https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105

Анти-VEGF терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований к реальной клинической практике

Р.Р. Файзрахманов — д-р мед. наук, профессор Института усовершенствования врачей, заведующий Центром офтальмологии

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

Революционным направлением в лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (нВМД) является антиангиогенная терапия, направленная на блокаду факторов роста новообразованных сосудов (VEGF). На данный момент для применения в офтальмологии зарегистрировано два анти-VEGF препарата, а поиск новых молекул лишь набирает обороты. В ходе изучения новых подходов к лечению и разработки инновационных препаратов современная медицина опирается на данные международных рандомизированных клинических исследований (РКИ). Подобный вектор научных интересов обоснован высокой степенью достоверности данных, получаемых в РКИ. Однако при анализе эффективности анти-VEGF терапии у пациентов с нВМД в реальной клинической практике (РКП) многие офтальмологи выявляют несоответствие ожидаемых (на основании РКИ) и получаемых «в жизни» морфофункциональных результатов. Вследствие этого важно отметить, что РКИ определяют должный идеал динамики морфофункциональных параметров, которого можно достичь лишь при правильном построении терапии в РКП. Результаты, получаемые в практике каждого специалиста, напрямую зависят от тщательности следования прописанным протоколам лечения, бремени лечения, а также потенциала самого лекарственного средства. В данном обзоре литературы представлен сравнительный анализ результатов применения анти-VEGF препаратов (ранибизумаба и афлиберцепта), полученных в ключевых РКИ, с исходами их применения в РКП по показанию нВМД.

Ключевые слова: неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, афлиберцепт, ранибизумаб, реальная клиническая практика

Для цитирования: Файзрахманов Р.Р. Анти-VEGF терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований к реальной клинической практике. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 97-105. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105

Конфликт интересов: опубликовано при поддержке АО «БАЙЕР».

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

© Р.Р. Файзрахманов

Anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to routine clinical practice

R.R. Fayzrakhmanov — Dr. Med. Sci., Professor at Institute for Advanced Medical Training, Head of Center for ophthalmology

N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., 105203, Moscow, Russia
rinatrf@gmail.com

Antivasoproliferative therapy is a revolutionary trend in the treatment of neovascular age-related macular degeneration (nAMD), as it is aimed at blocking growth factors of the newly formed vessels. Currently, two anti-VEGF drugs are registered for ophthalmological use, and the search for new molecules is only gaining momentum. Studying new approaches to treatment and developing innovative drugs, modern medicine relies on the data from international randomized clinical trials (RCT). The fact that this direction attracts much scientific interest is explained by high reliability of the data obtained with RCTs. However, when analyzing the effectiveness of anti-VEGF therapy in patients with nAMD in routine clinical practice, many ophthalmologists are confronted with discrepancies between the expected morphological and functional results as predicted by RCTs and those obtained in reality. It is thus important to bear in mind that RCTs simply determine how the dynamics of morphofunctional parameters should look like, whilst the ideal result is only achievable through correct implementation of therapeutic strategy in real clinical practice. The results obtained in the practice of any specialist wholly depend on how carefully the prescribed treatment protocols are followed by doctors and patients, how burdensome the treatment is, as well as on the potential of the medication. This literary review offers a comparative analysis of the results achieved by using anti-VEGF drugs (ranibizumab and aflibercept) obtained in key RCTs and in routine clinical treatment of nAMD patients.

Keywords: neovascular age-related macular degeneration, nAMD, aflibercept, ranibizumab, routine clinical practice

For citation: Fayzrakhmanov R.R. Anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to routine clinical practice. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 97-105 (in Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105

Conflict of interests: The publication is supported by Bayer, JSC.

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

Патология центрального отдела сетчатки является одной из основных причин снижения зрения. Среди нозологий, относящихся к данной группе заболеваний, лидирующие позиции занимает возрастная макулярная дегенерация (ВМД) [1, 2]. В настоящее время приняты несколько классификаций ВМД, однако единый подход не выработан. В общем представлении у данного заболевания выделяются две стадии: ранняя ВМД, характеризующаяся сохранной зрительной функцией и морфологическими изменениями различной степени выраженности, и поздняя ВМД, которая подразделяется на два подтипа/формы: «сухая» форма (географическая атрофия, ГА) и «влажная» форма (неоваскулярная ВМД, нВМД) [3]. Согласно современным представлениям о стадийности течения заболевания, обе формы ВМД, за счет известной общности патогенетических механизмов, могут рассматриваться как последовательно или параллельно протекающие процессы и наблюдаться у пациента на одном и том же глазу на различных временных этапах. При этом если пытаться отграничить данные формы друг от друга на основании их морфофункциональных проявлений, то для ГА характерна гибель клеток пигментного эпителия сетчатки и вышележащих фоторецепторов с постепенным снижением зрения, а для нВМД характерно развитие хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) и стремительное снижение остроты зрения (ОЗ) [4]. В случае нВМД уже в течение 3 мес с момента манифестации заболевания 1–3 строки ОЗ могут быть утрачены. После развития у пациентов ХНВ при отсутствии лечения на втором глазу, и в отсутствие своевременного вмешательства, слепота развивается уже в течение нескольких месяцев [3, 5]. Бремя снижения зрения вследствие нВМД для пациента, его родственников и государства чрезвычайно велико. Качество жизни пациента с этой патологией может ухудшиться в кратчайшие сроки: нарушается психоэмоциональное состояние, снижается способность читать, писать, обслуживать себя, управлять автомобилем и заниматься спортом [6]. Помимо этого, нарушения зрения удваивают риск травм, связанных с падением, что особенно опасно для пациентов старших возрастных групп [7].

Если представлять заболеваемость ВМД в цифрах, то по приблизительным оценкам на начало XXI века около 30 млн человек живут с ВМД, причем часть из них не знают о своем заболевании [8, 9]. С наблюдаемым увеличением доли возрастного населения планеты закономерно ожидается и рост числа пациентов с данным заболеванием [9, 10]. Так, по оценкам экспертов, число пациентов с диагностированной ранней ВМД увеличится до 21,5 млн к 2040 г., а с поздней ВМД — удвоится к 2040 г. и достигнет ориентировочно 4,8 млн [10]. Все вышеперечисленные факты определяют важность дальнейшей разработки лечебно-профилактических мероприятий по контролю заболеваемости ВМД и подчеркивают необходимость повсеместного распространения существующих подходов и рекомендаций к лечению, в особенности неоваскулярной формы данного заболевания.

Современные подходы к терапии ВМД. Совершенствование скрининговых программ, появление новых диагностических методик и выявление дополнительных звеньев патогенеза определяют эволюцию подходов к терапии ВМД, а также вектор проводимых исследований [11–14]. В последние десятилетия активно изучается роль макулярных пигментов (МП) в процессах зрительной активности у пациентов с различными патологиями центрального отдела сетчатки. Эпидемиологические исследования показали прямую корреляционную связь низкого уровня МП с повышением риска развития ВМД. Глобальные исследования по этому вопросу, такие как CARMA (The Carotenoids in Age-Related Maculopathy), AREDS (Age-Related Eye Disease Study) I, AREDS II, Rotterdam Study, TOZAL study, доказали возможность коррекции уровня МП в сетчатке при их использовании в качестве добавок к пище, тем самым снижая риск развития дегенеративных процессов [14, 15]. Данная терапия активно и всесторонне используется при лечении «сухой» формы ВМД. Однако в случае нВМД на современном этапе развития офтальмологии данная терапия может использоваться лишь как вспомогательная при применении основного патогенетически обоснованного лечения [16, 17].

После раскрытия основной роли факторов семейства VEGF в развитии ХНВ направленность вектора поиска методов терапии нВМД была сосредоточена на поиске способов блокады вазопролиферации [13, 18, 19]. На данный момент революционным направлением в лечении нВМД является антиангиогенная терапия, направленная на ингибирование факторов роста новообразованных сосудов [4, 20]. При использовании препаратов данной группы у пациентов с нВМД возможна не только морфологическая стабилизация процесса по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), но и улучшение функциональных показателей [20–24]. На сегодняшний день антиангиогенная терапия является основным методом терапии ВМД, сопровождающейся развитием ХНВ [13, 16–18].

Рандомизированные клинические исследования (РКИ). Печальный опыт внедрения в медицинскую практику в 1960-х годах талидомида — препарата, не прошедшего должную проверку, побудил научно-медицинское сообщество к созданию стандартизованной модели изучения в клинических исследованиях всех вновь разрабатываемых препаратов [25]. Текущая модель доказательной медицины, базирующаяся на четко прописанных правилах GCP (Good Clinical Practice, Правила проведения клинических исследований), призвана решить отнюдь не простую задачу внедрения в практику врачей проверенных, безопасных и эффективных методов лечения [26].

Путь нового препарата в клинических исследованиях проходит через несколько этапов, которые фактически определяют градацию клинических испытаний на 4 фазы: I, II, III, IV. Каждая фаза клинических испытаний призвана давать ответы на свои четко поставленные вопросы, глобально нацеленные на принятие решения о дальнейшей регистрации препарата или нового показания для применения уже зарегистрированного лекарственного средства (ЛС) [27]. При этом можно также выделить исследования реальной клинической практики (РКП), главной целью которых является распространение среди врачей опыта использования препарата на обычных пациентах, приходящих на прием каждый день [28].

Традиционно исследования III фазы являются наиболее масштабными, поскольку именно их результаты служат ключевым источником информации об эффективности и безопасности препарата и неопровержимым обоснованием для внедрения нового ЛС во врачебную практику. Данные, полученные по итогу исследований III фазы, являют собой основу для создания официальной инструкции по применению ЛС. Чаще всего исследования III фазы планируются как двойные слепые контролируемые рандомизированные и проводятся на большой выборке пациентов. При этом включение пациентов в подобные исследования осуществляется с учетом критериев включения и исключения, обусловливающих идеальные условия для обнаружения представляющего интерес клинического эффекта [27, 29]. Традиционная модель РКИ реализуется и позволяет достигать поставленных задач благодаря ряду факторов [30, 31]:

- большая выборка пациентов;
- длительные сроки наблюдения;
- выверенные критерии включения и исключения;
- соизмеримость вариаций в группах сравнения;
- контролируемость исследования: исследование проводится в соответствии с разработанным протоколом и в нем имеется группа сравнения (контрольная);

• исключение факторов, искажающих результаты (малая выборка пациентов, низкая приверженность к лечению, высокий процент выбывших испытуемых и т. д.);

• обоснованная разработка дизайна исследования согласно поставленным целям.

Для подтверждения эффективности и безопасности использования анти-VEGF терапии для лечения нВМД было проведено несколько рандомизированных исследований III фазы: MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) и ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration) [22, 23]. Исследование MARINA определило воздействие анти-VEGF препарата ранибизумаб на классические и скрытые ХНВ. Установлено, что через 2 года проводимой ежемесячной антиангиогенной терапии у более 90 % пациентов с классической и скрытой ХНВ отмечалась стабилизация или улучшение максимально корригированной ОЗ (МКОЗ). В группе контроля (инъекции плацебо) такой результат наблюдался в 52,9 % случаев. В группах ранибизумаба наблюдалось улучшение зрительных функций на 15 и более букв по системе ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) у 26,1–33,3 % пациентов в зависимости от дозировки изучаемого препарата в сравнении с контролем, где данная положительная динамика наблюдалась лишь в 3,8 % случаев [22].

Сравнительная оценка эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) и анти-VEGF препаратов проведена в исследовании ANCHOR [23, 32]. Пациенты были рандомизированы в три группы: для получения ФДТ каждые 3 мес в течение 2 лет в одной из них либо ежемесячных интравитреальных инъекций ранибизумаба в разных дозировках в двух других группах. Ключевым сравниваемым параметром было изменение функциональных показателей, установленное на основании измерения МКОЗ по таблице ETDRS. Установлено, что к концу 2-го года при использовании ФДТ в моновариантe выраженное снижение ОЗ на 15 и более букв зафиксировано в 34,3 % случаев, при этом положительный эффект — повышение ОЗ на 15 и более букв наблюдался лишь у 6,3 % пациентов. Ранибизумаб показал более высокие результаты; отрицательная динамика (снижение МКОЗ на 15 и более букв) наблюдалась у 10 %, повышение МКОЗ на 15 и более букв — у 34,3–41,0 %. По итогам 2-летнего периода наблюдения в группе ранибизумаба ОЗ повысилась в среднем на 8,1–10,7 буквы, при использовании ФДТ ОЗ снизилась в среднем на 9,8 буквы [32]. Оценивая результаты проведенных исследований можно сделать вывод о том, что анти-VEGF-препараты демонстрируют более высокие показатели эффективности в сравнении с отсутствием лечения и ФДТ, что позволяет им стать терапией выбора в лечении нВМД.

Следует понимать, что бремя лечения нВМД достаточно существенно как для пациентов, так и для лечебного учреждения. Режим ежемесячного введения анти-VEGF препаратов, продемонстрировавший свою эффективность при применении в РКИ, является не самым удобным вариантом терапии, в связи с чем исследовательский и практический интерес представляет изучение потенциала препарата в отношении уменьшения количества инъекций. Возможность снижения количества интравитреальных инъекций антиангиогенного препарата Ранибизумаб оценивалась в открытом расширенном исследовании HORIZON (An Open-Label Extension Trial of Ranibizumab for Choroidal Neovascular Secondary to Age-Related Macular Degeneration) [33]. В данном исследовании ранибизумаб назначали по необходимости, согласно клиническому протоколу, для терапии пациентов, изначально принимавших участие в исследованиях MARINA, ANCHOR, FOCUS и получавших ежемесячные инъекции препарата. Полученные результаты демонстрируют, что у пациентов, исходно находившихся на интенсивном лечении ранибизумабом (ежемесячные инъекции) в рамках оригинальных исследований, отмечалось постепенное снижение ОЗ до исходного уровня в течение последующих 3 лет наблюдения, что, вероятно, связано с недостаточной частотой инъекций и недостатками применяемого режима дозирования препарата — «по необходимости» (Pro Re Nata, PRN) [33, 34]. По итогам исследования HORIZON можно заключить, что применение ранибизумаба с увеличением интервала между инъекциями не всегда представляется возможным, а режим дозирования PRN зачастую является неэффективным. Таким образом, результаты данного исследования оставляли нерешенным вопрос снижения бремени лечения при сохранении достигнутых результатов [33, 34].

Позднее в рандомизированных исследованиях III фазы VIEW-1 и VIEW-2 (VEGF Trap-Eye: Investigation of efficacy and safety in wet AMD), являющихся регистрационными для другого антиангиогенного препарата — афлиберцепта, была доказана возможность его использования при сниженном количестве инъекций [35]. По результатам VIEW 1 & 2 при использовании афлиберцепта каждые 2 мес после 3 ежемесячных загрузочных доз у пациентов с ВМД к 52-й неделе (1 год) наблюдалась средняя прибавка ОЗ +8,4 буквы по системе ETDRS со снижением толщины сетчатки в фовеолярной зоне в среднем на 139,0 мкм. Эти данные подтвердили сопоставимую с ранибизумабом эффективность влияния афлиберцепта на функциональные и морфологические параметры сетчатки у пациентов с нВМД даже при условии снижения частоты интравитреального введения по сравнению с ежемесячными инъекциями ранибизумаба и определили пря-

мой выход препарата афлиберцепт в клиническую практику [35, 36].

По итогам 2 лет (96 нед) исследований VIEW 1 & 2 была продемонстрирована не только безопасность анти-VEGF препаратов, но и эффективность при длительном применении. При соблюдении кратности интравитреального введения афлиберцепта на 96-й неделе исследования сохранялось повышение МКОЗ на 7,6 буквы относительно величины данного показателя до начала терапии и снижение высоты фовеолярой зоны на 133,0 мкм по данным ОКТ относительно данных до начала терапии (данные по группе афлиберцепта с введением каждые 2 мес после 3 ежемесячных загрузочных доз на первом году терапии) [36].

Таким образом, при терапии нВМД с использованием блокаторов ангиогенеза возможно сохранение функциональных параметров сетчатки в > 91 % случаев при оценке эффективности на 96-й неделе исследования [36]. Исследования VIEW 1 & 2 продемонстрировали отсутствие разницы по функциональному и анатомическому эффекту у пациентов с нВМД в группе афлиберцепта при снижении частоты введения до 1 раза в 2 мес после загрузочных инъекций по сравнению с контрольной группой ранибизумаба с ежемесячными инъекциями [35, 36].

По итогу обсуждения результатов РКИ антиангиогенных препаратов, в особенности исследований III фазы, можно сказать, что они однозначно выполнили свою цель по формированию доказательной базы должного качества, необходимой для регистрации новой эффективной и хорошо переносимой опции в лечении нВМД. Данные исследования, безусловно, являются ценным источником информации для практикующего специалиста и могут служить надежным подспорьем в принятии решений по назначению и дозированию (кратности выполнения инъекций) каждого конкретного анти-VEGF препарата, ведь именно исследования III фазы легли в основу создания инструкций по применению ЛС.

Помимо данных, получаемых в РКИ, дополнительным источником информации, интересной практикующему врачу, могут явиться исследования РКП [28, 37]. РКИ и исследования РКП — это два кардинально разных научных инструмента, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки и преследует абсолютно разные цели [38]. Данные виды исследований разнятся в подходах к изучению метода лечения, условиях реализации, по сбору и систематизации информации, что зачастую может вносить свои коррективы в получаемые результаты [38, 39].

Реальная клиническая практика (РКП). При анализе эффективности антиангиогенной терапии у пациентов с нВМД в реальной клинической практике многие офтальмологи выявляют несоответствие ожидаемых (на основании РКИ) и получаемых «в жизни» морфофункциональных результатов [40]. Данные наблюдения свойственны не только анти-VEGF терапии и направлению офтальмологии как таковому, но они также присущи различным исследованиям по другим направлениям медицины [39]. Объяснение того, что результаты РКИ и РКП могут разниться, лежит на поверхности и кроется в характеристиках/ограничениях, присущих в целом практической медицине и исследованиям, выполняемым на основании получаемых данных [38, 39].

Для клинической практики и исследований РКП, в частности, с точки зрения анализа эффективности антиангиогенной терапии свойственно [37, 39, 40]:

- разное количество пациентов;
- отсутствие или более мягкие критерии отбора пациентов;
- возможная несбалансированность сравниваемых групп и значительная вариабельность начальных характеристик пациентов;
- разное количество интравитреальных инъекций;
- использование различных режимов интравитреального введения;
- низкая приверженность пациентов к лечению;
- разные сроки наблюдения.

Так, в описанных выше РКИ MARINA (716 пациентов), ANCHOR (423 пациента) за первый год наблюдения проведено около 12 интравитреальных инъекций ранибизумаба 0,3 мг с повышением МКОЗ в среднем на 6,5 и 8,5 буквы соответственно [22, 23, 32]. В исследовании UK EMR Report IX (Electronic Medical Record IX) (942 глаза), основанном на данных РКП за такой же промежуток времени, проведено в среднем лишь 5,8 инъекции с повышением МКОЗ на 1,6 буквы [41]; в исследовании AURA (Study to Assess the Effectiveness of Existing Anti-VEGF in Patients With Wet Age-related Macular Degeneration) (2227 пациентов) — 5 инъекций ранибизумаба с повышением ОЗ на 2,4 буквы [42]; в исследовании COMPASS (Clinical Assessment of Age-related Macular Degeneration Patients After Early Diagnosis and Treatment With Ranibizumab) (2232 пациента) — 4,5 инъекции ранибизумаба с повышением ОЗ на ~1 букву [43]. Явная дисперсия результативности указывает на выраженные отличия в ряде факторов и изначально заданных параметрах в РКИ и РКП.

Говоря о влиянии внешних факторов на морфофункциональные исходы антиангиогенной терапии, в первую очередь хочется отметить частоту необходимых интравитреальных инъекций, которая является ключевым моментом, формирующим бремя проводимого лечения [34]. Правильность реализации проактивного подхода к антиангиогенной терапии лечащим врачом, особенности механизма и продолжительности действия каждого конкретного анти-VEGF препарата, а также понимание целей лечения пациентом являются неотъемлемой составляющей достижения ожидаемых результатов [34, 44]. Проведение инъекций афлиберцепта с интервалом в 2 мес

после загрузочной фазы и возможность дальнейшего увеличения интервала между инъекциями является благоприятным фактором снижения бремени лечения и, вероятно, вносит свой вклад в получаемые результаты в РКП по данному препарату [34, 36].

На сегодняшний день существует множество опубликованных результатов исследований, отражающих действие афлиберцепта в РКП, в частности RAINBOW (Real Life of Aflibercept In FraNce: oBservatiOnal study in Wet AMD: the RAINBOW study), PERSEUS (A Prospective Non-interventional Study to Assess the Effectiveness of Aflibercept (Eylea®) in Routine Clinical Practice in Patients With Wet Age-related Macular Degeneration), исследование Каролинского института (Швеция), исследование на базе Moorfields Eye Hospital (Великобритания), исследование на базе офтальмологического отделения университетской клиники Саутгемптон (Великобритания) [45–49].

Так, в исследовании университетской клиники Саутгемптона (223 пациента, 255 глаз) к 52-й неделе терапии пациентов с нВМД с использованием интравитреального введения афлиберцепта к концу первого года выявлено повышение МКОЗ на 8 букв (в РКИ VIEW — 8,4 буквы) с использованием 7 инъекций (в РКИ VIEW — 7,5), при этом доля пациентов с сохранением зрения составила 98,4 % (в РКИ VIEW — 95,3 %) [49]. В исследовании Каролинского института (Швеция) также оценивалась эффективность афлиберцепта в лечении пациентов с «влажной» формой ВМД, наблюдавшихся в течение 18 мес. На 52-й неделе наблюдения достигнуто повышение функциональных параметров центрального отдела сетчатки на 7,2 буквы при проведении 7,7 инъекции. По истечении срока наблюдения в 18 мес повышение МКОЗ составило в среднем 8,7 буквы при проведении 9,9 инъекции [47]. Данное исследование косвенно подтверждает результаты РКИ и других исследований РКП (PERSEUS, исследование Moorfields и др.), определяющих наличие максимума эффективности анти-VEGF терапии, достигаемого в течение первого года активного лечения нВМД, и возможность дальнейшего поддержания достигнутых параметров эффективности при условии продолжения терапии с увеличением интервала между инъекциями [46–48].

Важность регулярной терапии, нацеленной на предупреждение активации ХНВ, в очередной раз продемонстрировано в исследовании PERSEUS (848 пациентов) [34, 46]. В данное исследовании РКП по оценке показателей эффективности афлиберцепта были включены как ранее не получавшие лечения, так и ранее леченные пациенты с нВМД. К концу первого года исследования в общей когорте пациентов, получавших регулярное лечение, отмечалась прибавка МКОЗ на 6,1 буквы, в то время как в группе нерегулярного лечения прибавка составила лишь 1,5 буквы ($p = 0,08$) относительно исходных данных. При этом особенно интересно отметить, что разница в количестве инъекций между группами с регулярным и нерегулярным лечением составляла всего 2,3 инъекции (7,5 и 5,2 инъекции в группах соответственно). На основании этих данных можно сделать вывод о том, что попытка врача и пациента увеличить интервал между инъекциями больше рекомендованных значений или же изменить прописанный в инструкции режим дозирования препарата может повысить риск недостаточного улучшения зрения, при этом сохраняя частоту инъекций на высоком уровне [46]. Кроме того, при анализе подгруппы пациентов, находившихся на регулярной терапии и ранее не получавших какого-либо лечения (именно такие пациенты отбирались в исследования VIEW 1 & 2), можно говорить об абсолютной сопоставимости с РКИ получаемых результатов по итогу первого года лечения: +8 букв (в РКИ VIEW — 8,4 буквы) и 7,4 инъекции (в РКИ VIEW — 7,5) [36, 46]. При этом нерегулярная терапия у ранее не леченных пациентов продемонстрировала худшие результаты, даже при условии проведения большого количества инъекций (≥ 7 инъекций): в группе регулярного лечения улучшение составило 8 букв, а в группе нерегулярного — 2,8 буквы (несмотря на проведенные ≥ 7 инъекций за год) [50]. Таким образом, своевременное адекватное лечение и правильный выбор режима назначаемой терапии (регулярность выполнения инъекций анти-VEGF препаратов) является краеугольным камнем в достижении результатов, сопоставимых с РКИ [34].

Исходя из результатов РКИ VIEW1 & 2, можно сказать, что продолжение антиангиогенной терапии на втором году лечения определяет поддержание достигнутых функциональных показателей по МКОЗ первого года [36]. Кроме того, на втором и последующих годах возможно проведение регулярной терапии афлиберцептом в режиме Treat and Extend (T & E, «лечить и увеличивать интервал»), что позволяет снижать общее количество инъекций без ущерба для достигнутых анатомических и функциональных показателей эффективности. В исследовании PERSEUS, отражающем данные РКП, показана возможность удержания достигнутых на первом году значений МКОЗ при условии проведения регулярных поддерживающих инъекций. Так, среди ранее не получавших лечения пациентов, завершивших второй год регулярной терапии, достигнутое среднее повышение МКОЗ в 8 букв сохранялось и по итогам второго года наблюдения — 8,1 буквы [51]. Таким образом, эти данные подтверждают факт долгосрочной эффективности терапии афлиберцептом и определяют преимущества T & E как режима, позволяющего снизить бремя лечения при поддержании достигнутых улучшений [34].

Вывод, сделанный выше по отношению к афлиберцепту, находит свое подтверждение и в других исследованиях РКП. В рамках аудита, проведенного в Moorfields Eye Hospital (Великобритания),

анализировались результаты относительно улучшения зрения у пациентов, получавших лечение в фиксированном режиме на первом году терапии: 3 ежемесячных загрузочных инъекции, затем каждые 2 мес до 52-й недели, согласно протоколу исследований VIEW 1 & 2; во второй год осуществлялся переход на режим «лечить и увеличивать интервал». При этом к 52-й неделе исследования пациентам потребовалось 8 инъекций для повышения МКОЗ на 7,3 буквы, а во второй год наблюдения — 5,5 инъекции с сохранением достигнутого улучшения МКОЗ в 7,1 буквы [36, 48]. Эти результаты указывают на то, что в клинической практике при терапии пациентов с нВМД препаратом афлиберцепт в режиме T & E возможно снизить количество инъекций с сохранением параметров эффективности, достигнутых за первый год терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

нВМД является одной из основных причин стремительного снижения зрения среди возрастного населения [1, 2]. На данный момент революционным направлением и единственным патогенетически оправданным методом лечения данного заболевания является антиангиогенная терапия, направленная на блокаду факторов роста новообразованных сосудов [16, 17]. Данный подход к лечению нВМД доказал свою эффективность и безопасность в двойных слепых контролируемых рандомизированных исследованиях на большой выборке пациентов [18, 23, 24, 35]. РКИ, на основании которых были зарегистрированы существующие анти-VEGF препараты (ранибизумаб и афлиберцепт), помимо того, что являются мощной доказательной базой, также представляют собой ценный источник информации для практикующего специалиста и могут служить надежным подспорьем в принятии решений по назначению и дозированию каждого конкретного ЛС.

Поскольку оба антиангиогенных препарата используются в практике достаточно давно, уже накопился внушительный опыт, в том числе и опубликованный, их применения в реальных условиях существующих лечебно-профилактических учреждений. Так называемые исследования РКП, наряду с РКИ, являют собой дополнительный источник информации, представляющий особый интерес для практикующих врачей.

При анализе сопоставимости результатов РКИ и исследований РКП возможно выявление несоответствия ожидаемых (на основании РКИ) и получаемых «в жизни» морфофункциональных результатов антиангиогенной терапии нВМД. Объяснение наблюдаемого явления кроется в методологических различиях, лежащих в основе проведения данных исследований, а также в ограничениях, присущих в целом практической медицине — РКП. Помимо этого свои коррективы также вносят фармакокинетические и фармакодинамические свойства каждого конкретно взятого анти-VEGF препарата: одно и то же ЛС может показывать разные результаты в «идеальных» (комплаентные пациенты, отобранные согласно определенным критериям; тщательный мониторинг; исключение факторов, искажающих результаты) условиях РКИ и в «жизни», в более широкой популяции пациентов.

Тем не менее РКИ может демонстрировать наилучшую результативность, которую теоретически может получить исследователь в РКП. Диссонанс результативности может быть инициирован не только параметрами, определенными критериями включения/исключения, но и непосредственно невозможностью следования режиму дозирования, рекомендованному в РКИ, а также потенциалом препарата соответствовать нуждам всех пациентов. Именно поэтому оба этих вида исследований одинаково важны, и невозможно в полной мере оценить эффективность препарата, пренебрегая одним из них.

Так, клинические исследования препарата ранибизумаб MARINA, ANCHOR показали, что для достижения повышения ОЗ в среднем на 6,5–8,5 буквы к концу первого года наблюдения потребовалось около 12 интравитреальных инъекций препарата ранибизумаб [22, 23]. При этом исследования РКП данного препарата зачастую демонстрируют менее выраженную величину показателя повышения МКОЗ, что, вероятно, может быть связано со сложностью соблюдения режима дозирования и выполнения достаточного количества инъекций [40].

Клинические исследования препарата Афлиберцепт VIEW 1 & 2 показали, что для достижения средней прибавки МКОЗ в +8,4 буквы к 52-й неделе (1 год) достаточно было проведения 1 инъекции раз в 2 мес после 3 загрузочных, что в итоге обусловило меньшее по сравнению с ранибизумабом суммарное число инъекций за первый год терапии (7,5 инъекции) [36]. Возможность проведения инъекций афлиберцепта с интервалом в 2 и более месяцев, вероятно, обусловлена продолжительностью супрессии внутриглазного VEGF, которая в 2 раза превышает данный показатель у препарата ранибизумаб и составляет в среднем от 67 до 71 дня, по данным различных исследований [52, 53].

Более длительное, по данным ряда исследований, действие препарата афлиберцепт позволяет сокращать количество необходимых инъекций, а также следовать гибким проактивным режимам дозирования (к примеру, режиму T & E), что в свою очередь позволяет нивелировать ряд внешних факторов, которые могут влиять на исходы терапии в рутинной клинической практике [34]. Так, препарат афлиберцепт во многих исследованиях РКП при регулярном лечении демонстрирует повышение функциональных параметров на величину, сопоставимую с таковой в РКИ. Своевременное назначение анти-VEGF терапии и регулярность ее про-

ведения являются одними из ключевых параметров, влияющих на исходы лечения в условиях реальной практики. Как РКИ, так и исследования РКП подтверждают факт долгосрочной эффективности терапии афлиберцептом и определяют преимущества T & E как режима, позволяющего снизить бремя лечения при поддержании достигнутых улучшений первого года антиангиогенной терапии нВМД.

Литература/References

1. *Resnikoff S., Pascolini D., Mariottia S.P., Pokharel G.P.* Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. Bulletin of the World Health Organization. 2008; 86: 63–70. doi:10.2471/BLT.07.041210
2. *Congdon N., O'Colmain B., Klaver C.C., et al.* Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. Arch. Ophthalmol. 2004; 122 (4): 477–85. doi: 10.1001/archopht.122.4.477
3. *de Jong P.T.M.* Age-related macular degeneration. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 1474-85. doi: 10.1056/NEJMra062326
4. *Ambati J., Fowler B.J.* Mechanisms of age-related macular degeneration. Neuron. 2012 Jul 12; 75 (1): 26–39. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.018
5. *Lim L.S., Mitchell P., Seddon J.M., Holz F.G., Wong T.Y.* Age-related macular degeneration. Lancet. 2012; 379: 1728–38. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7
6. *Soubrane G., Cruess A., Lotery A., et al.* Burden and health care resource utilization in neovascular age-related macular degeneration: findings of a multicountry study. Arch Ophthalmol. 2007; 125 (9): 1249–54. doi: 10.1001/archopht.125.9.1249
7. *Harwood R.H.* Visual problems and falls. Age and aging. 2001: 30 (S 4): 13–8.
8. The Global Economic Cost of Visual Impairment. AMD Alliance International. 2010. Available at: http://www.sefap.it/economiasanitaria_news_201004/GLOBAL_COST_FINAL_SUMMARY.pdf
9. *Wong W.L., Su X., Li X., et al.* Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob. Health. 2014; 2: e 106–16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
10. *Colijn J.M., Buitendijk G.H.S., Prokofyeva E., et al.* Prevalence of age-related macular degeneration in Europe. The Past and the Future. Ophthalmology. 2017; 124: 1753–63. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.05.035
11. *Файзрахманов Р.Р., Зайнуллин Р.М., Гильманшин Т.Р., Ярмухаметова А.Л.* Картирование фовеолярной зоны сетчатки при идиопатическом макулярном разрыве. Вестник Оренбургского государственного университета. 2014; 13 (173): 322–4.
Fayzrakhmanov R.R., Zainullin R.M., Gilmanshin T.R., Yarmukhametova A.L. Mapping of the retinal foveolar zone with an idiopathic macular rupture. Bulletin of the Orenburg State University. 2014; 13 (173): 322–4 (in Russian).
12. *Файзрахманов Р.Р., Каланов М.Р., Зайнуллин Р.М.* Витрэктомия в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны при диабетическом макулярном отеке. Вестник Оренбургского государственного университета. 2015; 12 (187): 257–9.
Fayzrakhmanov R.R., Kalanov M.R., Zaynullin R.M. Vitrectomy in combination with the peeling of the inner boundary membrane in diabetic macular edema. Orenburg State University Bulletin. 2015; 12 (187): 257–9 (in Russian).
13. *Охоцимская Т.Д., Зайцева О.В.* Афлиберцепт в лечении заболеваний сетчатки. Обзор клинических исследований. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (2): 103–11. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-103-111
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). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-103-111
14. *Зайцева О.В., Сарыгина О.И.* Результаты долгосрочного наблюдения пациентов с возрастной макулярной дегенерацией на фоне приема лютеинсодержащего препарата. Российский офтальмологический журнал. 2016; 9 (2): 70–6. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-70-76
Zaytseva O.V., Sarygina O.I. The results of a long-term follow up of patients with age-related macular degeneration who received a lutein-containing medication. Russian ophthalmological journal. 2016; 9 (2): 70–6 (in Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-70-76
15. *Файзрахманов Р.Р., Будзинская М.В.* Макулярные пигменты при дегенеративных процессах сетчатки. Вестник офтальмологии. 2018; 134 (5): 135–40. doi: 10.17116/oftalma2018134051135
Fayzrakhmanov R.R., Budzinskaya M.V. Macular pigments in retinal degenerative processes. Vestnik oftal'mologii. 2018; 134 (5): 135–40 (in Russian). doi: 10.17116/oftalma2018134051135
16. Клинические рекомендации: Возрастная макулярная дегенерация. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». 2017. Доступно на: http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/261-vozrastnaya-makulyarnaya-degeneratsiya
Clinical guidelines: Age-related macular degeneration. All-Russian public organization "Association of ophthalmologists". 2017 (in Russian). Available at: http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/261-vozrastnaya-makulyarnaya-degeneratsiya
17. NICE guideline. Age-related macular degeneration. 2018. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/ng82
18. *Нероев В.В.* Российское наблюдательное эпидемиологическое неинтервенционное исследование пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал, 2011; 2: 4–9.
Neroev V.V. Russia's nationwide epidemiological noninvasive study of patients with age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2011; 2: 4–9 (in Russian).
19. *Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Гильманшин Т.Р.* Функциональные показатели зрения после удаления фиброваскулярных мембран. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2013; 48 (4): 171–3.
Fayzrakhmanov R.R., Yarmukhametova A.L., Gilmanshin T.R. Functional indicators of vision after removal of fibrovascular membranes. Bulletin of Volgograd State Medical University. 2013; 48 (4): 171–3 (in Russian).
20. *Wolf S.* Current status of anti-vascular endothelial growth factor therapy in Europe. Jpn. J. Ophthalmol. 2008; 52: 433–9. doi: 10.1007/s10384-008-0580-4
21. *Cruess A.F., Berger A., Colleaux K., et al.* Canadian expert consensus: optimal treatment of neovascular age-related macular degeneration. Can. J .Ophthalmol. 2012; 47 (3 Jun.): 227–35. doi: 10.1016/j.jcjo.2012.03.007
22. *Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., et al.* MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N. Engl. J. Med. 2006; 355(14): 1419-31. doi: 10.1056/NEJMoa054481
23. *Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M., et al.* ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N. Engl. J. Med. 2006; 355 (14): 1432–44. doi: 10.1056/NEJMoa062655
24. *Antoszyk A.N., Tuomi L., Chung C.Y., Singh A.* Ranibizumab combined with Verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): Year 2 Results. Am. J. Ophthalmol. 2008; 145: 862–74. doi: 10.1016/j.ajo.2007.12.029
25. *Barrow P.C.* Teratogenicity testing. Methods and protocols. Springer Science, Business Media; LLC. 2013. doi: 10.1007/978-1-62703-131-8
26. *Mentz R.J., Hernandez A.F., Berdan L.G., et al.* Good Clinical Practice Guidance and Pragmatic Clinical Trials: Balancing the Best of Both Worlds. Circulation. 2016; 133 (9): 872–80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019902
27. *Мелихов О.Г.* Клинические исследования. 3-е изд., доп. Москва: Атмосфера; 2013.
Melikhov O.G. Clinical trials. 3rd ed. Moscow: Atmosphere; 2013 (in Russian).
28. *Talks J., Daien V., Finger R.P.* Utility of real-world evidence for evaluating anti–vascular endothelial growth factor treatment

of neovascular age-related macular degeneration. Survey of Ophthalmology. 2019; Feb. 21: pii: S0039-6257 (17): 30337–5. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.02.008
29. *Friedman L., Furberg C., DeMets D.* Fundamentals of Clinical Trials. 4th ed. Springer. 2010.
30. *Saturni S., Bellini F., Braido F.* Randomized controlled trials and real life studies. Approaches and methodologies: a clinical point of view. Pulm. Pharmacol. Ther. 2014; 27 (2): 129–38. doi:10.1016/j.pupt.2014.01.005
31. *Singal A.G., Higgins P.D., Waljee A.K.* A primer on effectiveness and efficacy trials. Clinical and translational gastroenterology. Clin. Transl. Gastroenterol. 2014; 2 (5): e45. doi: 10.1038/ctg.2013.13
32. *Brown D.M., Michels M., Kaiser P.K., et al.* Ranibizumab versus Verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology. 2009; 116 : 57–65. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.10.018
33. *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; 119 (6 Jun.): 1175–83. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.016
34. *Файзрахманов Р.Р.* Режимы назначения анти-VEGF-препаратов при терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Вестник офтальмологии. 2018; 6: 107- 15. doi: 10.17116/oftalma2018134061107
Fayzrakhmanov R.R. Anti-VEGF dosing regimen for neovascular age-related macular degeneration treatment. Vestnik oftal'mologii. 2018; 134 (6): 107–15 (in Russian). doi: 10.17116/oftalma2018134061107
35. *Heier J.S., Brown D.M., Chong V., et al.* Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012; 119 (12): 2537–48. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006
36. *Schmidt-Erfurth U., Kaiser P.K., Korobelnik J.-F.* Intravitreal Aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration. Ninety-six weeks results of the VIEW studies. Ophthalmology. 2014; 121: 193–201. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.011
37. *Uttam B., Anto V.K., Arun G., Rituraj M., Behsad Z.* Evidence-Based Studies – their advantages and disadvantages in the Data Collection Ecosystem. 2016; 1 (2): 6. doi: 10.21767/2572-5610.100006
38. FDA. U.S. Department of Health and Human Services. Use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. 2017. Available at: https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm513027.pdf
39. *Sherman R.E., Anderson S.A., Pan G.J.D., et al.* Real-World Evidence — what is it and what can it tell us? N. Engl. J. Med. 2016; 375 (23): 2293–7. doi: 10.1056/NEJMsb1609216
40. *Chong V.* Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies. Eye (Lond). 2016; 30(2): 270-86. doi: 10.1038/eye.2015.217
41. *Lee A.Y., Lee C.S., Egan C.A., et al.* UK AMD/DR EMR REPORT IX: comparative effectiveness of predominantly as needed (PRN) ranibizumab versus continuous aflibercept in UK clinical practice. Br. J. Ophthalmol. 2017; 101 (12 Dec.): 1683–88. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309818
42. *Holz F.G., Tadayoni R., Beatty S., et al.* Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. Br. J. Ophthalmol. 2015; 99 (2): 220–6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305327
43. *Wolf A., Kampik A.* Efficacy of treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration in routine clinical care: data from the COMPASS health services research. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2014; 252 (4): 647–55. doi: 10.1007/s00417-013-2562-6
44. *Lanzetta P., Loewenstein A.* Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2017; 255 (7 Jul.): 1259–73. doi: 10.1007/s00417-017-3647-4
45. *Weber M., Velasque L., Coscas F., et al.* Effectiveness and safety of intravitreal aflibercept in patients with wet age-related macular degeneration treated in routine clinical practices across France: 12-month outcomes of the RAINBOW study. BMJ Open Ophthalmology. 2019; 4: e000109. doi: 10.1136/bmjophth-2017-000109
46. *Framme C., Eter N., Hamache T., et al.* Aflibercept for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice in Germany. Twelve-Month Outcomes of PERSEUS. Ophthalmology Retina 2018; 2: 539-549. doi:10.1016/j.oret.2017.09.017
47. *Epstein D., Amrén U.* Near vision outcome in patients with age-related macular degeneration treated with aflibercept. Retina. 2016; 36 (9): 1773–7. doi: 10.1097/IAE.0000000000000978
48. *Eleftheriadou M., Vazquez-Alfageme C., Citu C.M., et al.* Long-term outcomes of Aflibercept treatment for neovascular age-related macular degeneration in a clinical setting. Am. J. of Ophthalmol. 2017; 174: 160–8. doi: 10.1016/j.ajo.2016.09.038
49. *Almuhtaseb H., Kanavati S., Rufai S.R., Lotery A.J.* One-year real-world outcomes in patients receiving fixed-dosing aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. Eye (Lond). 2017; 31 (6): 878–83. doi: 10.1038/eye.2017.6
50. *Sachs H., Keramas G., Framme C.* Importance of regular treatment in nAMD: 12-month post-hoc analysis of the PERSEUS study with intravitreal aflibercept injections. COPHyEU. 2018.
51. *Framme C., Eter N., Thomas H., et al.* Aflibercept for patients with neovascular age-related macular degeneration in routine clinical practice in Germany: Twelve-month outcomes of PERSEUS. Ophthalmology. Retina 2018; 2: 539–49. doi: https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.05.007
52. *Fauser S., Muether P.S.* Clinical correlation to differences in ranibizumab and aflibercept vascular endothelial growth factor suppression times. Br. J. Ophthalmol. 2016; 100 (11 Nov.): 1494–8. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-308264
53. *Fauser S., Schwabecker V., Muether P.* Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. American Journal of Ophthalmology. 2014; 158 (3): 532–6. doi:10.1016/j.ajo.2014.05.025

Поступила: 19.04.2019
Принята к печати: 06.05.2019

Для контактов: Ринат Рустамович Файзрахманов
E-mail: rinatrf@gmail.com