

Коротких С.А., Бобыкин Е.В., Буслаев Р.В.

Ранние результаты перевода на афлиберцепт пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации, ранее получавших терапию ранибизумабом

*ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет
Минздрава РФ, г. Екатеринбург*

Актуальность. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) остаётся наиболее распространённой причиной потери центрального зрения среди пожилого населения в развитых странах. Современные успехи в лечении «влажной» (неоваскулярной) формы заболевания (вВМД) связаны в первую очередь с применением препаратов, подавляющих неоангиогенез. Накоплен значительный опыт применения и хорошо изучены свойства первых антиVEGF (от англ. vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов) средств – бевацизумаба (не имеет официального разрешения на применение в офтальмологии) и ранибизумаба (зарегистрирован в Российской Федерации для терапии вВМД в 2008 г.) (Rofagha S. et al., 2013; Jacob J. et al., 2017). Меньше известно о свойствах раствора афлиберцепта для внутриглазного введения, действующего как имитирующий нативные рецепторы «рецептор-ловушка» VEGF и разрешённого в нашей стране для антиангиогенного лечения заболеваний глаз с 2016 г.

Отличительными чертами афлиберцепта являются: более высокая по сравнению с нативными рецепторами и ранибизумабом аффинность (сродство) к VEGF-A, длительный период полувыведения из стекловидного тела (Paradopoulos N. et al., 2012; MacDonald D.A. et al., 2016), способность связывать VEGF-B и PlGF (Rakic J.M. et al. 2003; Hoeben A. et al., 2004). Исследования VIEW1 и VIEW2 продемонстрировали, что применение афлиберцепта в дозировке 2 мг с интервалом 8 недель позволяет достичь результатов, сопоставимых с достигаемыми при ежемесячном назначении ранибизумаба; препараты обладают благоприятным и сопоставимым профилем безопасности (Schmidt-Erfurth U. et al., 2014). Помимо международных исследований, интересны данные о результатах последовательного использования антиангиогенных средств. Мета-анализ данных семи ретроспективных и проспективных исследований показал, что после

перевода на афлиберцепт пациенты (ранее не показавшие хороших результатов на фоне применения ранибизумаба и бевацизумаба) имели значительное уменьшение центральной толщины сетчатки (ЦТС) в сочетании со стабилизацией или даже некоторым улучшением максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) (Seguin-Greenstein S. et al., 2016). Подобные результаты продемонстрированы в обзоре 28 исследований, авторы которого оценили переключение на афлиберцепт с частым контролем как подходящий вариант для пациентов, у которых развилась устойчивость к предшествующей терапии (Spooner K. et al., 2017). Таким образом, смена антиангиогенных препаратов является перспективным направлением, требующим дальнейшего изучения.

Цель: оценить эффективность и безопасность однократного интравитреального введения афлиберцепта (2,0 мг) пациентам с ВМД, ранее получавшим терапию ранибизумабом (0,5 мг), в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Проведено открытое проспективное контролируемое исследование. Исследуемую группу составили 23 глаза 23 пациентов (16 женщин, 7 мужчин в возрасте от 50 до 89 лет, средний $70,5 \pm 2,3$ года) с ВМД. Во всех случаях до начала исследования применялось лечение ранибизумабом в режиме PRN («по потребности», от лат. «pro re nata»), включавшее 3 последовательных «загрузочных» интравитреальных введения (ИВВ) препарата с последующим ежемесячным мониторингом состояния хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) и возобновлением терапии в виде однократных дополнительных ИВВ при рецидивах её экссудативной активности. Продолжительность предшествующей антиангиогенной терапии составляла от 5 до 57 (в среднем $24,1 \pm 3,5$) месяцев, количество ИВВ ранибизумаба варьировало от 4 до 21 (в среднем $8,7 \pm 1,1$). Все пациенты в ходе лечения ранибизумабом имели положительную динамику зрительных функций и анатомии макулярной области (как в фазе инициации, так и в фазе поддерживающего лечения). При этом во всех случаях развивались рецидивы активности заболевания, выражавшиеся в снижении остроты зрения и увеличении толщины сетчатки за счёт суб- и/или интравитреальных скоплений жидкости и/или крови. При очередном эпизоде возобновления активности ХНВ все пациенты были переведены на афлиберцепт (основанием для смены терапии было желание исследуемых уменьшить количество ИВВ или улучшить функциональные результаты лечения). При этом во всех случаях соблюдение одобренного режима применения

препарата – три последовательных ежемесячных инъекции, затем по 1 инъекции каждые 2 месяца – оказалось невозможным (основные причины – отсутствие доступного препарата и отказ пациента), но больные оставались под регулярным наблюдением в клинике.

Изучали результаты однократного ИВВ афлиберцепта (начало исследования), в качестве контроля использовали результаты последнего к моменту начала исследования ИВВ ранибизумаба. Показания к началу и возобновлению терапии, динамика патологического процесса оценивались с помощью стандартных методов исследования, а также оптической когерентной томографии (ОКТ; Optovue RTVue 100) и флюоресцентной ангиографии (Горсон TRC-50DX, Carl Zeiss FF 450plus). Во всех случаях в ходе ежемесячного мониторинга после ИВВ афлиберцепта выявлялся рецидив экссудативной активности (окончание исследования), требовавший возобновления лечения.

Все ИВВ (инъекции) препаратов ранибизумаб (Луцентис, в дозировке 0,5 мг / 0,05 мл) и афлиберцепт (Эйлеа, по 2,0 мг / 0,05 мл) были выполнены амбулаторно в условиях стерильной операционной с интервалом между процедурами не менее 1 месяца в соответствии с инструкциями по медицинскому применению лекарственных средств.

С учётом нормального характера распределения изучаемых данных для сравнительного анализа применили парный t-критерий Стьюдента. Статистическую значимость различий между сравниваемыми величинами ($p < 0,05$) констатировали в случаях, когда вычисленное значение t-критерия было равно или больше критического.

Результаты. В качестве параметров, позволяющих оценить эффективность лечения, были выбраны МКОЗ, ОКТ-характеристики макулы (ЦТС и объём макулы – ОМ), а также продолжительность отсутствия признаков экссудативной активности ХНВ по данным послеоперационного мониторинга. Динамику исследуемых показателей оценивали перед и через 4 недели после ИВВ ранибизумаба, перед и через 4 недели после ИВВ афлиберцепта, а также ежемесячно после процедур до момента выявления рецидива активности ХНВ.

На момент начала исследования значения изучаемых параметров (МКОЗ, ЦТС и ОМ) в исследуемой группе и в контроле (перед предшествовавшим введением ранибизумаба) достоверных различий не имели (табл. 1). Через 4 недели после ИВВ препаратов изменения были следующими: существенное и равнозначное увеличение

Таблица 1

Динамика функциональных и анатомических показателей

Показатель \ Группа	Ранибизумаб (0,5 мг)			Афлиберцепт (2,0 мг)		
	до ИВВ	4 недели после ИВВ	динамика	до ИВВ	4 недели после ИВВ	динамика
Максимальная корригированная острота зрения	0,40±0,05	0,46±0,06 ⁽¹⁾	0,06±0,02	0,40±0,05	0,47±0,06 ⁽²⁾	0,06±0,01
Центральная толщина сетчатки, мкм	348,3±22,1	288,7±18,0 ⁽¹⁾	-59,7±18,6	323,1±18,5	246,9±12,5 ^{(2), (3)}	-76,2±15,8 ⁽⁴⁾
Объём макулы, мм ³	7,81±0,30	7,14±0,19 ⁽¹⁾	-0,68±0,25	7,71±0,26	6,74±0,15 ^{(2), (3)}	-0,97±0,21
Продолжительность ремиссии активности ХНВ, мес.	2,65±0,14 ⁽⁵⁾			2,91±0,17 ⁽⁵⁾		

Примечание:

- (1) – статистически значимое ($p < 0,05$) изменение показателя относительно столбца 2;
- (2) – статистически значимое ($p < 0,05$) изменение показателя относительно столбца 5;
- (3) – статистически значимое ($p < 0,05$) изменение показателя относительно столбца 3.
- (4) – статистически значимое ($p < 0,05$) изменение показателя относительно столбца 4;
- (5) – статистически значимое ($p < 0,05$) изменение показателя.

МКОЗ (афлиберцепт с 0,40 до 0,47, $p < 0,05$; ранибизумаб – с 0,40 до 0,46, $p < 0,05$); статистически значимое уменьшение ЦТС (афлиберцепт – с 323,1 до 246,9 мкм, $p < 0,05$; ранибизумаб – с 348,3 до 288,7 мкм, $p < 0,05$) с достоверными преимуществами афлиберцепта в отношении меньшего конечного значения ($246,9 \pm 12,5$ мкм против $288,7 \pm 18,0$ мкм, $p < 0,05$) и более выраженной динамики показателя (уменьшение ЦТС на $76,2 \pm 15,8$ мкм против $59,7 \pm 18,6$ мкм, $p < 0,05$); значимое уменьшение ОМ (афлиберцепт с 7,71 до 6,74 мм³, $p < 0,05$; ранибизумаб – с 7,81 до 7,14 мм³, $p < 0,05$) с достоверно меньшим

конечным значением в группе афлиберцепта ($6,74 \pm 0,15$ мм³ против $7,14 \pm 0,19$ мм³, $p < 0,05$; см. табл. 1). Оба лекарственных средства продемонстрировали высокую клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности, проявившийся в отсутствии значимых местных и системных побочных эффектов во время и после процедур введения препаратов. При сравнительной оценке продолжительности подавления препаратами активности ХНВ (показатель определялся по срокам выявления рецидива экссудативной активности в ходе ежемесячного мониторинга) была зафиксирована достоверно более длительная ремиссия при применении афлиберцепта: $2,91 \pm 0,17$ мес. против $2,65 \pm 0,14$ мес. при использовании ранибизумаба ($p < 0,05$). При выявлении признаков рецидива неоваскулярной активности во всех случаях предлагалось возобновление ангиоангиогенной терапии. Также все пациенты ориентированы на продолжение ежемесячного мониторинга.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют сопоставимую эффективность и безопасность ангиоангиогенного лечения ВМД препаратами ранибизумаб и афлиберцепт. При этом переход на афлиберцепт может давать дополнительные терапевтические преимущества (в частности, более выраженный противоотечный эффект и большую продолжительность подавления экссудативной активности ХНВ), в том числе у пациентов, позитивно отвечающих на лечение ранибизумабом.

Выводы

1. Подтверждена высокая клиническая эффективность ангиоангиогенной терапии «влажной» формы возрастной макулярной дегенерации препаратами ранибизумаб (интравитреально, 0,5 мг) и афлиберцепт (интравитреально, 2,0 мг), выразившаяся в статистически достоверном ($p < 0,05$) повышении остроты зрения пациентов и улучшении анатомических показателей макулы, по данным ОКТ, на фоне лечения.

2. Ближайшие результаты однократного введения афлиберцепта показали его возможные преимущества перед ранибизумабом, выразившиеся в статистически подтвержденных ($p < 0,05$) большей продолжительности подавления активности хориоидальной неоваскуляризации и более выраженном уменьшении центральной толщины сетчатки и объема макулы через 4 недели после интравитреального введения.