

# Терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: обоснованные ожидания врача и пациента

А.Б. Дурасов

Офтальмологическая клиника «Октопус» (ООО «Точка зрения»), Самара, Россия

## РЕЗЮМЕ

Неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация (нВМД) является прогрессирующим хроническим многофакторным заболеванием, требующим длительного, практически пожизненного лечения анти-VEGF препаратами. Не во всех случаях полученные результаты соответствуют данным рандомизированных клинических исследований и оправдывают ожидания от терапии, успешность которой пациентами и врачами может оцениваться по-разному. Хорошие функциональные и анатомические результаты возможно ожидать от антивазопролиферативной терапии нВМД при соблюдении ряда необходимых условий: при четкой оценке некоторых особенностей пациента (исходный уровень остроты зрения, тип хориоидальной неоваскуляризации, сопутствующие заболевания, состояние ретинальной жидкости и ее дифференциация); своевременном (как можно более раннем) начале лечения после постановки диагноза; строгом следовании проактивному персонализированному режиму T&E («лечить и увеличивать интервал») — выполнении необходимого количества инъекций с индивидуально подобранным интервалом. Отсутствие приверженности пациентов лечению (несоблюдение или непостоянство анти-VEGF терапии) может оказать существенное влияние на результаты терапии в условиях реальной практики. Критерии, позволяющие прогнозировать ответ на антивазопролиферативную терапию и повысить приверженность пациентов лечению, обсуждаются в данной обзорной публикации. Приводятся 4 ключевых принципа, которым должен соответствовать идеальный режим анти-VEGF терапии нВМД.

**Ключевые слова:** неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, нВМД, «лечить и увеличивать интервал», T&E, приверженность, непостоянство, анти-VEGF.

**Для цитирования:** Дурасов А.Б. Терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: обоснованные ожидания врача и пациента. Клиническая офтальмология. 2021;21(3):169–174. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-169-174.

# Treatment for neovascular age-related macular degeneration: reasonable expectations of physicians and patients

A.B. Durasov

Ophthalmology Clinic "Octopus" ("Tochka zreniya" Ltd), Samara, Russian Federation

## ABSTRACT

Neovascular age-related macular degeneration (nAMD) is a progressive chronic multifactorial disease requiring long-term, lifelong anti-VEGF therapy. Treatment outcomes are not always in line with the results of randomized clinical trials and do not meet the expectations for therapy whose success is assessed differently by patients and physicians. Good functional and anatomical results are expected from anti-vascular proliferative therapy under certain conditions, e.g., accurate evaluation of some patient characteristics (baseline visual acuity, type of choroidal neovascularization, comorbidities, status of retinal fluid and its differentiation), timely (as early as possible) treatment initiation after verifying diagnosis, and strict adherence to a proactive personalized "Treat-and-Extend" (T&E) regimen that implies a required number of injections with individual intervals. Poor adherence to treatment (non-compliance or nonpersistence of anti-VEGF therapy) significantly affects treatment outcomes in real-world clinical practice. This paper reviews criteria which predict the response to anti-vascular proliferative therapy and improving treatment adherence. The authors describe four fundamental principles to be met by an ideal regimen of anti-VEGF therapy for nAMD.

**Keywords:** neovascular age-related macular degeneration, nAMD, "Treat-and-Extend", T&E, adherence, nonpersistence, anti-VEGF.

**For citation:** Durasov A.B. Treatment for neovascular age-related macular degeneration: reasonable expectations of physicians and patients. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(3):169–174 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-169-174.

## ВВЕДЕНИЕ

Неоваскулярная («влажная») форма возрастной макулярной дегенерации (нВМД) является ведущей причиной необратимого снижения зрительных функций у людей в возрасте старше 60 лет в экономически развитых странах. До относительно недавнего времени диагноз нВМД был фактически приговором для пациента в отношении зрительного прогноза — и докторам, и пациентам было ясно,

что снижение центрального зрения неизбежно, вопрос только в сроках сохранения функционально полезного зрения пораженного глаза, а также в сроках поражения парного глаза и инвалидизации пациента.

Открытие роли сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в патогенезе нВМД и других вазопродлиферативных заболеваний и последовавшие за этим создание и вывод на рынок анти-VEGF препаратов привели к появ-

лению в арсенале офтальмологов ингибиторов ангиогенеза, что позволило радикальным образом изменить ситуацию [1]. Рандомизированные клинические исследования (РКИ), в которых изучалось действие новых препаратов, показали, что с их помощью можно не только избежать снижения остроты зрения (ОЗ), но и добиться ее повышения [2–4].

Однако с началом более широкого применения анти-VEGF препаратов в реальной клинической практике оказалось, что далеко не во всех случаях полученные результаты соответствуют данным РКИ и оправдывают ожидания от терапии, успешность которой пациентами и врачами может оцениваться по-разному.

Установлено, что ответ на лечение анти-VEGF препаратами зависит от множества причин, в т. ч. от характеристики поражения, продолжительности заболевания, исходной ОЗ, регулярности лечения и т. д. Более того, морфологический и функциональный ответы на антивазопролиферативную терапию не обязательно коррелируют. Успех лечения с точки зрения пациента в наибольшей степени определяется улучшением зрения, однако дополнительными немаловажными критериями являются продолжительность курса лечения, последующая кратность визитов в клинику, частота инъекций и т. д. [5–7].

В настоящее время важными задачами офтальмолога являются определение параметров эффективности ответа на анти-VEGF терапию у пациентов с нВМД, их интерпретация, рекомендации по тактике дальнейшего лечения, особенно у пациентов, демонстрирующих недостаточный начальный морфофункциональный ответ.

## Подходы к оценке ответа на анти-VEGF терапию

W.M. Amoaku et al. (2015) [7] была предложена унифицированная классификация успешности ответа на терапию анти-VEGF на основе двух групп параметров:

ОЗ и морфологии макулы по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) (табл. 1).

Однако по прошествии времени становится понятно, что данная классификация не является всеобъемлющей и не может служить идеальным инструментом для применения в рутинной работе, т. к. в ней не учитывается целый ряд характеристик и некоторых особенностей пациента.

Например, при оценке динамики ОЗ важную роль играет ее исходный уровень: можно ожидать, что у пациентов с исходно низкой ОЗ (24–34 буквы ETDRS) будет наблюдаться большая ее прибавка, чем у пациентов с исходно высокой ОЗ (55 букв ETDRS), что объясняется достижением «эффекта потолка» [8].

Кроме того, ряд авторов обращают внимание на необходимость оценки ОЗ с точки зрения не только ее динамики, но и времени до достижения результата с момента начала анти-VEGF терапии с целью оценки долгосрочных результатов лечения. Так, в исследовании САТТ в группе пациентов без динамики ОЗ в течение первых 3 мес. лечения у 45% наблюдалась прибавка  $\geq 1$  строки к концу 1 года терапии; доля пациентов, которые достигли максимальной ОЗ после 3–6 мес. от начала терапии, составила около 30% [9]. Схожие данные были получены в исследовании HARBOR, где 23,5% пациентов имели поздний функциональный ответ на проводимое лечение и характеризовались по сравнению с группой раннего функционального ответа (до 3 мес.) более высокой исходной ОЗ (55,2 буквы ETDRS против 52,5 буквы), меньшей ТЦЗС (311,9 мкм против 362 мкм), большей площадью ХНВ (3,4 ДЗН против 2,8 ДЗН) [10]. Таким образом, оценка ответа на лечение не может считаться полной и объективной в первые несколько месяцев от его начала, т. к. при продолжении анти-VEGF терапии у значительной части пациентов с недостаточным начальным функциональным ответом можно ожидать положительной динамики ОЗ.

Тип ХНВ, который не был принят во внимание в классификации W.M. Amoaku et al., по мнению многих исследова-

**Таблица 1.** Классификация степени ответа на анти-VEGF терапию [7]

**Table 1.** Classification of the response to anti-VEGF therapy [7]

Характеристика ответа Response	Анатомические изменения Structural abnormalities	Изменения ОЗ Changes in VA
Хороший Good	Отсутствие признаков активности ХНВ (отсутствие жидкости на ОКТ или уменьшение объема жидкости или ТЦЗС на 75% в конце загрузочной фазы) No signs of CNV activity (no fluid on OCT or reduced fluid amount or a 75% reduction in CMT at the end of loading phase)	Улучшение ОЗ на $\geq 5$ букв ETDRS VA gain $\geq 5$ letters ETDRS
Частичный (субоптимальный) Partial (suboptimal)	Уменьшение ТЦЗС на 25–75% и/или персистирующая ИРЖ, СРЖ, ИРК, или новая ИРЖ, СРЖ, ИРК при проведенной регулярной терапии CMT reduction by 25–75% and/or persistent IRF, SRF, IRC or new IRF, SRF, IRC in regular therapy	Улучшение ОЗ на 1–5 букв ETDRS VA gain 1–5 letters ETDRS
Плохой Poor	Уменьшение ТЦЗС на 0–25% и/или персистирующая ИРЖ, СРЖ, ИРК, или новая ИРЖ, СРЖ, ИРК при проведенной регулярной терапии CMT reduction by 0–25% and/or persistent IRF, SRF, IRC or new IRF, SRF, IRC in regular therapy	Улучшение ОЗ на 0–4 буквы ETDRS VA gain 0–4 letters ETDRS
Нет ответа No	ТЦЗС, ИРЖ, СРЖ, ОПЭС без изменений или увеличиваются при проведенной регулярной терапии No changes or increase in CMT, IRF, SRF, IRC in regular therapy	Ухудшение ОЗ относительно исходной через 1 мес. после третьей загрузочной инъекции VA loss compared to baseline 1 month after the 3 <sup>rd</sup> loading injection

**Примечание.** ХНВ — хориоидальная неоваскуляризация, ИРЖ — интратетинальная жидкость, СРЖ — субретинальная жидкость, ИРК — интратетинальные кисты, ТЦЗС — толщина центральной зоны сетчатки, ОПЭС — отслойка пигментного эпителия сетчатки.

**Note.** VA, visual acuity; CNV, choroidal neovascularization; IRF, intraretinal fluid; SRF, subretinal fluid; IRC, intraretinal cysts; CMT, central macular thickness.

телей, также является предиктором как функционального, так и морфологического ответа на анти-VEGF терапию. J. Li et al. были получены данные, свидетельствующие о том, что при ХНВ 3 типа наибольшее снижение толщины сетчатки достигается значительно быстрее, чем при ХНВ 1 типа (через 3 мес. — при ХНВ 3 типа, через 12 мес. — при ХНВ 1 типа), что соотносится со статистически значимой разницей функциональных результатов при ХНВ 1 и 3 типа (прибавка букв ETDRS при ХНВ 1 типа — 6,38, при ХНВ 3 типа — 9,73) [11].

A. Ebnetter et al. было установлено, что при применении интравитреальных инъекций афлиберцепта наибольшая прибавка ОЗ к концу 12 мес. наблюдается у пациентов с полипозной хориоидальной васкулопатией; в то же время наименьшую динамику при оценке ТЦЗС демонстрируют пациенты с преимущественно классическим типом ХНВ [12]. Таким образом, при прочих равных, степень функционального и морфологического ответа, которая может считаться достаточной для пациента с ХНВ 1 типа, будет менее удовлетворительной для пациента с ХНВ 3 типа. Это является еще одной причиной невозможности унификации ответа на терапию и необходимости оценки каждого пациента индивидуально.

Также при прогнозировании функциональных исходов применения анти-VEGF препаратов необходимо принимать во внимание наличие сопутствующей патологии, такой как макулярная атрофия, очаги фиброза, которые могут оказать негативное влияние на прибавку ОЗ. Так, в *post hoc* (в переводе с латинского «после этого») анализе исследования HARBOR было установлено, что прибавка ОЗ к концу 2-го года в группе пациентов с наличием макулярной атрофии была меньше, чем у пациентов без макулярной атрофии (+6,7 против +9,1) [13].

Еще несколько лет назад оценка анатомического ответа на анти-VEGF терапию основывалась преимущественно на изменении ТЦЗС, но в настоящее время, с развитием диагностических методик и более глубоким пониманием патогенеза заболеваний сетчатки, связанных с неоваскуляризацией, оценка анатомического ответа на проводимую терапию предусматривает дифференцированный подход к анализу ретинальной жидкости. Детальный качественный и количественный анализ основных типов жидкости — ИРЖ, СРЖ и ОПЭС у пациентов с нВМД позволяет выбрать необходимый режим антиангиогенной терапии, ее длительность, прогнозировать анато-функциональные результаты [14].

В частности, ИРЖ интерпретируется как биомаркер, характерный для поздних стадий патологического процесса при нВМД, и свидетельствует о длительном хроническом течении дегенеративных изменений в сетчатке. При этом в отношении СРЖ многие авторы отмечают наличие возможного благоприятного воздействия на максимальную скорректированную ОЗ (МКОЗ) в случае ее наличия на исходном этапе [15]. Аналогичные данные были получены в ходе субанализа исследования САТТ, где было установлено, что ИРЖ оказывает отрицательное влияние на динамику функциональных показателей в процессе лечения анти-VEGF препаратами. Так, к 52-й неделе терапии ранибизумабом у пациентов с сохранением ИРЖ субфовеальной локализации МКОЗ составляла 62 буквы по шкале ETDRS, у пациентов с сохранением ИРЖ экстрафовеальной локализации — 67 букв, у пациентов без признаков ИРЖ — 71 букву [16]. В то же время в отношении

сохранения СРЖ не отмечалось отрицательного влияния на показатели ОЗ. Схожие результаты были получены и в отдаленном периоде [16].

Более того, в исследовании FLUID при сравнении групп «интенсивного» и «мягкого» режима «лечить и увеличивать интервал» (Treat-and-Extend, T&E) (допускалось сохранение  $\leq 200$  мкм СРЖ субфовеальной локализации) изменение ОЗ было сопоставимым между двумя исследуемыми группами ( $p=0,63$  и  $p=0,99$  соответственно). Таким образом, увеличение интервала между инъекциями (уменьшение бремени терапии) возможно даже при персистенции небольшого количества СРЖ и без ущерба для результатов лечения [17].

## ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА

Оценивая степень ответа на проводимую анти-VEGF терапию, необходимо принимать во внимание вопросы, касающиеся правильности проводимого лечения, в т. ч. раннего начала терапии, ее регулярности, выбора режима дозирования интравитреальных инъекций и т. д. Невозможно получить максимальную для данного пациента прибавку ОЗ с ее поддержанием в долгосрочной перспективе, а также адекватно оценить ответ на терапию при хаотичном и несвоевременном проведении лечения.

На важность своевременного начала терапии нВМД указывают J.H. Lim et al. [18], которые отмечают, что вероятность повышения ОЗ на 2 строки составляет 38% у пациентов, получивших первую инъекцию в течение 4 нед. с момента появления симптомов, и только 26% у пациентов с отсрочкой лечения на 8 нед. и более. Авторы делают вывод, что для достижения максимальной эффективности терапии лечение необходимо начинать как можно раньше после появления симптомов, а также подтверждают постулат о том, что любые искажения и затуманивание зрения или центральную скотому следует рассматривать как показания к срочной консультации офтальмолога. Подчеркивается также важность того, что эта информация должна быть донесена до пациентов, находящихся в группе риска по развитию ВМД, с целью обеспечения более ранней диагностики и начала лечения.

P.S. Muether et al. [19] отмечают, что снижение ОЗ за время задержки между появлением показаний к возобновлению лечения и началом лечения в режиме PRN (от лат. *pro re nata* — по необходимости) значительно превосходит прибавку зрения в результате возобновления терапии. При этом толщина сетчатки значительно уменьшается после начала лечения. Это расхождение функциональных и анатомических данных может быть обусловлено гибелью фоторецепторов вследствие повторного накопления и последующего рассасывания ретинальной жидкости. Авторы делают вывод, что при терапии в режиме PRN затягивание времени между возникновением показаний и выполнением инъекции может привести к необратимой потере зрения.

C. Framme et al. [20], анализируя применение афлиберцепта в Германии на протяжении 12 мес. в условиях реальной клинической практики, пришли к выводу, что при регулярном лечении можно достичь результатов, сравнимых с результатами РКИ.

Еще одним фактором, позволяющим увеличить эффективность лечения при снижении частоты инъекций и числа

визитов пациента к врачу, является выбор оптимального режима дозирования.

Режимы дозирования анти-VEGF препаратов подробно рассмотрены в обзоре Р.Р. Файзрахманова [21]. Автор отмечает, что среди существующих наиболее оптимальным является режим Т&Е, причем при использовании афлиберцепта можно ожидать большей по сравнению с другими препаратами продолжительности супрессии внутриглазного VEGF.

Ю.С. Астахов и соавт. [22] в своем обзоре режимов назначения ингибиторов ангиогенеза также отмечают, что режим Т&Е является компромиссом при выборе между наиболее эффективным фиксированным режимом достаточно частых инъекций (который у большинства пациентов не удается соблюдать в реальных условиях, вне протоколов клинических испытаний) и довольно простым для использования в рутинной практике, но заведомо недостаточно эффективным режимом PRN. Авторы делают вывод, что, применяя афлиберцепт в режиме Т&Е, удастся подобрать такую кратность инъекций, чтобы обойтись их минимальным количеством, но при этом не потерять в эффективности.

T. Hanemoto et al. [23], сравнивая различные режимы дозирования, пришли к выводу, что лечение нВМД в режиме Т&Е приводит к снижению количества визитов в клинику по сравнению с режимом PRN, при котором требуются дополнительные диагностические визиты для поддержания оптимального функционального результата. Это сопровождается снижением финансового бремени, временных затрат, а также эмоциональных переживаний пациентов и сопровождающих их лиц. Авторы высказывают предположение, что режим Т&Е может иметь и другие преимущества, в т. ч. при переключении на него с режима PRN.

A.H. Ross et al. [24] в рекомендациях, выработанных на заседании круглого стола британских экспертов по заболеваниям сетчатки, отмечают, что рост потребности в лечении пациентов с нВМД может опережать возможности по оказанию оптимальной помощи этой категории пациентов. Эксперты делают вывод, что долгосрочная польза от применения режима Т&Е может включать более высокую ОЗ, чем при использовании режима PRN, а также меньшее время лечения, чем при применении фиксированного режима, что позволяет оптимизировать использование ресурсов системы здравоохранения и повысить качество жизни пациентов. При практическом применении режима Т&Е необходимо руководствоваться разработанными на основе показателей ОЗ, морфологии сетчатки и ОКТ специфическими критериями сокращения, сохранения и увеличения интервала между инъекциями. Отмечается также, что о преимуществах режима Т&Е должны быть осведомлены все участники процесса — пациенты и персонал клиники, включая руководителей, ведущих клиницистов и административный персонал.

Vision Academy Steering Committee [25] сформулировал 4 ключевых принципа, которым должен соответствовать идеальный режим анти-VEGF терапии заболеваний сетчатки. Авторы считают, что идеальный режим лечения должен быть эффективным, проактивным, индивидуализированным и удобным. Остановимся на этих принципах подробнее, поскольку они довольно точно резюмируют накопленные к настоящему времени данные клинических исследований и рекомендации по их практическому применению.

1. Максимизируйте и поддерживайте прибавку ОЗ для всех пациентов.

Достижение и сохранение достигнутой прибавки ОЗ должно быть целью анти-VEGF терапии для всех пациентов, а не только для тех, кто хорошо отвечает на терапию. Раннее начало лечения и достаточная частота инъекций в равной степени необходимы для достижения и сохранения максимальной прибавки ОЗ.

2. Планируйте, когда выполнять следующую инъекцию, а не решайте вопрос о том, надо ли делать инъекцию сейчас.

Успех анти-VEGF терапии зависит не только от лечения активного заболевания, но и от предотвращения рецидивов и ухудшения состояния. Планирование следующей инъекции помогает минимизировать вероятность опоздания с лечением, дает время на подготовку к инъекции и оптимизирует рабочий процесс в клинике. Пациент также получает преимущество, заранее зная время инъекции и имея возможность спланировать свои дела. Проактивный режим, такой как Т&Е, позволяет докторам «опережать» заболевание и, минимизируя необходимость промежуточных диагностических визитов, помогает уменьшить время лечения как для клиники, так и для пациента.

3. Подбирайте интервал между инъекциями в соответствии с нуждами пациента.

Длительность супрессии VEGF варьирует у разных пациентов и различается у разных анти-VEGF препаратов. Анти-VEGF препараты, обладающие большей длительностью действия, позволяют достичь более длительных интервалов между инъекциями, чем препараты с меньшей длительностью действия. Индивидуальный подход к определению интервалов лечения устраняет необходимость в промежуточном мониторинге, в то же время обеспечивая оптимальный результат для пациента.

4. Выполняйте инъекцию на каждом контрольном визите.

Мониторинг и лечение во время одного и того же визита устраняют вероятность активизации заболевания, что может произойти между отдельными визитами для диагностики и лечения. Количество визитов, необходимых каждому пациенту, сокращается, что снижает нагрузку на него и на клинику, а также уменьшает стресс, испытываемый пациентом.

Если все 4 принципа применяются на практике, то это принесет пользу и пациенту, и врачу. Применение персонализированного подхода и снижение бремени терапии могут также повысить приверженность пациентов лечению. Авторы, рекомендуя придерживаться указанных принципов, рассчитывают на улучшение маршрутизации пациентов, уменьшение бремени для клиники, оптимизацию результатов для каждого пациента с минимизацией задержек в лечении и риска потери зрения.

## ПРОБЛЕМА НЕПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

Неприверженность лечению и несоблюдение режима дозирования в настоящее время рассматриваются в качестве одной из важнейших проблем, препятствующих предотвращению потери зрения при нВМД, несмотря на успех основных клинических исследований, доказывающих эффективность применения анти-VEGF терапии [26]. В некоторых публикациях указывается, что частота несо-

блюдения режима терапии и неприверженности лечению достигает 60% при сроке наблюдения 2 года. Однако, несмотря на важность этой проблемы, факторы, приводящие к ее возникновению, до конца не ясны. Нет четкого понимания того, как можно бороться с этим. Даже сами определения понятий «неприверженность» и «несоблюдение режима» отличаются в различных работах. Большинство случаев неприверженности лечению регистрируются в течение первых 6–12 мес. терапии. Это, по мнению авторов, свидетельствует о том, что по мере преодоления первоначально возникающих барьеров и выработки определенного, рутинного режима терапии уровень комплаентности пациентов повышается.

Причины и факторы риска неприверженности лечению и несоблюдения режима разнообразны. Среди них выделяют такие связанные с пациентом факторы, как системная сопутствующая патология, большая удаленность дома от клиники, отсутствие сопровождающих и низкая исходная ОЗ. Положительным фактором является эффективность лечения, т. к. пациенты, отмечающие повышение ОЗ в результате терапии, более привержены лечению и лучше соблюдают его режим. Роль финансовых и социально-экономических факторов варьирует в различных странах в зависимости от особенностей финансирования анти-VEGF терапии в системе здравоохранения, однако отмечается, что имеет значение не только стоимость самого препарата, но и сопутствующие расходы, например на поездку в клинику, а также потеря дохода, когда сопровождающему лицу приходится отпрашиваться для поездки с работы. Отмечается также, что пациенты считают значительным бременем диагностические посещения клиники и предпочитают режимы с меньшим количеством визитов, такие как T&E. Кроме того, авторы выражают определенную озабоченность в отношении пандемии новой коронавирусной инфекции, роль которой в возникновении или поддержании неприверженности лечению и несоблюдении его режима еще предстоит выяснить.

Проблеме приверженности лечению в реальной практике посвящена также работа К.М. Дроева et al. [27]. Авторы указывают, что положительным эффектом анти-VEGF препарата при лечении нВМД будет только в том случае, если пациенты соблюдают режим ежемесячных диагностических визитов. Несмотря на необходимость частых визитов, уровень комплаентности большинства пациентов в исследовании был высоким. Пациенты отмечали, что основные сложности связаны с поездками, также их больше беспокоила тревога в отношении получения негативного результата обследования, чем страх перед предстоящей инъекцией. Это, по мнению авторов, может быть аргументом в пользу фиксированного режима по сравнению с режимом PRN.

На приверженность лечению и соблюдение его режима влияет информированность пациента. Т. Joko et al. [28] при помощи анкетирования оценили предпочтения пациентов при выборе того или иного режима дозирования. Большинство пациентов выбрали режим T&E, основываясь на информации о большей вероятности поддержания ОЗ в течение 2 лет. Авторы делают вывод, что при выборе режима терапии необходимо информировать пациентов о вероятности долговременного сохранения зрения, поскольку это может повысить их приверженность выбранному режиму дозирования, а также выполнению требуемого количества инъекций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, резюмируя, можно сказать, что сегодня и врач, и пациент вправе ожидать от антивазопротективной терапии нВМД хороших функциональных и анатомических результатов при соблюдении ряда необходимых условий: при четкой оценке индивидуальных особенностей пациента (исходный уровень ОЗ, тип ХНВ, сопутствующие заболевания, состояние ретинальной жидкости и ее дифференциация); своевременном (как можно более раннем) начале лечения после постановки диагноза и определения соответствующих показаний; строгом следовании проактивному персонализированному режиму T&E с выполнением необходимого количества инъекций с индивидуально подобранным интервалом; применении препарата афлиберцепт, обладающего наибольшей из доступных на сегодняшний день анти-VEGF препаратов длительностью супрессии VEGF, что позволяет достичь максимального интервала между инъекциями до 16 нед. [21, 29, 30] и обеспечить тем самым уменьшение бремени лечения и повышение качества жизни пациентов с этим серьезным, потенциально инвалидизирующим заболеванием.

## Литература/References

- 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):1419–1431. DOI: 10.1056/NEJMoa054481.
- 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):1432–1444. DOI: 10.1056/NEJMoa062655.
- 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):2537–2548.
- Zhang K., Zhang L., Weinreb R.N. Ophthalmic drug discovery: novel targets and mechanisms for retinal diseases and glaucoma *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(7):541–559.
- Rofagha S., Bhisitkul R.B., Boyer D.S. et al. SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology.* 2013;120:2292–2299.
- Rasmussen A., Bloch S.B., Fuchs J. et al. A 4-year longitudinal study of 555 patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120:2630–2636.
- Amoaku W.M., Chakravarthy U., Gale R. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye.* 2015;29:721–731. DOI: 10.1038/eye.2015.48.
- Westborg I., Albrecht S., Rosso A. Risk for low visual acuity after 1 and 2 years of treatment with ranibizumab or bevacizumab for patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2017;37:2035–2046.
- Ying G.-S., Maguire M.G., Daniel E. Association of Baseline Characteristics and Early Vision Response with Two-Year Vision Outcomes in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT) et al. *Ophthalmology.* 2015;122:2523–2531.
- Stoller G.L., Kokame G.T., Dreyer R.F. et al. Patterns of Early and Delayed Visual Response to Ranibizumab Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(5):545–553.
- Li J., Xu J., Chen Y. et al. Efficacy comparison of intravitreal anti-VEGF therapy for three subtypes of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Hindawi Journal of Ophthalmology.* 2018 Oct 23;2018:1425707. DOI: 10.1155/2018/1425707.
- Ebneter A., Michels S., Prunteet C. et al. Two-year outcomes of intravitreal aflibercept in a Swiss routine treat and extend regimen for patients with neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep.* 2020;10(1):20256. DOI: 10.1038/s41598-020-76354-1.
- Sadda S.R., Tuomi L.L., Ding B. et al. Macular Atrophy in the HARBOR Study for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2018;125:878–886. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.12.026.
- Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Васильева М.А. и др. Роль различных типов ретинальной жидкости как прогностических биомаркеров в выборе режима антиангиогенной терапии при возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(6):219–226.
- [Fursova A.Zh., Dербенева A.S., Vasilyeva M.A. et al. The role of different types of retinal "fluid" as prognostic biomarkers in the choice of antiangiogenic therapy regimen for age-related macular degeneration. *Bulletin of Ophthalmology.* 2020;136(6):219–226. DOI: 10.17116/oftalma2020136062219 (in Russ.).]

15. Waldstein S.M., Simander C., Staurengi G. et al. Morphology and Visual Acuity in Aflibercept and Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the VIEW Trials Ophthalmology. 2016;123:1521–1529. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.03.037.
16. Jaffe G.J., Martin D.F., Toth C.A. et al. Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Ophthalmology. 2013;120(9):1860–1870. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.01.073.
17. Guymer R.H., Markey C.M., McAllister I.L. et al. Tolerating Subretinal Fluid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Ranibizumab Using a Treat-and-Extend Regimen: FLUID Study 24-Month Results. Ophthalmology. 2019;126(5):723–734. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.11.025.
18. Lim J.H., Wickremasinghe S.S., Xie J. Delay to Treatment and Visual Outcomes in Patients Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Age-Related Macular Degeneration. Am J Ophthalmol. 2012;153:678–686. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.09.013.
19. 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;251:453–458. DOI: 10.1007/s00417-012-2038-0.
20. 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;2:539–549. DOI: 10.1016/J.ORET.2017.09.017.
21. Файзрахманов Р.Р. Режимы назначения анти-VEGF-препаратов при терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Вестник офтальмологии. 2018;134(6):107–115. [Fayzrakhmanov R.R. Regimens for prescribing anti-VEGF drugs in therapy neovascular age-related macular degeneration. Bulletin of Ophthalmology. 2018;134(6):107–115. DOI: 10.17116/OFTALMA2018134061105 (in Russ.)].
22. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Режимы назначения ингибиторов ангиогенеза при лечении пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. Офтальмологические ведомости. 2019;12(2):47–56. [Astakhov Yu.S., Nechiporenko P.A. Regimens for the appointment of angiogenesis inhibitors in the treatment of patients with age-related neovascular macular degeneration. Ophthalmological statements. 2019;12(2):47–56. DOI: 10.17816/OV12247-56 (in Russ.)].
23. Hanemoto T., Hikichi Y., Kikuchi N., Kozawa T. The impact of different anti-vascular endothelial growth factor treatment regimens on reducing burden for caregivers and patients with wet age-related macular degeneration in a single-center real-world Japanese setting. PLoS ONE. 2017;12(12):e0189035. DOI: 10.1371/journal.pone.0189035.
24. Ross A.H., Downey L., Devonport H. Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-andextend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Eye. 2020;34:1825–1834. DOI: 10.1038/S41433-019-0747-X.
25. Lanzetta P., Loewenstein A. 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;255:1259–1273. DOI: 10.1007/s00417-017-3647-4.
26. Okada M., Mitchell P., Finger R.P. et al. Nonadherence or Nonpersistence to Intravitreal Injection Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2021;128:234–247. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.07.060.
27. Droege K.M., Muether P.S., Hermann M.M. Adherence to ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in real life. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013;251:1281–1284. DOI: 10.1007/s00417-012-2177-3.
28. Joko T., Nagai Y., Mori R. Patient Preferences for Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Wet Age-Related Macular Degeneration in Japan: A Discrete Choice Experiment. Patient Preference and Adherence. 2020;14:553–567. DOI: 10.2147/ppa.s228890.
29. Ohji M., Takahashi K., Okada A.A. et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR. Adv Ther. 2020;37(3):1173–1187. DOI: 10.1007/s12325-020-01236-x.
30. Fauser S., Muether P.S. Clinical correlation to differences in ranibizumab and aflibercept vascular endothelial growth factor suppression times. Br J Ophthalmol. 2016;0:1–5. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-308264.

#### Сведения об авторе:

Дурасов Андрей Борисович — к.м.н., хирург-офтальмолог; ORCID iD 0000-0002-5555-4217.

Офтальмологическая клиника «Октопус» (ООО «Точка зрения»), Россия, 443067, г. Самара, ул. Карбышева, д. 63.

**Контактная информация:** Дурасов Андрей Борисович, e-mail: andrey\_durasov@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

Статья поступила 02.08.2021.

#### About the author:

Andrey B. Durasov — C. Sc. (Med.), ophthalmic surgeon; ORCID iD 0000-0002-5555-4217.

Ophthalmology Clinic "Octopus" ("Tochka zreniya" Ltd), 63, Karbyshev str., Samara, 443067, Russian Federation.

**Contact information:** Andrey B. Durasov, e-mail: andrey\_durasov@mail.ru.

**Financial Disclosure:** the author has not a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

Received 02.08.2021.