

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АФЛИБЕРЦЕПТА У БОЛЬНЫХ С ЭКССУДАТИВНОЙ ФОРМОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Доц. Н. Ю. БАЧУК¹, доц. Д. А. ЗУБКОВА², Д. А. КОНОВАЛОВА³

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования,

² Харьковский национальный медицинский университет,

³ Медицинский центр амбулаторной офтальмохирургии «ОКО», Харьков, Украина

Отмечены достоверное повышение остроты зрения и уменьшение показателя центральной толщины сетчатки у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией после четырехкратной интравитреальной инъекции афлиберцепта в сроке наблюдения 6 месяцев, что подтверждает необходимость систематического введения данного препарата для достижения стабильных функциональных и анатомических результатов.

Ключевые слова: экссудативная возрастная макулярная дегенерация, острота зрения, центральная толщина сетчатки, интравитреальная антиангиогенная терапия.

На возрастную макулярную дегенерацию (ВМД) приходится 8,7% случаев всей слепоты в мире. Данная патология признана наиболее частой причиной потери зрения в развитых странах, особенно среди людей старше 60 лет [1]. Очевидно, что распространенность ВМД будет со временем возрастать как следствие экспоненциального старения населения.

Эта серьезная патология постепенно приводит к полной безвозвратной потере центрального зрения, что негативно влияет на человека как на физическом, так и на эмоциональном и социальном уровнях, а соответственно — снижает качество жизни таких пациентов [2, 3].

Поздние стадии ВМД характеризуются полной потерей центрального зрения, они протекают в двух формах: неэкссудативной (сухая ВМД), которая проявляется географической атрофией, и экссудативной (влажная ВМД), ассоциированная с хориоидальной неоваскуляризацией [2, 4, 5]. На сегодняшний день фактор роста эндотелия сосудов (VEGF — Vascular endothelial growth factor) был идентифицирован как основной медиатор роста новых кровеносных сосудов [1, 4, 6], а следовательно, именно он играет ключевую роль в патогенезе экссудативной ВМД. Таким образом, в тактике ведения этих пациентов на первый план выступает анти-VEGF-терапия. В офтальмологической практике к использованию разрешены несколько препаратов этой группы как средства для интравитреального введения (ИВВ) (афлиберцепт, ранибизумаб, бевацизумаб), существуют также рекомендации относительно частоты и кратности их применения [7, 8]. Основными лечебными стратегиями антиангиогенной терапии являются: pro re nata (PRN) (по необходимости), treat and extend (лечи и продлевай), а также wait and extend (пожди и продлевай). Все модели предусматривают

первоначальные ежемесячные инъекции или так называемые «загрузочные дозы», а вот режим поддерживающих инъекций различен, зависит от выбранной стратегии [9–11]. Однако в клинической практике мы зачастую сталкиваемся с невозможностью строгого соблюдения выработанного алгоритма лечения пациентов с экссудативной ВМД по разным причинам [12–14].

Афлиберцепт — это новейшее антиангиогенное средство с некоторыми преимуществами по сравнению с предыдущими вариантами (ранибизумаб, бевацизумаб) [15]. Данный препарат представляет собой рекомбинантный гибридный белок, полученный с помощью биологической инженерии, в который включены связывающиеся с VEGF части внеклеточных доменов рецептора VEGF-1 и VEGF-2, соединенных с доменом Fc (фрагмент, способный к кристаллизации) IgG1 человека, таким образом, он обладает высокой аффинностью к изоформам VEGF-A и плацентарного фактора роста (PlGF) [16–19]. Эти изоформы признаны основными факторами в развитии хориоидальной неоваскуляризации, которая является этапом патогенеза экссудативной ВМД. Кроме того, длительный период полувыведения афлиберцепта при ИВВ по сравнению с другими анти-VEGF-препаратами может привести к уменьшению количества необходимых инъекций [1, 20, 21].

Целью данной работы был анализ анатомических и функциональных результатов ИВВ афлиберцепта у пациентов с экссудативной ВМД.

Это проспективное исследование серии случаев, проведенное у пациентов Медицинского центра амбулаторной офтальмохирургии «ОКО» в г. Харьков в период с сентября 2018 по февраль 2019 г. В нашем исследовании участвовали 47 пациентов (47 пар глаз) с экссудативной формой ВМД, из них 25 женщин и 22 мужчины. Возраст

больных варьировал от 59 до 82 лет. В исследование не включались пациенты с двусторонней экссудативной ВМД, а также с другими возможными причинами снижения максимально корригированной остроты зрения (прогрессирование катаракты, другие заболевания переднего отрезка глаза и сетчатки).

ИВВ афлиберцепта выполнялось в асептических условиях операционной одним и тем же хирургом в дозировке 2,0 мг, что составляло 0,05 мл препарата.

Всем пациентам было проведено комплексное офтальмологическое обследование, которое включало визометрию, автокераторефрактометрию, тонометрию, биомикроскопию и офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза, а также оптическую когерентную томографию (ОКТ) на спектральном оптическом томографе Sorbicus REVO (Optopoltechnology, Заверце, Польша) с использованием автоматического измерения толщины центрального подполя из макулярного куба 512×128. Центральную толщину сетчатки определяли как расстояние между внутренней пограничной мембраной и пигментным эпителием сетчатки в фовеа. Все пациенты подписывали форму информированного согласия до применения ИВВ. Протокол исследования соответствует принципам Хельсинкской декларации.

Исследование проводили до ИВВ афлиберцепта, спустя месяц после каждой из трех загрузочных инъекций, соответственно через 4, 8 и 12 нед от начала лечения, а также через 4 нед после четвертой инъекции, которая выполнялась спустя 8 нед после третьей загрузочной. Общий срок наблюдения пациентов составил 24 нед.

В качестве критериев оценки анатомической и функциональной эффективности лечения были приняты изменения максимально корригируемой остроты зрения, а также изменения центральной толщины сетчатки по данным ОКТ.

Статистическая обработка информации осуществлялась с использованием методов вариационной статистики с помощью компьютерной программы Biostat 4.03. Рассчитывались средняя арифметическая величина (M), стандартная ошибка среднего (m), показатель достоверности отличия (p).

Исходная острота зрения пациентов была $0,34 \pm 0,24$, спустя 4 нед после первой инъекции она составила $0,37 \pm 0,13$; через 8 нед — $0,42 \pm 0,07$, спустя 12 нед — $0,48 \pm 0,04$, а через 24 нед — $0,47 \pm 0,09$. Достоверное увеличение максимально корригированной остроты зрения отмечено через 8, 12 и 24 нед ($p < 0,005$). Наиболее значимое повышение этого показателя наблюдалось на 12-й неделе от начала терапии (+1 строчка опто-типов от исходного уровня). Динамика изменения максимально корригированной остроты зрения отражена в таблице.

Исходная центральная толщина сетчатки больных составила $444,3 \pm 121,3$ мкм, спустя 4 нед

Динамика изменения максимально корригированной остроты зрения и центральной толщины сетчатки в процессе ангиогенной терапии афлиберцептом у пациентов с экссудативной возрастной макулярной дегенерацией

Сроки наблюдения	Показатель максимально корригированной остроты зрения	Показатель центральной толщины сетчатки (мкм)
	M±m	
До ИВВ	$0,34 \pm 0,24$	$444,3 \pm 121,3$
Через 4 нед	$0,37 \pm 0,13$	$354,4 \pm 102,1^*$
Через 8 нед	$0,42 \pm 0,07^*$	$330,2 \pm 98,8^*$
Через 12 нед	$0,48 \pm 0,04^*$	$310,7 \pm 111,2^*$
Через 24 нед	$0,46 \pm 0,09^*$	$307,4 \pm 105^*$

* $p < 0,005$ (по критерию Фишера) по сравнению со всеми остальными группами.

после первой инъекции была $354,4 \pm 102,1$ мкм, через 8 нед — $330,2 \pm 98,8$ мкм, спустя 12 нед — $310,7 \pm 111,2$ мкм, 24 нед — $307,4 \pm 105$ мкм. Достоверное снижение показателя центральной толщины сетчатки наблюдалось уже спустя 4 нед после первой инъекции ($p < 0,005$) и оставалось таковым в течение всего срока наблюдения. Наиболее значимое снижение показателя центральной толщины сетчатки отмечено на 24-й неделе после начала лечения. Однако в конце периода наблюдения остаточная макулярная экссудация определялась в 23,4% случаев (таблица).

На протяжении всего периода наблюдения не было отмечено каких-либо значительных глазных или системных побочных эффектов лечения.

Приводим два клинических примера.

В клинику обратилась пациентка Б. 1951 г. р. с жалобами на выраженное снижение зрения в правом глазу. Результаты обследования до лечения: острота зрения с максимальной коррекцией составила 0,01; по данным ОКТ была установлена экссудативная отслойка пигментного эпителия высотой 930 мкм и протяженностью 4548 мкм (рис. 1). У пациентки диагностирована экссудативная форма ВМД. После первой инъекции афлиберцепта острота зрения повысилась до 0,1; при ОКТ зафиксирован частичный регресс экссудативной отслойки сетчатки, ее центральная толщина составила 333 мкм (рис. 2). После второй инъекции препарата острота зрения оставалась прежней, однако отмечены полный регресс экссудативной отслойки и снижение центральной толщины сетчатки до 331 мкм (рис. 3). После третьей инъекции наблюдалась положительная динамика зрительных функций и параметров сетчатки: острота зрения повысилась до 0,2; толщина сетчатки — 296 мкм (рис. 4). Спустя месяц после четвертой инъекции острота зрения пациентки составила 0,4; центральная толщина сетчатки — 284 мкм (рис. 5).

В клинику обратилась пациентка В. 1946 г. р. с жалобами на снижение зрения и «пятно» перед правым

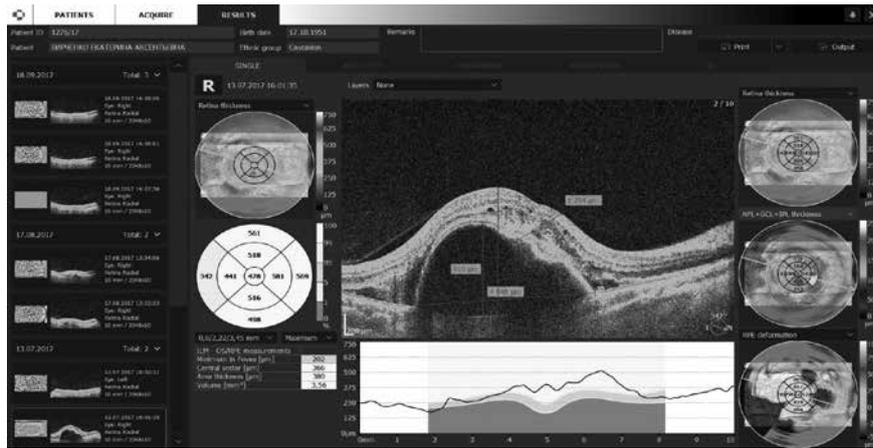


Рис. 1. Оптическая когерентная томограмма пациентки Б. с экссудативной возрастной макулярной дегенерацией до интравитреального введения афлиберцепта

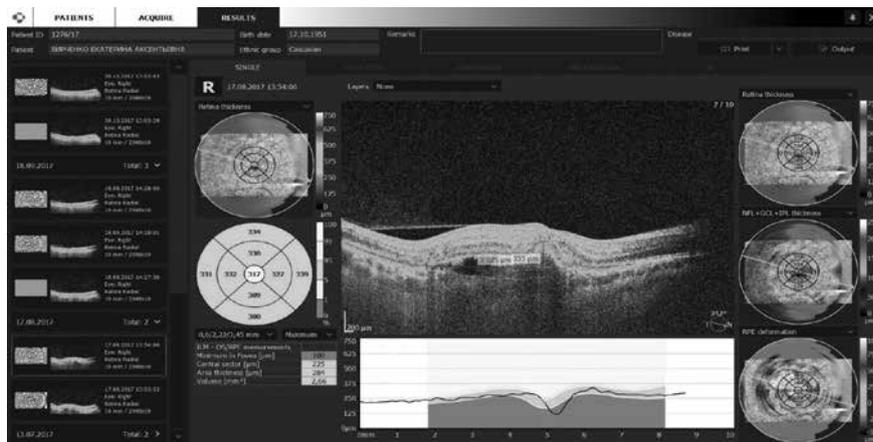


Рис. 2. То же после первого интравитреального введения афлиберцепта

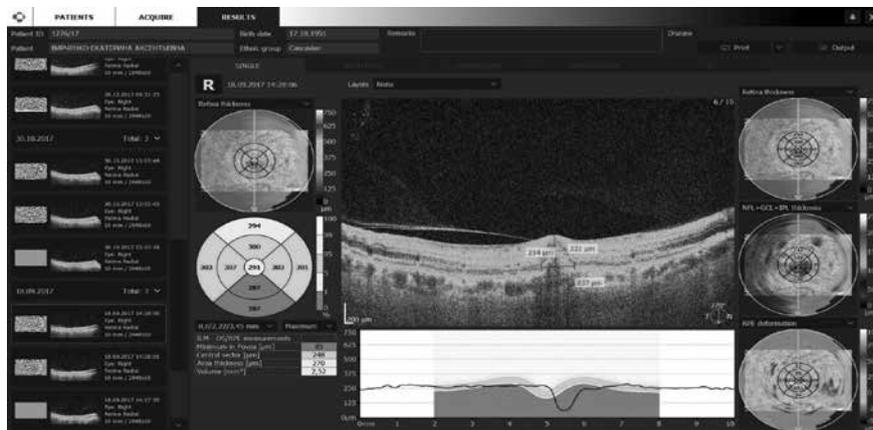


Рис. 3. То же после второго интравитреального введения афлиберцепта

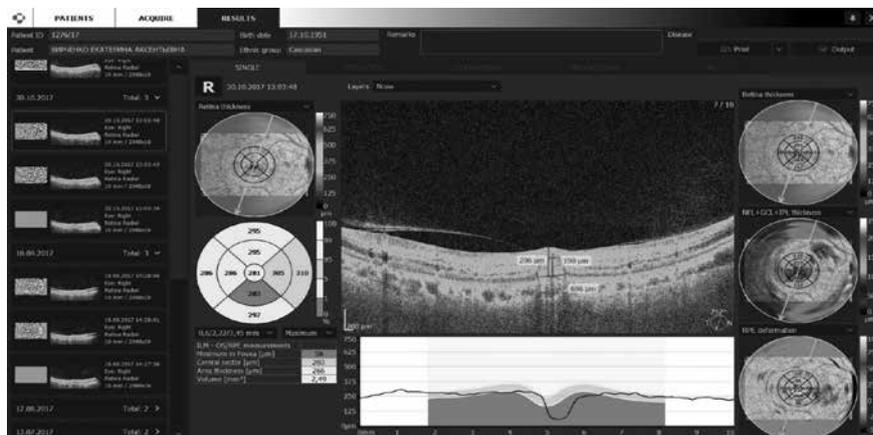


Рис. 4. То же после третьего интравитреального введения афлиберцепта

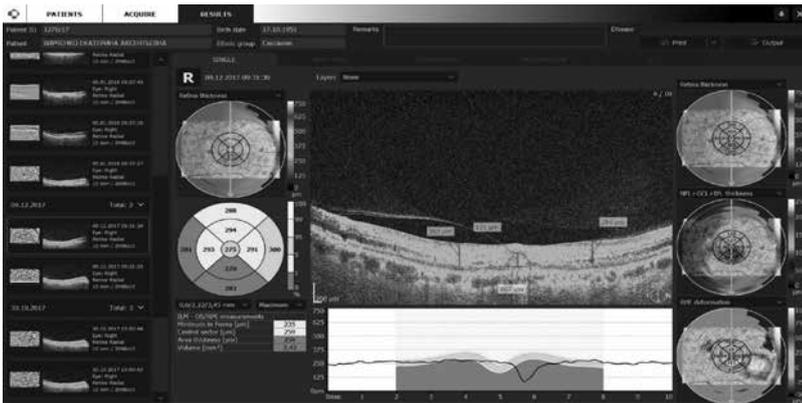


Рис. 5. То же после четвертого интравитреального введения афлиберцепта

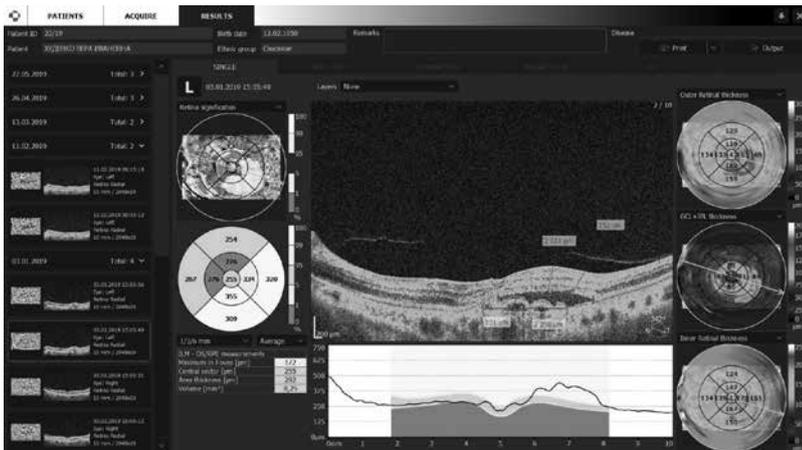


Рис. 6. Оптическая когерентная томограмма пациентки В. с экссудативной возрастной макулярной дегенерацией до интравитреального введения афлиберцепта

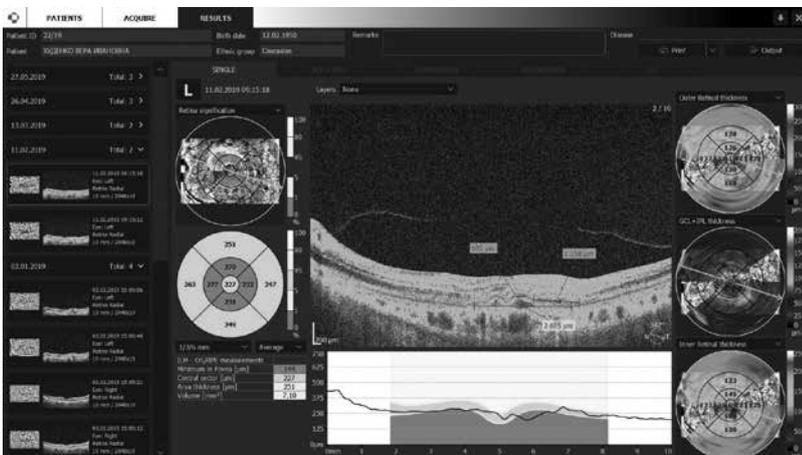


Рис. 7. То же после первого интравитреального введения афлиберцепта

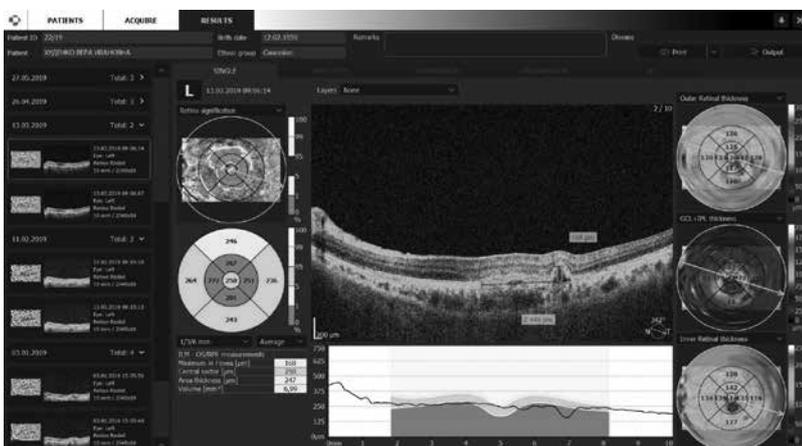


Рис. 8. То же после второго интравитреального введения афлиберцепта



Рис. 9. То же после третьего интравитреального введения афлиберцепта

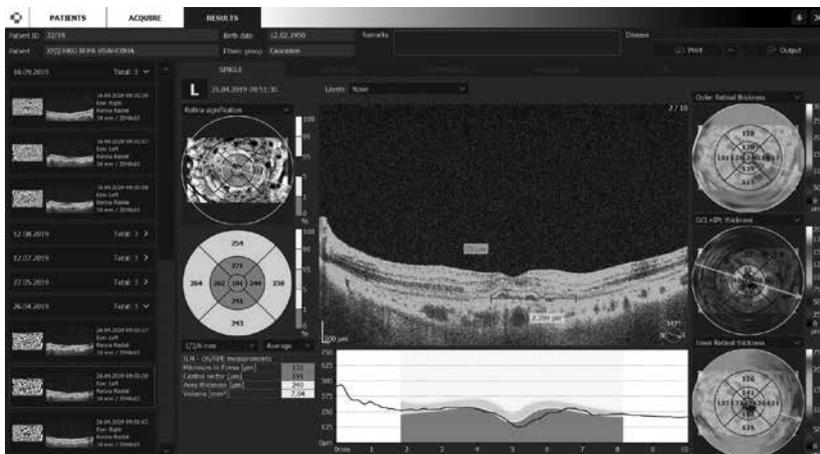


Рис. 10. То же после четвертого интравитреального введения афлиберцепта

глазом. Результаты обследования до лечения: острота зрения с максимальной коррекцией составила 0,2; на ОКТ выявлены отслойка нейроэпителия высотой 152 мкм и протяженностью 2631 мкм и пигментного эпителия высотой 131 мкм и протяженностью 2350 мкм, центральная толщина сетчатки — 519 мкм (рис. 6). У пациентки была диагностирована экссудативная форма ВМД. После первой инъекции афлиберцепта острота зрения повысилась до 0,5; субъективно пациентка отмечала практически полное исчезновение «пятна» перед глазом. По данным ОКТ зафиксирован почти полный регресс отслойки нейроэпителия и частичный — пигментного эпителия. Высота отслойки пигментного эпителия составила 105 мкм, ее протяженность — 2695 мкм, центральная толщина сетчатки снизилась до 373 мкм (рис. 7). После второй инъекции препарата острота зрения была 0,7; протяженность отслойки пигментного эпителия сетчатки — 2446 мкм, центральная толщина сетчатки — 311 мкм (рис. 8). После третьей инъекции острота зрения оставалась прежней, толщина сетчатки уменьшилась до 296 мкм, высота и протяженность отслойки пигментного эпителия сетчатки составили

соответственно 73 и 2299 мкм (рис. 9). Спустя месяц после четвертой инъекции острота зрения пациентки достигла 1,0; центральная толщина сетчатки составила 274 мкм, отмечалась положительная динамика параметров отслойки пигментного эпителия сетчатки (рис. 10).

Таким образом, в данном исследовании представлены функциональные и анатомические результаты ИВВ афлиберцепта в фиксированном режиме (три ежемесячные инъекции и четвертая спустя два месяца после последнего загрузочного введения препарата) пациентов с экссудативной ВМД. Основным итогом является то, что лечение афлиберцептом с фиксированным режимом приводит к достоверному увеличению остроты зрения и статистически значимому уменьшению центральной толщины сетчатки в течение полугода наблюдения. Причем наиболее значимое повышение показателя остроты зрения отмечено на 12-й неделе от начала терапии, а снижение показателя центральной толщины сетчатки — спустя 24 нед. Очевидно, что для достижения стабильных результатов лечения требуется систематическое применение препарата.

Список литературы

1. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis / Wan Ling Wong, Xinyi Su, Xiang Li [et al.]— URL: www.thelancet.com/lancetgh Vol 2 February 2014.— doi: https://doi.org/10.1016/s2214-109x(13)70145-1
2. Бикбов М. М. Возрастная макулярная дегенерация / М. М. Бикбов, Р. Р. Файзрахманов, А. Л. Ярмухаметова.— М.: Апрель, 2013.— 196 с.
3. Treatment of Exudative Age-related Macular Degeneration: Focus on Aflibercept / A. Garcia-Layana, M. S. Figueroa, J. Araiz [et al.] // *Drugs Aging*.— 2015.— Vol. 32 (10).— P. 797–807.— doi: 10.1007/s40266-015-0300-y.Review
4. Risk Factors and Biomarkers of Age-Related Macular Degeneration / G. Lambert Nathan, K. Malkit Singh, E. I. Hanan [et al.] // *ProgRetin Eye Res*.— 2016.— Vol. 54.— P. 64–102.— doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.04.003
5. Arnold J. J. Age-related macular degeneration: anti-vascular endothelial growth factor treatment / J. J. Arnold // *BMJ Clin. Evid*.— 2016.— 0701.
6. Farnoodian M. Negative Regulators of Angiogenesis, Ocular Vascular Homeostasis, and Pathogenesis and Treatment of Exudative AMD / M. Farnoodian, C. M. Sorenson, N. Sheibani // *J. Ophthalmic Vis. Res*.— 2018.— Vol. 13 (4).— P. 470–486.— doi: 10.4103/jovr.jovr_67_18
7. Cost and Selection of Ophthalmic Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents / E. Li, P. B. Greenberg, I. Voruganti, M. G. Krzystolik // *R I Med. J*.— 2016.— Vol. 99 (5).— P. 15–17.
8. A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration, previously treated with ranibizumab or bevacizumab: 6-month interim analysis / R. P. Singh, S. Srivastava, J. P. Ehlers [et al.] // *Br. J. Ophthalmol*.— 2014.— Vol. 98, Suppl. 1.— P. 22–27.— doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304798
9. Intravitreal combination of dexamethasone sodium phosphate and bevacizumab in the treatment of exudative AMD / N. Vakalis, G. Echiadis, A. Pervena [et al.] // *Sci. Rep*.— 2015.— Vol. 27 (5).— P. 8627.— doi: 10.1038/srep08627
10. Systemic levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab in patients with age-related macular degeneration: a randomised, prospective trial / C. Zehetner, M. T. Kralinger, Y. S. Modi [et al.] // *Acta Ophthalmol*.— 2015.— Vol. 93 (2).— P. 154–159.— doi: 10.1111/aos.12604
11. TREX-AMD Study Group. Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: TREX-AMD 1-Year Results / C. C. Wykoff, D. E. Croft, D. M. Brown [et al.] // *Ophthalmology*.— 2015.— Vol. 122 (12).— P. 2514–2522.— doi: 10.1016/j.ophtha.2015.08.009
12. Chia K. J. W. The Impact of Switching Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in the Management of Exudative Age-Related Macular Degeneration / K. J. W. Chia, D. V. Gunasekeran, A. Laude // *Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging Retina*.— 2017.— Vol. 48 (10).— P. 859–869.— doi: 10.3928/23258160-20170928-14
13. Outcomes of patients with exudative age-related macular degeneration treated with anti-vascular endothelial growth factor therapy for three or more years: A Review of Current Outcomes / V. L. Qin, J. Young, F. Q. Silva [et al.] // *Retina*.— 2018.— Vol. 38 (8).— P. 1500–1508.— doi: 10.1097/IAE.0000000000001753
14. Individualized management of patients with exudative AMD, IOI protocol: Injection-observational-individualization / O. Semoun, S. Y. Cohen, M. Srour [et al.] // *J. Fr. Ophthalmol*.— 2017.— Vol. 40 (3).— P. 169–176.— doi: 10.1016/j.jfo.2016.12.003
15. Switching to aflibercept among patients with treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration: a systematic review with meta-analysis / K. Spooner, T. Hong, W. Wijeyakumar, A. A. Chang // *Clin. Ophthalmol*.— 2017.— Vol. 6 (11).— P. 161–177.— doi: 10.2147/OPHTH.S125676
16. Papadopoulos Z. Aflibercept: A review of its effect on the treatment of exudative age-related macular degeneration / Z. Papadopoulos // *Eur. J. Ophthalmol*.— 2019.— Vol. 29 (4).— P. 368–378.— doi: 10.1177/1120672119832432
17. One-year outcomes of fixed treatment of intravitreal aflibercept for exudative age-related macular degeneration and the factor of visual prognosis / A. Ono, C. Shiragami, S. Manabe [et al.] // *Medicine (Baltimore)*.— 2018.— Vol. 97 (31).— P. e11737.— doi: 10.1097/MD.00000000000011737
18. Aflibercept after ranibizumab intravitreal injection in exudative age-related macular degeneration: The ARI2 Study / R. Blanco-Garavito, C. Jung, J. Uzzan [et al.] // *Retina*.— 2018.— Vol. 38 (12).— P. 2285–2292.— doi: 10.1097/IAE.0000000000001928
19. Clinical and electrophysiological evaluation after intravitreal aflibercept for exudative age-related macular degeneration / J. R. de Oliveira Dias, G. C. de Andrade, V. F. Kniggendorf [et al.] // *Retina*.— 2017.— Vol. 37 (8).— P. 1499–1507.— doi: 10.1097/IAE.0000000000001385
20. A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety, and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration previously treated with ranibizumab or bevacizumab (ASSESS study): 12-month analysis / R. P. Singh, S. K. Srivastava, J. P. Ehlers [et al.] // *Clin. Ophthalmol*.— 2015.— Vol. 22 (90).— P. 1759–1766.— doi: 10.2147/OPHTH.S87043
21. Response to Aflibercept Therapy in Three Types of Choroidal Neovascular Membrane in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Real-Life Evidence in the Czech Republic / J. Nemcansky, A. Stepanov, M. Koubek [et al.] // *J. Ophthalmol*.— 2019.— Vol. 10.— P. 2635689.— doi: 10.1155/2019/2635689

**ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ АФЛІБЕРЦЕПТУ У ХВОРИХ
ІЗ ЕКСУДАТИВНОЮ ФОРМОЮ ВІКОВОЇ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ**

Н. Ю. БАЧУК, Д. О. ЗУБКОВА, Д. О. КОНОВАЛОВА

Відзначено достовірне підвищення гостроти зору й зменшення показника центральної товщини сітківки у пацієнтів із віковою макулярною дегенерацією після чотирикратної інтравітреальної ін'єкції афліберцепту у строк спостереження 6 місяців, що підтверджує необхідність систематичного введення цього препарату для досягнення стабільних функціональних та анатомічних результатів.

Ключові слова: ексудативна вікова макулярна дегенерація, гострота зору, центральна товщина сітківки, інтравітреальна антиангіогенна терапія.

**EXPERIENCE OF AFLIBERCEPT APPLICATION IN PATIENTS
WITH EXUDATIVE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION**

N. Yu. BACHUK, D. O. ZUBKOVA, D. O. KONOVALOVA

Significant increase in visual acuity and a decrease in the index of central retinal thickness in the patients with age-related macular degeneration after a four-fold intravitreal injection of aflibercept during the 6 months' observation period were noted, that confirms the need for a systematic administration of this drug to achieve stable anatomical results.

Key words: exudative age-related macular degeneration, visual acuity, central retinal thickness, intravitreal antiangiogenic therapy.

Поступила 20.05.2017