13]. По его результатам пациенты группы сравнения, которых можно определить как «потери для последующего наблюдения» в клинике (ПДПН; от англ. Loss to Follow-up, LTFU), распределились следующим образом: прекратили регулярное наблюдение/лечение — 57 человек (50,9 % группы сравнения), продолжают лечение в другой клинике — 3 (2,7 %), умерли — 13 (11,6 %), статус неизвестен — 39 (34,8 %) (рисунк).

Таким образом, можно констатировать, что пациенты, оставшиеся под наблюдением на протяжении 60 мес и включенные в исследуемую группу, составили примерно одну треть (57; 33,7 %) от общего количества начавших анти-VEGF терапию. Другая треть субъектов (57; 33,7 %) полностью прекратила наблюдение; среди причин, указанных в анкетах, фигурировали: неудовлетворенность результатами лечения (34 ответа; 30,4 % пациентов группы сравнения), финансовое бремя (17; 15,2 %), прогрессирование общих сопутствующих заболеваний (6; 5,4 %), большое расстояние от дома до больницы (5; 4,5 %), бремя мониторинга (2; 1,8 %), плохая переносимость лечения (1; 0,9 %), не смогли или отказались уточнить мотивы прекращения лечения 4 (3,6 %) респондента. Среди оставшейся трети пациентов преобладали лица, связаться с которыми не удалось (39; 34,8 % участников опроса). Установлен факт смерти 13 (11,6 %) человек, средний возраст которых на момент начала лечения составил 74,4 года; причины летальных исходов не анализировались, их связь с проводимым лечением не установлена. О смене клиники для продолжения анти-VEGF терапии сообщили лишь 3 (2,7 %) опрошенных, что может указывать как на относительно небольшой удельный

вес пациентов, которых не устроили условия лечения, предложенные нами, так и на ограниченную доступность данного вида медицинской помощи.

Нозологический состав исследуемой группы был следующим: ВМД — 24 (42,1 %) случая, мХНВ — 20 (35,1 %), МООВС — 10 (17,5 %), ДМО — 3 (5,3 %). Преобладание пациентов с ВМД обусловлено их значительным исходным перевесом (110 из 169 пациентов обеих групп, 65,1 %), при этом оставались под наблюдением на протяжении 5 лет лишь 21,8 % из них. Наилучшую приверженность лечению продемонстрировали пациенты с мХНВ, среди которых 80 % (20 из 25) соответствовали критериям включения в исследуемую группу. Для МООВС удельный вес субъектов, оставшихся под наблюдением все 60 мес, составил 50 % (10 из 20). К сожалению, в рамках данного исследования нам не удалось детально изучить пациентов с ДМО по той причине, что из 14 пациентов, начавших анти-VEGF терапию, в исследуемую группу вошли только 3 (21,4 %), что недостаточно для проведения статистического анализа. Это связано, с одной стороны, с особенностями организации офтальмологической службы (направление потока пациентов с офтальмодиабетом в определенные учреждения), а с другой — с традиционно низкой комплаентностью этого контингента [14].

Нами проведен детальный сравнительный анализ данных исследуемой группы пациентов с различными нозологиями (см. табл. 2). Для статистической обработки использовали критерий Краскелла — Уоллиса (сравнение трех или более несвязанных выборок), который показал следующие достоверные различия (на уровне значимости $0,05$): пациенты с ВМД старше, чем пациенты с мХНВ ($p = 0,0013$); пациенты с ВМД получили большее количество ИВИ за время исследования, чем пациенты с мХНВ ($p = 0,00018$); исходная и итоговая МКОЗ исследуемых с различными нозологиями не различались; исходная ТСЦ3 пациентов с МООВС была больше, чем при мХНВ ($p = 0,0035$) и ВМД ($p = 0,0048$); итоговая ТСЦ3 субъектов с мХНВ выше, чем при ВМД ($p = 0,0070$); исходная МКОЗ парного глаза у пациентов с ВМД была существенно ниже, чем у лиц с МООВС ($p = 0,032$); итоговая МКОЗ парного глаза при ВМД была существенно ниже, чем при мХНВ ($p = 0,049$) и МООВС ($p = 0,0085$).

Основные морфофункциональные результаты лечения пациентов исследуемой группы, их анализ, обсуждение и заключение будут представлены во второй части данной статьи.

ВЫВОДЫ

1. Из 169 пациентов, включенных в анализ, оставались под наблюдением в клинике на протяжении 60 мес и составили исследуемую группу 57 (33,7 %). Причины прекращения наблюдения в группе сравнения ($n = 112$), изучавшиеся с помощью телефонного опроса, были следующими: отказались от регулярного наблюдения/лечения — 57 (50,9 %), продолжают лечение в другой клинике — 3 (2,7 %), умерли — 13 (11,6 %), статус неизвестен — 39 (34,8 %).

2. Пациенты исследуемой группы были статистически значимо моложе ($p = 0,0029$), имели более высокую исходную ($p = 0,0019$) и итоговую ($p = 0,00027$) МКОЗ, а также получили существенно большее количество ИВИ ($p < 0,000001$), но имели значительно меньший показатель КИТ за время лечения ($p < 0,000001$). Кроме того, в исследуемой группе был значительно меньший удельный вес мужчин ($p = 0,041$) и пациентов с ВМД ($p = 0,0010$).



Рисунок. Соотношение пациентов исследуемой группы ($n = 57$) и группы сравнения ($n = 112$) с учетом статуса последних по данным телефонного опроса

Figure. The ratio of patients in the study group ($n = 57$) and the comparison group ($n = 112$), taking into account the status of patients in the comparison group according to the phone survey

Литература/References

1. Охотимская Т.Д., Зайцева О.В. Афлиберцепт в лечении заболеваний сетчатки. Обзор клинических исследований. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (2): 103–11. [Okhotsimskaya T.D., Zaitseva O.V. Aflibercept for the therapy of retinal diseases. A review of clinical studies. Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (2): 103–11 (in Russian)]. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-2-103-111
2. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Режимы назначения ингибиторов ангиогенеза при лечении пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. Офтальмологические ведомости. 2019; 12 (2): 47–56. [Astakhov Yu.S., Nechiporenko P.A. Dosing regimens of angiogenesis inhibitors in the treatment of neovascular age-related macular degeneration patients. Ophthalmology Journal. 2019; 12 (2): 47–56 (in Russian)]. doi: 10.17816/OV12247-56
3. Бобыкин Е.В. Современные подходы к лечению диабетического макулярного отека. Офтальмохирургия. 2019; 1: 67–76. [Bobykin E.V. Current approaches to the treatment of diabetic macular edema. A literature review. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019; 1: 67–76 (in Russian)]. doi: 10.25276/0235-4160-2019-1-67-76
4. Rofagha S., Bhisitkul R.B., Boyer D.S., et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVENUP). Ophthalmology. 2013; 120 (11): 2292–99. doi: 10.1016/j.optha.2013.03.046
5. Elman M.J., Ayala A., Bressler N.M., et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. Ophthalmology. 2015; 122 (2): 375–81. doi: 10.1016/j.optha.2014.08.047
6. Mehta H., Tufail A., Daien V., et al. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. Progress in retinal and eye research. 2018; 65: 127–46. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.12.002
7. Garrison L.P.Jr., Neumann P.J., Erickson P., et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. Value Health. 2007; 10 (5): 326–35. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x
8. Page M.J. Get real: Demonstrating effectiveness with real world evidence. Available at: <https://www.medpace.com/wp-content/uploads/2016/12/Get-Real-Demonstrating-Effectiveness-RWE.pdf> (accessed 15.07.2022).
9. Kim H.S., Lee S., Kim J.H. Real-world Evidence versus randomized controlled trial: clinical research based on electronic medical records. J. Korean Med. Sci. 2018; 33 (34): e213. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e213
10. Holz F.G., Tadavoni 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): 220–6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305327
11. Бобыкин Е.В. Влияние уровня комплаенса на эффективность антиангиогенной терапии неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (4): 88–96. [Bobykin E.V. The influence of patient compliance with antiangiogenic therapy on its efficacy for neovascular age-related macular degeneration. Vestnik oftal'mologii. 2014; 130 (4): 88–96 (in Russian)].
12. Бобыкин Е.В., Крохалев В.Я., Береснева Н.С., Буслаев Р.В., Морозова О.В. Причины прекращения анти-VEGF-терапии в условиях реальной клинической практики: результаты телефонного опроса пациентов с заболеваниями макулы. Офтальмологические ведомости. 2020; 13 (4): 73–82. [Bobykin E.V., Krokhaliev V.Y., Beresneva N.S., Buslaev R.V., Morozova O.V. Reasons for anti-VEGF treatment discontinuation in real clinical practice: results of a phone survey of patients with macular diseases. Ophthalmology Journal. 2020; 13 (4): 73–82 (in Russian)]. doi: 10.17816/OV41716
13. Boulanger-Scemama E., Querques G., About F., et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: a five-year study of adherence to follow-up in a real-life setting. Journal francais d'ophtalmologie. 2015; 38 (7): 620–7. doi: 10.1016/j.jfo.2014.11.015
14. Бобыкин Е.В., Морозова О.В., Буслаев Р.В. Оценка продолжительности антиангиогенной терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. Практическая медицина. 2017; 110 (9): 43–8. [Bobykin E.V., Morozova O.V., Buslaev R.V. Duration of anti-VEGF therapy of neovascular macular diseases in real clinical practice. Practical medicine. 2017; 110 (9): 43–8 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: Е.В. Бобыкин — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, написание статьи; Р.В. Буслаев, В.Я. Крохалев — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, в интерпретации данных; О.В. Морозова, Н.С. Береснева — сбор данных.

Author's contribution: E.V. Bobykin — concept and design of the study, writing of the article; R.V. Buslaev, V.Y. Krokhaliev — concept and design of the study, data interpretation, analysis and interpretation of the results; O.V. Morozova, N.S. Beresneva — data collection.

Поступила: 19.12.2020. Переработана: 08.01.2021. Принята к печати: 20.01.2021
Originally received: 19.12.2020. Final revision: 08.01.2021. Accepted: 20.01.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Россия

Евгений Валерьевич Бобыкин — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии

Руслан Вячеславович Буслаев — врач-офтальмолог, соискатель кафедры офтальмологии

Вадим Яковлевич Крохалев — канд. геол.-минерал. наук, доцент, доцент кафедры медицинской физики, информатики и математики

Ольга Викторовна Морозова — врач-офтальмолог, соискатель кафедры офтальмологии

Надежда Сергеевна Береснева — клинический ординатор кафедры офтальмологии

Для контактов: Евгений Валерьевич Бобыкин,
oculist.ev@gmail.com

Ural State Medical University, 3, Repin St., Yekaterinburg, 620028, Russia
Evgeny V. Bobykin — Cand. of Med. Sci., associate professor, chair of ophthalmology

Ruslan V. Buslaev — ophthalmologist, postgraduate, chair of ophthalmology
Vadim Y. Krokhaliev — Cand. of Geology-Mineralogy Sci., associate professor, chair of medical physics, informatics and mathematics

Olga V. Morozova — ophthalmologist, postgraduate, chair of ophthalmology
Nadezhda S. Beresneva — clinical resident, chair of ophthalmology

Contact information: Evgeny V. Bobykin,
oculist.ev@gmail.com