



# Подходы к назначению антиангиогенных препаратов при терапии пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией

И.Э. Иошин — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением<sup>1</sup>

Т.А. Аноприева — медицинский советник<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, 107143, Москва, ул. Лосиноостровская, д. 45

<sup>2</sup> АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2

*Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — хроническое прогрессирующее заболевание, являющееся основной причиной инвалидности по зрению среди пациентов старшей возрастной группы в индустриально развитых странах. При этом наибольшим риском потери зрения характеризуется неоваскулярная ВМД. Стандартом терапии этого заболевания в настоящее время признано интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза. Показано, что применение ингибиторов ангиогенеза позволяет добиться стабилизации зрительных функций в более чем 90 % случаев и улучшения зрения на 3 строки и более (15 букв по шкале ETDRS) у 30–40 % пациентов. Тем не менее результаты наблюдательных исследований свидетельствуют о существовании барьеров, препятствующих эффективному проведению антиангиогенной терапии в условиях рутинной клинической практики. Одним из возможных путей преодоления данных барьеров является поиск оптимального режима назначения ингибиторов ангиогенеза, позволяющего уменьшить число необходимых инъекций без потери терапевтической эффективности. В обзоре рассмотрена текущая доказательная база, посвященная принципам назначения анти-VEGF препаратов при лечении пациентов с неоваскулярной ВМД, проанализированы используемые в практике режимы дозирования с учетом их преимуществ и недостатков.*

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация, антиангиогенная терапия, ингибиторы ангиогенеза, анти-VEGF, афлиберцепт, ранибизумаб, режимы дозирования, режим «по необходимости», «лечить и увеличивать интервал», «лечи и продлевай»

**Для цитирования:** Иошин И.Э., Аноприева Т.А. Подходы к назначению антиангиогенных препаратов при терапии пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 102–112. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-102-112

**Конфликт интересов:** Т.А. Аноприева является сотрудником компании АО «БАЙЕР».

**Прозрачность финансовой деятельности:** статья подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР».

# Principles of anti-VEGF dosing in the treatment of neovascular age-related macular degeneration

I.E. Ioshin — Dr. Med. Sci., Professor, head, ophthalmological department<sup>1</sup>

T. Anoprieva — Medical Advisor<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinical Hospital, Office of the President of Russia, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107143, Russia

<sup>2</sup> BAYER, JSC, 18, build 2, 3rd Rybinskaya st., Moscow, 107113, Russia

igor.ioshin@gmail.com

*Age-related macular degeneration (AMD) is a chronic progressive disease regarded as a leading cause of vision impairment in elderly people in industrial countries. Neovascular AMD is characterized by an increased risk of severe vision loss. Intravitreal injections of anti-VEGF medication has become a standard of treatment of neovascular AMD. Clinical trials demonstrate that the use of anti-VEGF helps stabilize the vision in at least 90 % of patients, while 30 to 40 % gain three or more lines of vision (15 ETDRS letters). However, observational studies suggest that there are barriers diminishing the efficacy of anti-VEGF treatment in routine clinical practice. Finding an optimal dosing regimen for anti-VEGF therapy that could maintain treatment efficacy with a lower number of injections and fewer monitoring visits could be a solution. The review discusses the evidence base regarding anti-VEGF dosing principles and analyzes current dosing regimens with regard to their benefits and limitations.*

**Keywords:** age-related macular degeneration, antiangiogenic therapy, anti-VEGF, aflibercept, ranibizumab, dosing regimens, pro re nata, treat and extend

**For citation:** Ioshin I.E., Anoprieva T.A. Principles of anti-VEGF dosing in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 102-112 (In Russian).

doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-102-112

**Conflict of interests:** T.A. Anoprieva is employee at BAYER JSC.

**Financial disclosure:** the paper has been prepared with support from BAYER JSC.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — хроническое прогрессирующее заболевание, являющееся основной причиной инвалидности по зрению пациентов старшей возрастной группы ( $\geq 60$  лет) в индустриально развитых странах [1, 2]. В связи с повышением продолжительности жизни человека ожидается рост числа пациентов с данным заболеванием во всем мире до 288 млн человек к 2040 г. [3].

Наибольшим риском потери зрения характеризуется неоваскулярная форма ВМД (экссудативная ВМД, «влажная» форма ВМД), встречающаяся в 10–20 % случаев [2]. При неоваскулярной ВМД наблюдается прорастание новообразованных сосудов хориоидеи через мембрану Бруха, что сопровождается формированием отека сетчатки, скоплением субретинальной жидкости и кровоизлияниями [1]. В основе данных патологических изменений лежит повышение выработки фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), который, воздействуя на собственные рецепторы, расположенные на поверхности эндотелиальных клеток, вызывает аномальную проницаемость сосудов и стимулирует неоваскуляризацию [4, 5].

Учитывая глобальные тенденции к старению населения, определение оптимальных подходов к терапии, позволяющей добиться быстрого и устойчивого улучшения зрительных функций у пациентов с неоваскулярной ВМД, имеет большое социальное значение.

*Подходы к терапии неоваскулярной ВМД.* Доступные на сегодняшний день методы терапии неоваскулярной ВМД включают лазерную коагуляцию сетчатки (ЛКС), фотодинамическую терапию (ФДТ) и интравитреальные инъекции (ИВИ) антиангиогенных препаратов (анти-VEGF препараты, ингибиторы ангиогенеза). ЛКС и ФДТ, исторически возникшие ранее, в настоящее время имеют ограниченное применение и используются в основном для лечения особых форм неоваскулярной ВМД, а также очагов хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), имеющих экстрафовеолярную локализацию [6–8]. Появление антиангиогенных препаратов, позволяющих добиться не только стабилизации морфологических показателей сетчатки, но и восстановления зрительных функций, изменило подход к лечению неоваскулярной ВМД. Таким образом, согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям, применение антиангиогенных препаратов является стандартом терапии неоваскулярной ВМД [6–8].

Среди анти-VEGF препаратов наиболее широкое применение получили препараты Бевацизумаб (Авастин), Ранибизумаб (Луцентис) и Афлиберцепт (Эйлеа). Бевацизумаб представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, специфически связывающееся с VEGF [9]. Следует отметить, что бевацизумаб в России и мире зарегистрирован для терапии онкологических заболеваний и не имеет

официального разрешения для применения в офтальмологии. Применение препаратов, не предназначенных для ИВИ, вызывает опасения с точки зрения развития постоперационных осложнений, таких как эндофтальмиты, что в первую очередь связано с многократным использованием флакона [10]. Вследствие отсутствия у бевацизумаба регистрации для применения в виде ИВИ данный препарат будет рассмотрен в рамках настоящей работы менее подробно.

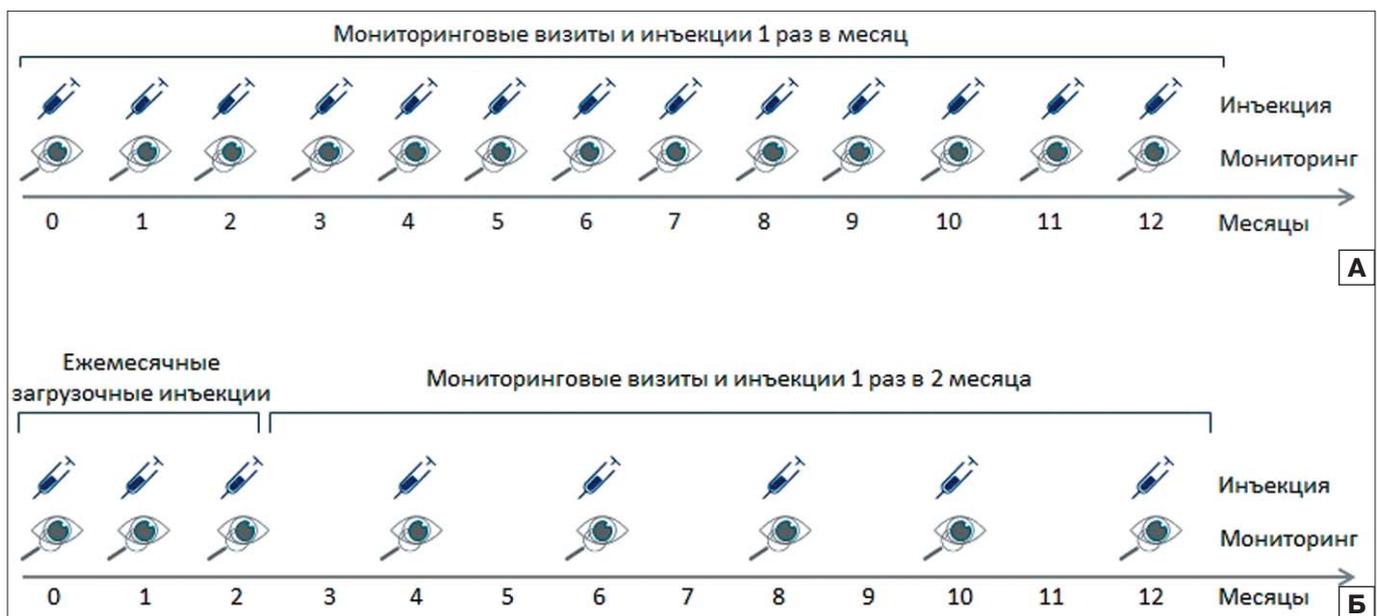
Препарат Ранибизумаб, напротив, был специально разработан для применения в офтальмологии и представляет собой Fab-фрагмент моноклонального антитела, в связи с чем данный препарат отличается меньшей молекулярной массой — 48 кДа. Как и бевацизумаб, ранибизумаб также активен в отношении VEGF [9].

В отличие от препаратов, имеющих моноклональную природу, афлиберцепт является гибридным белком, состоящим из VEGF-связывающих внеклеточных доменов рецепторов VEGFR-1 и VEGFR-2, соединенных Fc-фрагментом IgG1 [9, 11]. Отличительной особенностью данного препарата является способность связывать большее число терапевтических мишеней. В частности, афлиберцепт связывает как VEGF, так и PlGF (placental growth factor, плацентарный фактор роста) [9].

Внедрение и широкое распространение интравитреальной антиангиогенной терапии основано на множестве клинических исследований, спланированных с учетом принципов доказательной медицины. На первом этапе клинические исследования были направлены на установление показателей эффективности антиангиогенных препаратов при

проведении инъекций каждый месяц (рис. 1, А). Исследования MARINA и ANCHOR, результаты которых послужили основанием для регистрации ранибизумаба в 2006 г., впервые показали, что ежемесячное проведение ИВИ ранибизумаба обеспечивает значимое улучшение морфологических и функциональных характеристик у пациентов с неоваскулярной ВМД в течение всего двухлетнего периода наблюдений [12, 13]. Однако, несмотря на высокие показатели клинической эффективности, использование ежемесячного режима в рамках рутинной клинической практики ограничено вследствие повышенной нагрузки как на пациентов, так и на врача. В связи с этим появилась необходимость в поиске оптимального режима дозирования, позволяющего уменьшить кратность необходимых инъекций и мониторинга без потери эффективности лечения.

*Существующие режимы дозирования антиангиогенных препаратов.* По мере внедрения антиангиогенной терапии в клиническую практику совершенствовались режимы назначения ИВИ. Так, предпринимались попытки модифицировать фиксированный режим дозирования путем увеличения интервала между инъекциями. В клинических исследованиях изучены режимы с проведением инъекций каждые 2 (рис. 1, Б) и 3 мес. Исследования VIEW-1 и VIEW-2 установили сопоставимую клиническую эффективность в отношении улучшения функциональных показателей при использовании афлиберцепта каждые 2 мес (после 3 ежемесячных загрузочных инъекций) и ежемесячного дозирования ранибизумаба [14]. Данные рутинной клинической практики продемонстрировали сопоставимые с рандомизированными исследованиями исходы терапии при выполнении



**Рис. 1.** Схема проведения терапии ингибиторами ангиогенеза в фиксированном режиме с ежемесячным выполнением интравитреальных инъекций (А) и с выполнением инъекций каждые 2 мес (Б)

**Fig. 1.** Fixed anti-VEGF dosing regimen with monthly intravitreal injections (А) and bimonthly injections (Б)

инъекций афлиберцепта 1 раз в 2 мес [15–19]. Режим с проведением инъекций ранибизумаба каждые 3 мес не нашел широкого распространения в связи с недостаточной эффективностью в отношении поддержания устойчивого улучшения зрения, что было показано в исследованиях PIER и EXCITE [20, 21].

Дальнейшие попытки оптимизировать подходы к проведению антиангиогенной терапии были направлены в сторону персонализации режимов назначения ИВИ. Персонализированные режимы, такие как «лечить и увеличивать интервал» («лечить и продлевать», Treat and Extend) и «по необходимости» (Pro re nata, PRN), предполагают назначение инъекций в соответствии с индивидуальными потребностями пациентов, что позволяет сократить кратность инъекций и мониторинга, а также уменьшить риск избыточного лечения, характерный для фиксированных режимов [2, 22]. Персонализированный подход к терапии находит все большее применение в клинической практике, а режимы «лечить и увеличивать интервал» и «по необходимости» являются одними из самых популярных при назначении антиангиогенной терапии [23].

Кроме того, с учетом особенностей назначения ИВИ все режимы антиангиогенной терапии, существующие на текущий момент, можно разделить на упреждающие — проактивные и фактические — реактивные. Основное отличие заключается в том, что при проактивном подходе лечение направлено на предупреждение возврата активности заболевания, в то время как при реактивном подходе терапию назначают с целью купирования рецидива заболевания. К проактивным режимам относят фиксированный режим и режим «лечить и увеличивать интервал», в то же время такие режимы, как «ждать и продлевать» (wait and extend), «наблюдать и планировать» (observe and plan), а также режим назначения инъекций «по необходимости» являются реактивными [2, 22]. Ниже будут рассмотрены достоинства и недостатки наиболее часто используемых режимов в соответствии с текущей доказательной базой.

*Обзор режимов терапии «по необходимости».* С учетом очевидных сложностей при проведении фиксированных ежемесячных инъекций, с которыми

сталкиваются врачи и пациенты в условиях рутинной клинической практики, был предложен вариант лечения «по необходимости/потребности», или PRN. В данном режиме вначале проводится загрузочная фаза (3 ежемесячные инъекции), после чего дальнейшие инъекции проводятся только при ухудшении морфофункциональных показателей согласно соответствующим клинико-диагностическим критериям (рис. 2). Таким образом, интервал между поддерживающими инъекциями может быть увеличен, исходя из потребностей пациента. Клинические исследования, в которых препараты применялись в режиме PRN, показали, что в среднем за год требуется от 5 до 7 инъекций, что является более выполнимой задачей в повседневной рутинной практике в сравнении с фиксированными ежемесячными инъекциями [24–28]. По данным внутрисерийского опроса, проведенного в 2014 г., большинство специалистов (86,7 %) при терапии «влажной» ВМД использовали режим PRN после 3 ежемесячных загрузочных инъекций [29]. На текущий момент доступны результаты ряда рандомизированных клинических исследований, а также данные рутинной практики по применению антиангиогенных препаратов в режиме PRN. Следует отметить, что они носят достаточно противоречивый характер.

Эффективность препарата Ранибизумаб 0,5 мг в режиме PRN после 3 ежемесячных инъекций была оценена в небольшом (40 пациентов) проспективном исследовании PrONTO. К концу 1-го года наблюдений острота зрения (ОЗ) в среднем повысилась на 9,3 буквы по шкале ETDRS при выполнении всего 5,6 инъекций [24]. С другой стороны, более крупное исследование — SUSTAIN, включившее 513 пациентов, показало менее выраженную прибавку по ОЗ при назначении инъекций ранибизумаба в режиме PRN. Следует отметить, что вначале все пациенты получали терапию ранибизумабом в дозировке 0,3 мг, и только после регистрации препарата в Европе часть пациентов была переведена на лечение ранибизумабом 0,5 мг. Среднее число инъекций за год в данном исследовании также составило 5,6, в то время как ОЗ повысилась только на +3,6 буквы по шкале ETDRS [25]. Примечательно, что максимальная



**Рис. 2.** Схема проведения терапии ингибиторами ангиогенеза в режиме «по необходимости»  
**Fig. 2.** Anti-VEGF therapy in Pro Re Nata dosing regimen

прибавка ОЗ наблюдалась после завершения загрузочной фазы, после чего следовало постепенное ее снижение. Следует отметить, что протокол предполагал проведение ежемесячных обследований и назначение повторных инъекций не только исходя из данных визометрии, но и с учетом результатов ОКТ.

Уменьшение числа инъекций в режиме PRN до 5–7 в год тем не менее сопровождается ежемесячным мониторингом пациентов в клинике. Такие частые визиты создают избыточную нагрузку на учреждение не только клинического, но и организационного характера. Попытки уменьшить число необходимых мониторинговых визитов привели к созданию режима «ждать и продлевать». Данный режим также предполагает назначение инъекций в ответ на возобновление активности ХНВ, но с увеличенными интервалами между мониторинговыми визитами [22]. Назначение инъекций ранибизумаба в режиме PRN с более редким наблюдением изучалось в исследовании SAILOR. Всего в данное исследование было включено 4 300 пациентов, которые составили две исследуемые когорты. Целесообразно рассмотреть результаты, полученные в 1-й когорте. В данную когорту пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения инъекций ранибизумаба в дозировках 0,5 или 0,3 мг. Пациенты вначале получили 3 ежемесячные загрузочные инъекции ранибизумаба, после чего дальнейшие инъекции назначали согласно ОКТ-критериям или данным визометрии. Обязательные мониторинговые визиты проходили каждые 3 мес. У пациентов, ранее не получавших лечения, которым был назначен ранибизумаб 0,5 мг, ОЗ в среднем повысилась на +7 букв к концу загрузочной фазы. Затем отмечалось постепенное снижение данного показателя до +2,3 буквы по шкале ETDRS к 12-му месяцу терапии [26]. Аналогичная динамика наблюдалась в группе пациентов, ранее получавших антиангиогенную терапию. Сопоставимые результаты получены в рандомизированном исследовании R. Moji и соавт. [28], в котором применялся афлиберцепт. Пациенты были рандомизированы в две группы для получения инъекций афлиберцепта 2 мг каждые 2 мес и в режиме PRN. Всем пациентам вначале было выполнено по 3 ежемесячные загрузочные инъекции. Пациентам в группе PRN поддерживающие инъекции назначали по заранее определенным критериям ОКТ и офтальмоскопии, но не визометрии. Мониторинг проводился в начале исследования, а также на 3, 6 и 12-м визите. К 12-му месяцу в группе PRN отмечено улучшение зрения на 3,4 буквы, что значительно ниже, чем в группе, где лечение проводилось каждые 2 мес (среднее изменение максимально скорректированной ОЗ (МКОЗ) в данной группе составило +7,1 буквы) [28].

Данные рутинной клинической практики также свидетельствуют о несостоятельности режима PRN для поддержания устойчивого повышения зрения. В ретроспективном исследовании AURA при анализе

результатов лечения в 1-й год (1695 пациентов) и во 2-й год (1184 пациента) показано, что в среднем пациенты не достигают клинически значимого повышения ОЗ вследствие недостаточного числа проведенных инъекций. Так, средняя прибавка ОЗ составила +2,4 и +0,6 буквы по шкале ETDRS при выполнении 5 и 2,2 инъекции ранибизумаба за 1-й и 2-й год соответственно. Анализ результатов по отдельным странам-участницам выявил, что большее число инъекций коррелирует с лучшими функциональными показателями. В частности, в Великобритании пациенты в среднем получили 9 инъекций ранибизумаба за 2 года, при этом прибавка ОЗ составила + 4,1 буквы. В то же время в Италии при 5,2 инъекции пациенты теряли в среднем по -2,9 буквы к концу 2-го года терапии [30].

Важность выполнения достаточного числа инъекций и регулярного дозирования продемонстрирована в проспективном наблюдательном исследовании применения афлиберцепта в условиях рутинной клинической практики в Германии — PERSEUS. Выделено две когорты пациентов: пациенты, получавшие терапию согласно инструкции к препарату Афлиберцепт с допущениями, сделанными для реальной клинической практики, и пациенты, получавшие терапию нерегулярно. Анализ результатов за 1-й год терапии показал, что пациенты, получавшие регулярные инъекции (n = 202), достигли повышения ОЗ в среднем на 6,1 буквы. В то же время пациенты, получавшие нерегулярное лечение (n = 483), прибавили только 1,5 буквы. При этом разница между числом выполненных инъекций была несущественна: 7,5 и 5,2 инъекции соответственно [15].

Возможные причины несостоятельности режима PRN в отношении поддержания устойчивого улучшения функциональных показателей могут быть связаны с тем, что лечение, назначаемое реактивно, т. е. как реакция на ухудшение, может запаздывать с подавлением экспрессии ангиогенного фактора, что хорошо отражает пилообразный/зубчатый профиль графика динамики толщины центральной зоны сетчатки, определенной с помощью ОКТ [24]. Такой пилообразный профиль указывает на неравномерное подавление активности неоваскулярного процесса и, как следствие, на рецидивы отека с более длительным нахождением жидкости в суб- и интратетинальном пространстве. Длительный отек способствует образованию фиброзной ткани, что в свою очередь еще больше препятствует проникновению антиангиогенного агента в зону действия и формирует порочный круг, итогом которого является развитие рубцово-атрофической стадии ВМД.

Особенно заметны последствия такой задержки в подавлении экспрессии VEGF в условиях рутинной клинической практики, где в связи с особенностями организации лечебного процесса нет возможности назначить инъекцию незамедлительно после обнаружения показаний к проведению ИВИ, в отличие



ных препаратов, сформулированным сообществом «Академия зрения» (Vision Academy). «Академия зрения» — это международное объединение ведущих витреоретинальных специалистов, созданное с целью обсуждения и поиска ответа на нерешенные вопросы в области патологии органа зрения. «Академия зрения» организована при поддержке компании «Байер» [32]. Согласно данным принципам, лечение в первую очередь должно быть направлено на достижение и поддержание максимально возможного повышения ОЗ у всех пациентов, а не только у тех, кто хорошо отвечает на терапию. Для реализации данного принципа ключевое значение имеет раннее начало терапии и проведение достаточного числа инъекции [32].

Второй принцип состоит в том, что решение должно касаться сроков выполнения следующей инъекции, а не того, лечить или не лечить сейчас. Планирование даты следующей ИВИ способствует уменьшению задержек лечения, а также создает резерв времени на тот случай, если необходимо получить разрешение на выполнение ИВИ и собрать необходимые документы [32].

Согласно третьему принципу, назначение терапии должно проводиться в соответствии с индивидуальными потребностями пациента [32]. Установлено, что у пациентов с неоваскулярной ВМД наблюдаются закономерные периоды, после которых возвращается активность ХНВ. При этом продолжительность данных периодов различается между пациентами, но характеризуется низкой вариабельностью у каждого отдельного пациента [33]. Исследования продолжительности супрессии VEGF в водянистой влаге после инъекции антиангиогенных препаратов также свидетельствуют в пользу персонализированного подхода к терапии неоваскулярной ВМД. Продолжительность супрессии VEGF также индивидуальна для каждого пациента [34]. При этом средние продолжительности супрессии внутриглазного VEGF зависят от выбранного препарата и могут существенно отличаться. Так, продолжительность супрессии после ИВИ ранибизумаба в среднем составляет 34–36 дней, в то время как для афлиберцепта данный показатель составляет 67–71 день [34–36]. Адаптация интервала между инъекциями к индивидуальным особенностям пациента позволяет снизить риск как недостаточного, так и избыточного лечения, а также уменьшить необходимость промежуточного мониторинга.

И наконец, лечение должно осуществляться на каждом запланированном визите [32]. Следование данному принципу позволит назначать терапию в одноэтапном режиме, что в свою очередь способствует уменьшению количества посещений одного пациента и помогает оптимизировать пропускную способность клиники, а также снизить нагрузку на пациента. Считается, что следование данным принципам позволит подобрать предсказуемую и выполнимую схему лечения, учитывающую инди-

видуальные потребности пациента и устраняющую задержки в лечении.

На сегодняшний день доступны результаты нескольких клинических исследований, направленных на оценку эффективности ИВИ антиангиогенных препаратов в режиме «лечить и увеличивать интервал» при терапии пациентов с неоваскулярной ВМД. Одно из наиболее ранних — рандомизированное исследование LUCAS, включавшее 441 пациента, показало, что, применяя антиангиогенные препараты в режиме «лечить и увеличивать интервал», можно добиться устойчивого повышения ОЗ при уменьшении числа необходимых инъекций. Так, к концу 1-го года терапии ранибизумабом 0,5 мг пациенты в среднем прибавили +8,2 буквы по шкале ETDRS при проведении 8 инъекций в год. Следует учитывать, что при персонализированных режимах, таких как «лечить и увеличивать интервал», показатель — среднее число инъекций в год — не отражает в полной мере потребность пациентов в терапии. Более наглядной будет доля пациентов, достигших того или иного интервала между инъекциями. Несмотря на то, что часть пациентов смогла увеличить интервал, 32,9 % пациентов продолжали нуждаться в проведении инъекций ранибизумаба каждый месяц [37].

Полученные результаты согласуются с данными исследования TREX, в котором показатели эффективности ранибизумаба 0,5 мг в режиме «лечить и увеличивать интервал» сравнивали с показателями данного препарата в фиксированном ежемесячном режиме. К концу 1-го года лечения среднее улучшение составило +10,5 и +9,2 буквы по шкале ETDRS при проведении 10,1 и 13,0 инъекции соответственно [38]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях TREND и CANTREAT. Применение ранибизумаба в режиме «лечить и увеличивать интервал» показало среднее улучшение зрения на +6,2 и +8,4 буквы к концу 1-го года терапии при проведении 8,7 и 9,4 инъекций в данных исследованиях соответственно [39, 40].

Показатели эффективности афлиберцепта при применении в режиме «лечить и увеличивать интервал» оценивались в рандомизированном клиническом исследовании ALTAIR. Особенностью данного исследования стало то, что оно было направлено на изучение различных подходов к режиму «лечить и увеличивать интервал». Так, после получения 3 ежемесячных загрузочных инъекций афлиберцепта и однократной инъекции через 8 нед пациенты были рандомизированы в две группы терапии в режиме «лечить и увеличивать интервал» с различным изменением интервала: на 2 и на 4 нед. Примечательно, что максимально возможный интервал между инъекциями в данном исследовании составлял 16 нед. Полученные результаты были сопоставимы в обеих группах. Таким образом, к концу 1-го года терапии у пациентов в группе с изменением интервала на 2 нед ОЗ в среднем повысилась на +9 букв, в то время как в

группе с изменением интервала на 4 нед среднее повышение МКОЗ составило +8,4 буквы при среднем количестве инъекций 7,2 и 6,9 соответственно. При этом 42,3 и 49,6 % пациентов достигли интервала между инъекциями 12 нед и более. В группе с увеличением интервала на 4 нед 40,7 % пациентов достигли интервала в 16 нед уже к концу 1-го года терапии [41].

Одним из первых исследований, посвященных прямому сравнению результатов лечения неоваскулярной ВМД в режиме «лечить и увеличивать интервал» двух антиангиогенных препаратов (ранимизумаб и афлиберцепт), стало рандомизированное исследование RIVAL. В данном исследовании средняя прибавка ОЗ к 12-му месяцу терапии составила +7,2 и +4,9 буквы в группах ранимизумаба и афлиберцепта при проведении 9,7 инъекции за 1-й год [42]. Обращает на себя внимание динамика средней ОЗ в данном исследовании. В частности, спустя месяц после выполнения первой ИВИ отмечалась некоторая задержка в ответе пациентов из группы афлиберцепта. Так, спустя 4 нед после 1-й инъекции у пациентов в группе ранимизумаба ОЗ в среднем повысилась на 2,5 буквы, в то время как в группе афлиберцепта всего на 0,2 [42]. Подобная задержка в ответе на афлиберцепт могла повлиять на число необходимых инъекций препарата. Кроме того, подобная динамика ОЗ в период проведения загрузочных инъекций противоречит результатам других клинических исследований, в том числе рассмотренному выше исследованию ALTAIR, в котором после 1-й инъекции афлиберцепта зрение в среднем повышалось на 4,3–5,0 буквы по шкале ETDRS [41]. Кроме того, в близнецовых клинических исследованиях VIEW-1 и VIEW-2, включивших более 2400 пациентов, не отмечено различий в динамике ОЗ во время проведения ежемесячных загрузочных инъекций в группах афлиберцепта и ранимизумаба [14]. Таким образом, исследование RIVAL, безусловно, представляет научный интерес, но должно рассматриваться в контексте уже существующей доказательной базы по обоим препаратам.

На основании рассмотренных выше данных можно заключить, что режим «лечить и увеличивать интервал» позволяет добиться устойчивого улучшения зрения при снижении числа необходимых инъекций. Ключевым преимуществом режима является то, что проактивное назначение терапии позволяет минимизировать появление рецидивов заболевания и уменьшить риск недостаточного лечения. Отсутствие необходимости в проведении дополнительного мониторинга облегчает организацию терапии в данном режиме. Однако переменный график лечения может вызывать некоторые сложности при планировании, особенно у пациентов с билатеральным течением заболевания.

*Сроки назначения антиангиогенной терапии.* Важным и часто обсуждаемым аспектом антиангиогенной терапии считается вопрос исходной ОЗ на

момент старта. Известно, что начало терапии при более низкой исходной ОЗ сопровождается более выраженным улучшением функций. В субанализе исследования САТТ было показано, что пациенты с исходной ОЗ менее 52 букв (приблизительно соответствует 0,2 по десятичной шкале) в среднем прибавляли +7,9–11,9 буквы, в то время как пациенты с исходной ОЗ 68–82 буквы (приблизительно 0,5–0,8) в среднем прибавили только +3,3 буквы [43]. Аналогичная ситуация наблюдается в рутинной практике. Так, согласно наблюдениям в клинике Мурфилдс (Великобритания), при ОЗ менее 58 букв (приблизительно 0,29) пациенты прибавили до 10,5 буквы (+15 %), в то время как пациенты с исходной ОЗ более 58 букв улучшили зрение за 2 года на 2,5 буквы (+4 %) [16]. Однако необходимо заметить, что начало терапии при более высокой ОЗ позволило сохранить функциональные показатели на этом же, более высоком уровне в течение всего 2-летнего периода наблюдения. И несмотря на то, что при более низкой исходной ОЗ она на фоне лечения повышалась более значительно, все же не достигала уровня первой группы [16].

Интересные данные касательно важности раннего начала анти-VEGF терапии при неоваскулярной ВМД получены в исследовании, проведенном J. Lim и соавт. [44]. Установлено, что вероятность улучшения зрительных функций зависит от длительности задержки между выявлением симптомов ХНВ и назначением анти-VEGF терапии. Так, задержка более 21 дня между постановкой диагноза и началом терапии ассоциирована с негативным прогнозом по изменению ОЗ. Кроме того, только у 20 % пациентов отмечалось повышение ОЗ на 2 строки и более при задержке более 21 дня. В то же время у пациентов с задержкой менее 7 дней ОЗ повышалась на 2 строки и более в 38 % случаев [44]. Таким образом, результаты доступных на сегодняшний день исследований свидетельствуют о необходимости как можно более раннего начала антиангиогенной терапии неоваскулярной ВМД.

Учитывая хронический характер течения неоваскулярной ВМД, другим немаловажным вопросом является стратегия ведения пациентов на 2-м и последующих годах терапии. Результаты исследований свидетельствуют о необходимости продолжения проактивной антиангиогенной терапии неоваскулярной ВМД. Это связано с тем, что перевод пациента на реактивные режимы терапии даже после длительного курса ежемесячных инъекций не позволяет удерживать достигнутые показатели зрения и морфологии сетчатки. В исследовании HORIZON пациенты, изначально включенные в исследования MARINA и ANCHOR и в течение первых 2 лет получавшие инъекции ранимизумаба 1 раз в месяц, были переведены на терапию ранимизумабом 0,5 мг в режиме PRN. После перехода на режим «по необходимости» отмечалось постепенное снижение зрения с +9 букв

до исходного уровня к концу 3-го года лечения с момента смены режима дозирования [45].

Тем не менее существует возможность поддержания клинически значимого улучшения ОЗ в долгосрочной перспективе. В исследовании VIEW-1 пациенты, изначально получавшие терапию афлиберцептом и ранибизумабом, были переведены на терапию афлиберцептом в модифицированном ежеквартальном режиме с возможностью получения дополнительных инъекций по необходимости (другое название данного режима — ограниченный PRN). Следует отметить, что после регистрации препарата в Европе пациенты были переведены на фиксированный режим с проведением инъекций каждые 2 мес. Несмотря на то, что в данном исследовании также отмечалось постепенное снижение зрения начиная со 2-го года терапии, прибавка ОЗ к 212-й неделе (около 4 лет) от начала терапии оставалась клинически значимой и составила +7,1 буквы [46].

Результаты 2-го года лечения свидетельствуют о том, что проведение ИВИ в режиме «лечить и увеличивать интервал» может способствовать сохранению достигнутых результатов терапии в долгосрочной перспективе. В частности, в исследовании LUCAS при терапии ранибизумабом среднее изменение МКОЗ на 2-м году терапии было сопоставимо с результатами 1-го года: +6,6 и +8,2 буквы соответственно. Число инъекций не изменилось и составило 8 на 2-м году терапии, а в сумме — 16 инъекций за 2 года [47]. Сопоставимые результаты демонстрирует исследование TREX. Среднее повышение ОЗ на 10,5 буквы, достигнутое на первом году, поддерживалось в течение 2-го года (+8,7 буквы к концу 2-го года) при проведении около 8,5 инъекции [48]. Результаты ALTAIR также свидетельствуют о сохранении достигнутых результатов при применении афлиберцепта в режиме «лечить и увеличивать интервал» на 2-м году терапии при уменьшении числа необходимых инъекций. Так, среднее повышение ОЗ к концу 2-го года составило +6,1–7,6 буквы при проведении 3,7 и 3,6 инъекции за 2-й год, в то время как на первом году показатели были: +8,4–9,0 буквы при проведении 6,9–7,2 инъекции [49].

Показательным исследованием рутинной клинической практики, свидетельствующим о важности продолжения терапии в проактивных режимах, является наблюдательное исследование, проведенное в Словении Р. Mekjavić и соавт. [50]. Пациенты получали терапию препаратом Афлиберцепт в режиме «лечить и увеличивать интервал» после окончания загрузочной фазы. Начиная со 2-го года терапии, часть пациентов была переведена на терапию «по необходимости», а часть пациентов осталась на лечении в режиме «лечить и увеличивать интервал». К концу 12-го месяца результаты в двух группах были сопоставимы. Прибавка по ОЗ составила +6,9 и 6,5 буквы при проведении 7,8 и 8,4 инъекции со-

ответственно. Однако на 24-м месяце терапии выраженное улучшение зрения сохранялось только в группе, где инъекции продолжили в режиме «лечить и увеличивать интервал» (+7 букв по шкале ETDRS). Изменение ОЗ в группе пациентов, переключенных на режим PRN, статистически не отличалось от исходного уровня и составило +1,2 буквы. Примечательно, что число инъекций на 2-м году терапии составило 6,1 для группы пациентов, продолживших терапию в режиме «лечить и увеличивать интервал», и 2,5 инъекции для группы пациентов, получавших лечение в режиме PRN, в то время как число мониторинговых визитов было почти одинаковым: 6,4 и 6,2 соответственно [50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важными факторами при назначении анти-VEGF терапии являются выбор сроков начала лечения, а также подбор оптимального режима дозирования, позволяющего достигнуть клинически значимого улучшения зрения и поддержать его в течение длительного времени при уменьшении необходимого числа инъекций и мониторинговых осмотров. Постоянный поиск оптимального режима дозирования привел к появлению различных стратегий назначения анти-VEGF препаратов. Одним из наиболее ранних режимов стал фиксированный режим с назначением инъекций каждый месяц. Несмотря на значительную эффективность в отношении морфофункциональных результатов, данный режим оказался малоприменим в условиях рутинной практики вследствие высокой нагрузки на пациента и врача. Предпринятые попытки оптимизации режима назначения антиангиогенной терапии привели к созданию фиксированного режима с более длительными периодами между инъекциями. Дальнейшая модификация режимов терапии пошла по пути персонализации лечения с появлением режимов «по необходимости» и «лечить и увеличивать интервал». Режим с проведением инъекций «по необходимости» долгое время оставался одним из самых популярных, так как позволял уменьшить число необходимых инъекций до 5–7 в год. Однако клинические и наблюдательные исследования показали несостоятельность данного режима для достижения устойчивого улучшения зрительных функций в течение длительного времени, что, скорее всего, связано с тем, что терапия в данном режиме проводится в ответ на клиническое ухудшение течения заболевания. Кроме того, режим PRN подразумевает проведение ежемесячного мониторинга, что сохраняет высокую нагрузку на пациента и создает дополнительные трудности при организации лечебно-диагностического процесса в клинике. В настоящее время наблюдается сдвиг парадигмы назначения антиангиогенных препаратов в сторону проактивных подходов. Согласно данным клинических и наблюдательных исследований, проактивные режимы, такие как фиксированный и режим «лечить

и увеличивать интервал», позволяют в большей степени улучшить и поддерживать достигнутое повышение функциональных показателей, чем при реактивном подходе. Режим «лечить и увеличивать интервал» в настоящее время набирает все большую популярность. Принцип персонализации терапии, заложенный в данном режиме, позволяет подходить к лечению, исходя из потребностей каждого пациента, уменьшая тем самым риск как недостаточного, так и избыточного лечения. С другой стороны, проактивное лечение, направленное на предупреждение возврата активности ХНВ, позволяет не только достичь выраженного повышения зрения, но и удержать данные показатели в течение длительного времени при уменьшении числа необходимых визитов.

### Литература/References

1. *Аветисов С.Е., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П., ред.* Офтальмология: национальное руководство. 2-е изд. Москва: GEOTAP-Media; 2018. *Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Neoev V.V., Takhchidi Kh.P., eds.* Ophthalmology: national guidelines. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: GEOTAP-Media; 2018 (in Russian).
2. *Wykoff C.C., Clark W.L., Nielsen J.S., et al.* Optimizing anti-VEGF treatment outcomes for patients with neovascular age-related macular degeneration. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2018 Feb; 24(2-a Suppl): S3-S15. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.2-a.s3
3. *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 Feb; 2 (2):e106-16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
4. *Ferrara N.* Vascular endothelial growth factor and age-related macular degeneration: from basic science to therapy. *Nat. Med.* 2010 Oct; 16(10): 1107-11. doi: 10.1038/nm1010-1107
5. *Ferrara N., Gerber H.P., Le Coutre J.* The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med.* 2003 Jun; 9 (6): 669-76. doi: 10.1038/nm0603-669
6. American Academy of Ophthalmology. Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Age-related Macular Degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology. Updated 2015. Available at: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015>
7. *Schmidt-Erfurth U., Chong V., Loewenstein A., et al.* Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br. J. Ophthalmol.* 2014 Sep; 98 (9): 1144-67. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305702
8. Возрастная макулярная дегенерация. Клинические рекомендации; 2017. Доступно на <http://avo-portal.ru/doc/fkr/approved/item/261-voznrastnaya-makulyarnaya-degeneratsiya> Age related Macular Degeneration. Clinical guidelines (in Russian). Available at: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/approved/item/261-voznrastnaya-makulyarnaya-degeneratsiya>
9. *Papadopoulos N., Martin J., Ruan Q., et al.* Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis.* 2012 Jun; 15 (2): 171-85. doi: 10.1007/s10456-011-9249-6
10. *Иошин И.Э.* Безопасность интравитреальных инъекций. Офтальмохирургия. 2017; 3: 71-9. *Ioshin I.E.* Safety of intravitreal injections. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2017; 3:71-9. (In Russian). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-3-71-79>
11. *Holash J., Davis S., Papadopoulos N., et al.* VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. In: Proc. of the National Academy of Sciences of the USA. 2002; 99 (17): 11393-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.172398299>
12. *Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M., et al.* Ranibizumab versus Verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine.* 2006; 355: 1432-44. <https://doi.org/10.1056/nejmoa062655>
13. *Rosenfeld P.J., Brown D.M., Jeffrey S.H., et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine.* 2006; 355: 1419-31. <https://doi.org/10.1056/nejmoa054481>
14. *Heier J.S., Brown D.M., Chong V., et al.* Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012; 119: 2537-48. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.006>
15. *Framme C., Eter N., Hamacher 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: 539-49. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2017.09.017>
16. *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. *American Journal of Ophthalmology.* 2017; 174: 160-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.09.038>
17. *Epstein D., Amren U.* Near vision outcome in patients with age-related macular degeneration treated with aflibercept. *Retina.* 2016; 36 (9): 1773-7. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000978>
18. *Talks J.S., Lotery A.J., Ghanchi F., et al.* First-year visual acuity outcomes in the United Kingdom of providing aflibercept according to the VIEW study protocol for age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2016 Feb; 123 (2): 337-43. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.039
19. *Almuhaseb 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). Eye (Lond).* 2017 Jun; 31 (6): 878-83. doi: 10.1038/eye.2017.6
20. *Regillo C.D., Brown D.M., Abraham P., et al.* Randomized, double-masked, sham-controlled trial of Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 145: 239-48. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.10.004>
21. *Schmidt-Erfurth U., Eldem B., Guymer R., et al.* Efficacy and safety of monthly versus quarterly Ranibizumab treatment in neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2011; 118: 831-9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.09.004>
22. *Garcia-Layana A., Figueroa M.S., Araiz J., et al.* Treatment of exudative age-related macular degeneration: focus on Aflibercept. *Drugs Aging.* 2015; 32: 797-807. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0300-y>
23. *Rezaei K.A., Stone T.W., eds.* Global trends in retina survey. Chicago: American Society of Retina Specialists; 2015.
24. *Fung A.E., Lalwani G.A., Rosenfeld P.J.* An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2007 Apr; 143 (4): 566-83. doi: 10.1016/j.ajo.2007.01.028
25. *Holz F.G., Amoaku W., Donate J., et al.* Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology.* 2011; 118 (4): 663-71. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.12.019
26. *Boyer D.S., Heier J.S., Brown D.M., et al.* A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2009; 116 (9): 1731-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.05.024
27. CATT Research Group. (2011). Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine.* 364 (20): 1897-908.
28. *Mori R., Tanaka K., Haruyama M., et al.* Comparison of pro re nata versus Bimonthly Injection of Intravitreal Aflibercept for Typical Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica.* 2017; 238 (1-2): 17-22.
29. *Братко Г.В., Смирнов Е.В., Трунов А.Н., Черных В.В.* Практика применения анти-VEGF терапии в России: результаты онлайн-опроса. Современные технологии в офтальмологии. 2015; 1: 39. Доступно на: <https://eyepress.ru/article.aspx?16351>

- Bratko G.V., Smirnov E.V., Trunov A.N., Chernykh V.V.* Practice of anti-VEGF treatment using in Russia: online survey results. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii*. 2015; 1: 39. Available at: <https://eyepress.ru/article.aspx?16351>
30. *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
  31. *Muether P.S., Hoerster R., Hermann M.M., et al.* Long-term effects of ranibizumab treatment delay in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013; 251 (2): 453–8. doi: 10.1007/s00417-012-2038-0
  32. *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 Jul; 255 (7): 1259–73. doi: 10.1007/s00417-017-3647-4
  33. *Mantel I., Deli A., Iglesias K., Ambresin A.* Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013 Mar; 251 (3): 697–704. doi: 10.1007/s00417-012-2090-9
  34. *Muether P.S., Hermann M.M., Dröge K., et al.* Long-term stability of vascular endothelial growth factor suppression time under ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2013 Nov; 156 (5): 989–93.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.06.020
  35. *Fausser S., Schwabecker V., Muether P.S.* Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2014 Sep; 158 (3): 532–6. doi: 10.1016/j.ajo.2014.05.025
  36. *Fausser S., Muether P.S.* Clinical correlation to differences in ranibizumab and aflibercept vascular endothelial growth factor suppression times. *Br. J. Ophthalmol.* 2016 Nov; 100 (11): 1494–8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308264
  37. *Berg K., Pedersen T.R., Sandvik L., Bragadottir R.* Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology.* 2015; 122 (1): 146–52. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.041
  38. *Wykoff C.C., Croft D.E., Brown D.M., et al.* Prospective trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-year results. *Ophthalmology.* 2015; 122 (12): 2514–22. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.08.009
  39. *Silva R., Berta A., Larsen M., et al.* Treat-and-extend versus monthly regimen in neovascular age-related macular degeneration: results with ranibizumab from the TREND study. *Ophthalmology.* 2018 Jan; 125 (1): 57–65. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.07.014
  40. *Kertes P.J., Galic I.J., Greve M., et al.* Canadian Treat-and-Extend analysis trial with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular disease: one-year results of the randomized Canadian Treat-and-Extend analysis trial with ranibizumab study. *Ophthalmology.* 2019 Jun; 126 (6): 841–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.01.013
  41. *Okada A.A., Takahashi K.* Use of intravitreal Aflibercept Treat and-Extend dosing for wet age-related macular degeneration: 52-week ALTAIR results. In: Proc. of the American Academy of Ophthalmology (AAO) Congress; 2017 Nov 11–14; New Orleans, LA, USA. Доступно по: <https://aao.scientificposters.com/epsAbstractAAO.cfm?id=1>
  42. *Gillies M.C., Hunyor A.P., Arnold J., et al.* Effect of Ranibizumab and Aflibercept on best-corrected visual acuity in Treat-and-Extend for neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. *JAMA ophthalmology.* 2019 Jan; 24: 372–9. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.6776>
  43. *Ying G.S., Huang J., Maguire M. G., et al.* Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013 Jan; 120 (1): 122–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.042
  44. *Lim J.H., Wickremasinghe S.S., Xie J., et al.* Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2012 Apr; 153 (4): 678–86. doi: 10.1016/j.ajo.2011.09.013
  45. *Singer M.A., Awh C.C., Sada S., et al.* HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012 Jun; 119 (6): 1175–83. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.016
  46. *Kaiser P.K., Singer M., Tolentino M., et al.* Long-term safety and visual outcome of intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration. VIEW 1 extension study. *Ophthalmology.* 2017 Aug; 128 (8): 1090–5. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2017.01.004>
  47. *Berg K., Hadzalic E., Gjertsen I., et al.* Ranibizumab or Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the Lucentis compared to Avastin study Treat-and-Extend protocol: two-year results. *Ophthalmology.* 2016 Jan; 123 (1): 51–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.018
  48. *Wykoff C.C., Ou W.C., Brown D.M.* Randomized trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: 2-year results of the TREX-AMD study. *Ophthalmology Retina.* 2017 July-August; 1 (4): 314–21. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2016.12.004>
  49. *Ohji M., Ayame A., Takahashi K.* Two different treat-and-extend dosing regimens of intravitreal aflibercept in Japanese patients with wet age-related macular degeneration: 96-week results of the ALTAIR study. Presented at 18th EURETINA congress, Vienna, 09.2018 Доступно по: <http://abstracts.euretina.org/>
  50. *Mekjavič P. J., Gregorčič B., Oberč C., Podgoršek S.* Treat-and-extend therapy using intravitreal aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: 2-year real-world practice data from Slovenia. *BMC Ophthalmol.* 2018 Dec 20; 18 (1): 333. doi: 10.1186/s12886-018-1005-x

Поступила: 03.07.2019

Принята к печати: 10.07.2019

**Для контактов:** Игорь Эдуардович Иошин  
E-mail: igor.ioshin@gmail.com