Эффективность и переносимость комбинированного использования ингибиторов ангиогенеза в клинической практике

А.В. Куроедов^{1,2}, О.В. Гапонько^{1,2}, В.В. Городничий¹, С.В. Диордийчук¹, И.В. Кондракова¹, Н.М. Сольнов¹, Н.Е. Фомин^{1,2}

¹ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить эффективность и переносимость ингибиторов ангиогенеза (ИАГ) афлиберцепта (2,0 мг) и ранибизумаба (0,5 мг) при комбинированном применении в лечении пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД) в условиях рутинной клинической практики.

Материал и методы: были включены результаты обследования 55 пациентов (65 глаз) с поздней стадией «влажной» формы ВМД, разделенных на 2 группы. 1-ю группу составили пациенты с классической хориоретинальной неоваскуляризацией (ХНВ) — 32 глаза, 2-ю — пациенты со скрытой формой ХНВ (33 глаза). Выполнялось определение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), уровня внутриглазного давления, средней толщины слоя нервных волокон сетчатки. Проводилось сравнение этих данных в разные периоды динамического наблюдения на фоне проводимого лечения.

Результаты исследования: продолжительность заболевания ВМД по состоянию на январь 2019 г. (дата начала исследования) для всех пациентов составила 36 (19; 47) мес., для 1-й группы эти значения составили 30 (12; 44) мес., во 2-й группе продолжительность заболевания была 36 (23; 48) мес. ($p > 0,05$). Установлено, что первое интравитреальное введение ИАГ было выполнено через 7,5 (3,5; 9,5) мес. от момента постановки диагноза ВМД в 1-й группе и через 7 (3; 11) мес. — во 2-й группе. Статистически достоверные различия во внутригрупповых интервалах были установлены при сравнении между различными периодами наблюдения. Во 2-й группе было выявлено больше таких изменений в интервалах между интравитреальными введениями. Исходные и финальные значения МКОЗ за весь период наблюдения, составивший 29,5 (19,5; 38) мес. для 1-й группы и 28 (25; 44) мес. для 2-й группы, не отличались как при внутригрупповом, так и при межгрупповом типе статистических анализов ($p > 0,05$).

Заключение: избранная тактика ведения пациентов с «влажной» формой ВМД, использованная в клинической практике, несколько отличалась от классических рекомендаций, но не оказала негативного влияния на зрительные функции пациентов за данный промежуток времени.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, ингибиторы ангиогенеза, интравитреальное введение, уровень ВГД, афлиберцепт, ранибизумаб.

Для цитирования: Куроедов А.В., Гапонько О.В., Городничий В.В. и др. Эффективность и переносимость комбинированного использования ингибиторов ангиогенеза в клинической практике. Клиническая офтальмология. 2020;20(4):209–215. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-209-215.

Effectiveness and tolerability of the combined use of anti-VEGF agents in clinical practice

A.V. Kuroyedov^{1,2}, O.V. Gapon'ko^{1,2}, V.V. Gorodnichiy¹, S.V. Diordiychuk¹, I.V. Kondrakova¹, N.M. Sol'nov¹, N.E. Fomin^{1,2}

¹P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the effectiveness and tolerability of anti-VEGF agents, aflibercept (2.0 mg) and ranibizumab (0.5 mg), in the combined treatment for wet age-related macular degeneration (AMD) in routine clinical practice.

Patients and Methods: 55 patients (65 eyes) with the late stage of wet AMD were divided into two groups. Group 1 included 32 eyes with classic choroidal neovascularization (CNV) and group 2 included 33 eyes with occult CNV. Best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure, and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness were measured. These parameters were compared at different time points during the treatment.

Results: overall AMD duration (January 2019) was 36 (19; 47) months being 30 (12; 44) months in group 1 and 36 (23; 48) months in group 2 ($p > 0.05$). The first intravitreal administration of an anti-VEGF drug was performed 7.5 (3.5; 9.5) months after AMD diagnosis in group 1 and 7 (3; 11) months after AMD diagnosis in group 2. Significant differences in intragroup intervals were revealed between various follow-up periods. More differences were identified for the intervals between intravitreal administrations in group 2. Baseline and final BCVA during the entire follow-up which was 29.5 (19.5; 38) months in group 1 and 28 (25; 44) months in group 2 demonstrated neither intragroup nor intergroup differences ($p > 0.05$).

Conclusion: *our management strategy for wet AMD is somewhat different from conventional guidelines. However, it has no significant impact on visual acuity during the follow-up.*

Keywords: *age-related macular degeneration, anti-VEGF drugs, intravitreal administration, IOP level, aflibercept, ranibizumab.*

For citation: Kuroyedov A.V., Gapon'ko O.V., Gorodnichiy V.V. et al. Effectiveness and tolerability of the combined use of anti-VEGF agents in clinical practice. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2020;20(4):209–215. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-209-215.

ВВЕДЕНИЕ

Современный алгоритм лечения «влажной» формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД) подразумевает тактику с назначением анти-VEGF препаратов в виде последовательных неоднократных интравитреальных инъекций (ИВИ) [1]. В настоящее время продолжается дискуссия, касающаяся персонального подбора режимов таких назначений. Практика показывает, что актуальными являются 3 режима: 1) фиксированный, подразумевающий проведение инъекций препарата через нормированные промежутки времени; 2) режим «по потребности», подразумевающий ежемесячный мониторинг состояния и выполнение инъекций в ответ на возобновление клинических проявлений заболевания вследствие активизации хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ); 3) режим «лечить и увеличивать интервал», подразумевающий проведение инъекций анти-VEGF препаратов 1 раз в месяц до исчезновения признаков активности заболевания, в случае отсутствия признаков активности заболевания интервал между инъекциями последовательно увеличивают [2, 3]. В то же время клиническая практика применения ингибиторов ангиогенеза (ИАГ) по большей части отличается от рекомендованных многоцентровыми исследованиями, что связано с многочисленными обременениями [4–13]. Представленные выше режимы имеют свои преимущества и ограничения, а их выбор в каждом конкретном случае обусловлен поиском баланса между эффективностью лечения и сложностью контроля за его соблюдением, поддержанием высокого уровня приверженности терапии и ее стоимостью. Таким образом, с учетом высокой распространенности ВМД выбор режима лечения остается одним из приоритетов современной офтальмологии [14, 15].

Целью исследования стало определение эффективности и переносимости ИАГ афлиберцепта (2,0 мг) и ранибизумаба (0,5 мг) при комбинированном применении в лечении пациентов с «влажной» формой ВМД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В итоговую базу данных комбинированного когортного клинического исследования, проведенного в период с января по июль 2019 г. на клинической базе ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, были включены результаты обследования 55 пациентов (65 глаз) с поздней стадией «влажной» формы ВМД [16, 17]. Пациентов женского пола было 20 (36,4%), мужского — 35 (63,6%). Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 79 (74; 83) лет: пациентов женского пола — 79 (76; 83) лет, мужского пола — 80 (73; 83) лет ($p > 0,05$). В 1-й группе средний возраст составил 79,5 (73,5; 83) года, во 2-й группе — 79 (74; 83) лет ($p > 0,05$). Таким образом, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, средний возраст пациентов был старческим. Для классификации групп пациентов была использована схема, предложенная Л.И. Балашевичем с соавт. (2011), учитывающая

как традиционное деление ВМД на «сухую» и «влажную» формы, так и их различные варианты (рис. 1, 2) [18].

Исходя из целей и дизайна исследования было выделено 2 группы пациентов с «влажной» формой ВМД: 1-я группа — 32 пациента с классической ХНВ (32 глаза), 2-я группа — 33 пациента со скрытой ХНВ (33 глаза). На момент формирования базы данных, с учетом комбинированного дизайна исследования, пациенты находились на лечении с использованием динамического наблюдения, им было выполнено не менее 3 последовательных инъекций разных ИАГ. Пациенты обеих групп получали последовательные инъекции двух анти-VEGF препаратов, разрешенных для применения в Российской Федерации в режиме «по потребности» (Pro Re Nata, PRN).

Участие пациентов в исследовании было подтверждено их письменным согласием в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), с дополнениями, принятыми на 64-й Генеральной ассамблее ВМА (Форталеа, Бразилия, 2013).

Выполнение исследования с применением рутинных методов было обеспечено силами 7 сертифицированных врачей-офтальмологов, а проведение оптической когерентной томографии (ОКТ), включая процесс сканирования и расшифровку результатов, выполнялось 4 офтальмологами. Для заполнения базы данных были использованы лицензированные персонализированные возможности технологии (программа Office 365, Microsoft, США) с предварительной кодировкой результатов (для исключения нарушения норм действующего законодательства) сотрудниками, прошедшими дополнительное обучение ОКТ-диагностике.

Проводилось клиническое и специальное обследование пациентов. Исследовались максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ), истинный уровень внутриглазного давления (ВГД — Pg) по данным прибора ORA (Riechert Inc., США) и толщина сетчатки в макулярной области с использованием прибора Spectralis (Heidelberg Engineering, Германия). Деление пациентов на группы было основано на результатах ОКТ. Изучение вышеуказанных показателей проводилось до проведения инъекции в интервале от 9 до 12 ч в день поступления.

Критерии включения: пациенты европеоидной расы; срок динамического наблюдения — не менее 6 мес. на момент формирования базы данных; возраст пациентов — от 60 до 90 лет; МКОЗ — не менее 0,1; клиническая рефракция, не превышающая по сферическому эквиваленту $\pm 6,0$ дптр, включающая степень астигматизма, — не более $\pm 3,0$ дптр.

Критерии исключения: помутнения оптических сред, затрудняющие использование морфометрических методов исследования или приводящие к некорректной трактовке их результатов; пациенты с любой формой глаукомы; пациенты с любыми другими заболеваниями сетчатки (например, состояния после окклюзий, осложнений диабета, синдром Ирвина — Гасса и др.); пациенты с травмами и заболеваниями органа зрения в анамнезе, затрудняющие проведение исследований; пациенты после осложненной

Рис. 1. Классический тип хориоидальной неоваскуляризации

Fig. 1. Classic choroidal neovascularization

Рис. 2. Скрытый тип хориоидальной неоваскуляризации

Fig. 2. Occult choroidal neovascularization

интра-, экстракапсулярной экстракции или фактоэмульсификации катаракты; пациенты с любой формой отслойки сетчатки; пациенты с заболеваниями, требующими системной гормональной терапии.

Статистический анализ. Обработка полученных данных проводилась с использованием лицензионного программного обеспечения Statistica (версии 12,0, StatSoft Inc., США) с последующей системной проверкой полученных результатов. Все исследуемые параметры представлены в формате $Me (Q_{25}; Q_{75})$, где Me — медиана, а Q_{25} и Q_{75} — квантили. Для попарного сравнения двух неза-

висимых выборок использовался U-критерий Манна — Уитни, для внутригрупповых сравнений — T-критерий Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких независимых выборок применяли H-критерий Краскела — Уоллеса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность заболевания ВМД по состоянию на январь 2019 г. (дата начала исследования) для всех

Таблица 1. Продолжительность периодов наблюдения (П) от момента диагностики заболевания и интервалов (И) между выполнением инъекций ИАГ, Ме (Q_{25} ; Q_{75}), мес.

Table 1. The duration of follow-up periods (P) from the moment of diagnosis of the disease and the intervals (I) between the implementation of anti-VEGF injections, Me (Q_{25} ; Q_{75}), mo.

Группа Group	П1 / P1	П2 / P2 И1 / I1	П3 / P3 И2 / I2	П4 / P4 И3 / I3	П5 / P5 И4 / I4	П6 / P6 И5 / I5	П7 / P7 И6 / I6	П8 / P8 И7 / I7
1	7,5 (3,5; 9,5) n=32	10 (5; 13) 1 (1; 3,5) n=32	11,5 (6,5; 16) 1,5 (1; 2,5) n=32	14 (9,5; 20) 2 (2; 3) n=24	20 (13; 23,5) 3 (2; 5) n=24	24,5 (17; 29,5) 3 (2; 5) n=20	26 (19; 35) 3 (2; 4) n=13	29,5 (19,5; 38) 3,5 (2,5; 5,5) n=12
2	7 (3; 11) n=33	8 (5; 13) 1 (1; 2) n=33	11 (8; 17)* 2 (2; 3)* n=33	14 (9; 24) 2 (1,5; 4) n=31	20 (14; 32) 5 (2; 8) n=27	20 (16; 32) 2 (1; 3) n=19	23 (19; 37,5) 2 (2; 4) n=16	28 (25; 44) 3 (2; 3) n=13

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении показателей 1-й и 2-й групп.

Note. * $p < 0.05$ when comparing indicators between the study groups.

пациентов составила 36 (19; 47) мес., для 1-й группы эти значения составили 30 (12; 44) мес., во 2-й группе продолжительность заболевания была 36 (23; 48) мес. ($p > 0,05$). Минимальная продолжительность наблюдения для всех пациентов составила 17 (15; 19) мес., для пациентов 1-й группы — 17,5 (15; 20) мес., для пациентов 2-й группы — 17 (16; 18) мес. Максимальная продолжительность наблюдения для всех пациентов, получивших не менее 8 инъекций ИАГ, составила 28 (25; 44) мес.; в 1-й группе — 29,5 (19,5; 38) мес., во 2-й группе — 28 (25; 44) мес. Продолжительность периодов наблюдения и их интервалы представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 следует, что первое интравитреальное введение ИАГ было выполнено через 7,5 (3,5; 9,5) мес. от момента постановки диагноза ВМД в 1-й группе и через 7 (3; 11) мес. во 2-й группе. Данный временной промежуток стал предметом внутренней дискуссии, результатом которой стало предположение, что у пациентов, не прикрепленных штатно к нашему лечебному учреждению, могли быть организационные сложности при оформлении документации для проведения специального лечения. В процессе лечения в 1-й группе интервалы между ИВИ варьировали в диапазоне от 1 до 3,5 мес., несколько увеличиваясь с течением времени. Статистически достоверные различия были установлены при сравнении интервала № 2 с интервалами № 5 и 7 ($p < 0,04$; $p < 0,01$ соответственно). Во 2-й группе были

получены похожие результаты, но в целом выявлено больше изменений в интервалах между ИВИ. Так, интервал № 1 был короче, чем интервалы № 2, 3, 4 ($p < 0,01$, $p < 0,03$, $p < 0,0001$ соответственно), интервал № 2 — короче интервала № 4 ($p < 0,02$), интервал № 3 — короче интервала № 4 ($p < 0,02$), а интервал № 4 — короче интервалов № 5, 7 ($p < 0,02$; $p < 0,02$). Кроме этого, лишь в 1 случае был отмечен более продолжительный интервал (№ 2) при межгрупповом сравнении данных, в 1-й группе он был короче, чем во 2-й, — 1,5 (1; 2,5) и 2 (2; 3) соответственно, $p < 0,05$.

Тенденция к уменьшению количества пациентов (глаз) с течением времени наблюдения очевидна. Изменение количества случаев в обеих группах было пропорционально. На протяжении 14 (9,5; 20) мес. наблюдения количество случаев не изменялось, а далее постоянно уменьшалось на 25, 37,5, 59,4, 62,5% и 6, 18,2, 42,4, 51,5, 60,6% в 1-й и 2-й группах соответственно. Уменьшение количества пациентов (глаз) связано как с отмеченной эффективностью лечения, в результате которого пациентам больше не требовалось введение ИАГ в этот период наблюдения, так и вследствие ряда естественных причин — например, по причине низкой степени приверженности лечению или из-за де- и/или субкомпенсированных сопутствующих соматических заболеваний, что следует учитывать в связи с возрастом обследуемых пациентов. Разделение пациентов по наименованиям лекарственных средств в каждой группе представлено на рисунке 3.

Рис. 3. Распределение препаратов (афлиберцепт 2,0 мг или ранибизумаб 0,5 мг) в 1-й группе (А) и 2-й группе (В)

Fig. 3. Anti-VEGF drugs (aflibercept 2.0 mg or ranibizumab 0.5 mg) administered in group 1 (A) and group 2 (B)

Таблица 2. Показатели МКОЗ, ВГД, толщины СНВС у пациентов обеих групп на фоне лечения, Ме (Q_{25} ; Q_{75})
Table 2. BCVA, IOP, RNFL thickness in both groups after the treatment, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Группа Group	Исходно Baseline	Период / Period							
		1	2	3	4	5	6	7	8
МКОЗ / BCVA									
1	0,4 (0,3; 0,55)	0,4 (0,3; 0,55)	0,4 (0,3; 0,6)	0,45 (0,3; 0,7)	0,45 (0,3; 0,7)	0,4 (0,25; 0,5)	0,3 (0,25; 0,45)	0,3 (0,1; 0,4)	0,3 (0,15; 0,5)
2	0,3 (0,2; 0,4)	0,3 (0,2; 0,5)	0,3 (0,2; 0,5)	0,4 (0,3; 0,5)	0,3 (0,25; 0,45)	0,3 (0,2; 0,4)	0,3 (0,1; 0,5)	0,3 (0,2; 0,55)	0,3 (0,2; 0,5)
ВГД, мм рт. ст. / IOP, mmHg									
1	17,5 (15; 20)	17,5 (15; 20)	18 (15,5; 20)	17 (15; 19)	16 (15; 19)	18 (15; 20)	18 (16; 20)	16 (13; 18)	17 (17; 19)
2	17 (16; 18)	18 (16; 19)	18 (16; 19)	18 (15; 19)	17 (15; 18)	17 (16; 20)	18 (15; 20)	17 (15; 19)	17 (15; 19)
СНВС, мкм / RNFL thickness, μm									
1	405 (336; 529,5)	381,5 (325,5; 549)	362 (298,5; 525,5)	357,5 (299; 509)	374 (323; 478)	394 (322,5; 492,5)	436,5 (367; 592)	383 (318; 476)	359 (336; 479)
2	449 (355; 628)	450 (377; 628)	371 (323; 499)	440 (349; 528)	397 (340; 527)	439 (340; 621)	380 (337; 579)	373,5 (340,5; 569)	447 (364; 528)

Примечание. Все данные, представленные в таблице, были статистически достоверны.

Note. All data represented in the table are statistically significant.

В целом большинство пациентов (67–83%) обеих групп в процессе проведения работы получали ИВИ ранибизумаба 0,5 мг. Следует отметить, что данное распределение объясняется в первую очередь организацией целевых закупок препаратов и не в полной мере отражает клиническую потребность.

Были проанализированы показатели МКОЗ, уровня ВГД и состояние толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в динамике наблюдения. Сравнение результатов проводилось между исходными и остальными периодами наблюдения, что обусловлено необходимостью изучения эффективности проводимого лечения. В таблице 2 представлены результаты функциональных исследований (МКОЗ).

На фоне проводимого лечения было установлено статистически значимое улучшение МКОЗ у пациентов 1-й группы при сравнении исходных значений с данными, полученными после 3-й инъекции ИАГ ($p < 0,04$), а у пациентов 2-й группы — при сравнении исходных значений с данными, полученными после 2-й инъекции ($p < 0,008$). Исходные и финальные значения МКОЗ не отличались ($p > 0,05$). В таблице 2 приведены результаты измерения уровня ВГД на фоне проводимого лечения.

Согласно данным, которые представлены в таблице 2, не было отмечено статистически значимых отличий в показателях офтальмотонуса между исходными и последующими результатами. Таким образом, ИВИ ИАГ, выполняемые на протяжении 28 (25; 44) мес., не оказали влияния на показатели уровня ВГД. Ранее было установлено, что из-за рекомендованного калибра игл сохраняется герметичность глазного яблока, что в свою очередь может являться причиной клинически ощутимого кратковременного подъема уровня ВГД как при однократном введении, так и при повторных инъекциях анти-VEGF препаратов. В то же время было определено, что ИВИ не влияют на уровень ВГД в долгосрочном периоде [19–28].

В таблице 2 представлены результаты исследования толщины СНВС.

Статистически достоверное снижение толщины СНВС было достигнуто в первые месяцы после проведения инъекций. В нашем случае изменение толщины СНВС было отмечено при сравнении исходных данных и результатов периода № 3 (срок от начала лечения — 11,5 (6,5; 16) мес.) в 1-й группе и результатов периодов № 1 и 3–7 (3; 11) и 11 (8; 17) мес. соответственно во 2-й группе. В целом эти данные коррелируют с положительной динамикой изменения МКОЗ, результаты которой представлены в таблице 2. Во все последующие периоды наблюдения показатель толщины СНВС оставался стабильным на протяжении всего исследования. Межгрупповых различий не было получено ни в одной контрольной точке ($p > 0,05$).

Помимо эффективности проводимого лечения изучалась переносимость как самих препаратов, так и процедур их применения. Для этого проводилась биомикроскопия до и после инъекции в течение 1-го ч, видеофиксация всех манипуляций и опрос пациентов. Не было отмечено побочных эффектов от введения препаратов, в подавляющем числе случаев не зафиксировано локальной гиперемии в месте введения.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Ограничениями данной работы следует считать задержку с выполнением первой инъекции ИАГ, что мы связываем с организационными сложностями оформления документации. Во-вторых, отмечены увеличения интервалов введения между первыми тремя ежемесячными инъекциями. В-третьих, в процессе лечения мы выявили искусственные ограничения распределения ИАГ разных производителей, обусловленные организацией целевых закупок препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное обследование 55 пациентов (65 глаз) с поздней стадией «влажной» формы ВМД и разными типами ХНВ показало эффективность применения интравитреального введения ИАГ несмотря на то, что выбранная стратегия лечения пациентов несколько отличалась от предлагаемых рекомендаций. Важно отметить отсутствие негативного влияния на зрительные функции пациентов за весь период наблюдения. Выраженных колебаний офтальмотонуса между исходными и последующими результатами не было выявлено, что показывает отсутствие влияния ИВИ на уровень ВГД в долгосрочном периоде. На фоне лечения все пациенты обеих групп отмечали улучшение качества зрения, снижение выраженности искажений объектов в центральном поле зрения, а также стабилизацию зрительных функций после выполнения курса инъекций. Полученные данные отсутствия изменения толщины СНВС после 3 инъекций, а также их корреляция с положительной динамикой МКОЗ свидетельствуют о том, что выбранная схема выполнения интравитреального введения ИАГ в режиме «по потребности» может быть рекомендована для широкого применения в клинической практике.

Литература

- Будзинская М.В. Возрастная макулярная дегенерация. Вестник офтальмологии. 2014;130(6):56–61.
- Бобыкин Е.В. Режимы применения антиангиогенной терапии для лечения заболеваний макулы в офтальмологии. Обзор литературы. Практическая медицина. 2018;16(5):104–111. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-5-104-111.
- 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. DOI: 10.17816/OV12247-56.
- Khanna S., Komati R., Eichenbaum D.A. et al. Current and upcoming anti-VEGF therapies and dosing strategies for the treatment of neovascular AMD: a comparative review. BMJ Open Ophthalmology. 2019;4:000398. DOI: 10.1136/bmjophth-2019-000398.
- Ross A.H., Downey L., Devonport H. et al. Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Eye. Published online. 2020. DOI: 10.1038/s41433-019-0747-x.
- Lanzetta P., Loewenstein A. Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017;255:1259–1273. DOI: 10.1007/s00417-017-3647-4.
- Kim L.N., Mehta H., Barthelmes D. et al. Meta-analysis of real-world outcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Retina. 2016;36:1418–1431. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001142.
- Oubrahim H., Cohen S.Y., Samimi S. et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed; a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. Retina. 2011;31(1):26–30. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181de5609.
- Lee A.Y., Lee C.S., Egan C.A. et al. UK AMD/DR EMR Report IX: comparative effectiveness of predominantly as needed (PRN) ranibizumab versus continuous aflibercept in UK clinical practice. Br J Ophthalmol. 2017;101(12):1683–1688. DOI: 10.1136/bjophth-2016-309818.
- Wong I., Danny N., Fung N. et al. Treat-and-extend regimen for management of neovascular age-related macular degeneration: recommendations from the Hong Kong Retina Expert Panel. Hong Kong J Ophthalmol. 2019;23(1):15–19. DOI: 12809/hkjo-v23n1-T&E.
- Kertes P.J., Galic I.J., Greve M. et al. Efficacy of a Treat-and-Extend Regimen With Ranibizumab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2020;138(3):244–250. DOI: 10.1001/jamaophthol.2019.5540.
- 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. A Randomized Controlled Trial. Adv Ther. 2020;37:1173–1187. DOI: 10.1007/s12325-020-01236-x.
- García-Layana A., García-Arums J., Figueroa M.S. et al. Management of Wet Age-Related Macular Degeneration in Spain: Challenges for Treat and Extend Implementation in Routine Clinical Practice. Hindawi J Ophthalmol. Published online. 2019. DOI: 10.1155/2019/9821509.
- 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. The Lancet Global Health. 2014; 2 (2):106–116. DOI: 10.1016/S2214-109X (13) 70145-1.
- Taskintuna I., Elsayed M.A., Schatz P. Update on clinical trials in dry Age-related macular degeneration. Middle East Afr J Ophthalmol. 2016; 23:13–26. DOI: 10.4103/0974-9233.173134.

- Age-Related Eye Disease Study Research Group A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol. 2001;119(10):1417–1436. DOI: 10.1001/archophth.119.10.1417.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 2005;123(11):1570–1574. DOI: 10.1001/archophth.123.11.1484.
- Балашевич Л.И., Измайлов А.С., Улитина А.Ю. Модифицированная клиническая классификация возрастной макулярной дегенерации. Офтальмологические ведомости. 2011;4(4):41–47.
- Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M. et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. New Engl J Med. 2006;355(14):1432–1444. DOI: 10.1056/nejmoa062655.
- Першин Б.С., Козлова И.В., Ермолаев А.П. Взаимосвязь изменений внутриглазного давления и гемодинамических показателей глаза при введении жидкости в витреальную полость. Экспериментальное исследование. Национальный журнал глаукома. 2012;1:16–19.
- Аветисов С.Э., Еричев В.П., Будзинская М.В. и др. Возрастная макулярная дегенерация и глаукома: мониторинг внутриглазного давления после интравитреальных инъекций. Вестник офтальмологии. 2012;128(6):3–5.
- Лоскутов И.А. Результаты наблюдения применения Луцентиса в обычной практике у пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации. Офтальмологические ведомости. 2014;1:47–57. DOI: 10.17816/OV2014147-57.
- Бубнова И.А., Юлова А.Г. Изменение морфометрических параметров ДЗН на фоне острого повышения уровня ВГД после интравитреальных инъекций. Национальный журнал глаукома. 2016;15(4):54–60.
- Бубнова И.А., Кургузова А.Г. Изменение уровня ВГД после интравитреальных инъекций. Вестник офтальмологии. 2018;134(4):47–51. DOI: 10.17116/oftalma201813404147.
- Куроедов А.В., Захарова М.А., Гапонько О.В., Городничий В.В. Влияние интравитреального введения anti-VEGF препаратов на показатели офтальмотонуса у пациентов с классическими и скрытыми хориоидальными неоваскулярными мембранами. РМЖ Клиническая офтальмология. 2018;2:102–106. DOI: 10.2189/2311-7729-2018-18-2-102-106.
- Будзинская М.В., Бубнова И.А., Кургузова А.Г., Фетцер Е.И. Изменения структур переднего отрезка глаза на фоне повышения внутриглазного давления после повторных интравитреальных инъекций. Вестник офтальмологии. 2018;134(5):156–161. DOI: 10.17116/oftalma2018134051156.
- Vitale S., Agrón E., Clemons T.E. et al. Association of 2-Year Progression Along the AREDS AMD Scale and Development of Late Age-Related Macular Degeneration or Loss of Visual Acuity: AREDS Report 22. JAMA Ophthalmol. 2020;138(6):610–617. DOI: 10.1001/jamaophthol.2020.0824.
- Nebbio M., Lambiasi A., Cerini A. et al. Therapeutic Approaches with Intravitreal Injections in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: Current Drugs and Potential Molecules. Int. J. Mol. Sci. 2019;20:1693. DOI: 10.3390/ijms20071693.

References

- Budzinskaya M.V. Age-related macular degeneration. Vestnik oftal'mologii. 2014;130(6):56–61 (in Russ.).
- Bobykin E.V. Anti-angiogenic therapy for treatment of macular disorders in ophthalmology. Literature review. Practical Medicine. 2018;16(5):104–111 (in Russ.). DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-5-104-111.
- Astakhov Yu.S., Nchiporenko P.A. Dosing regimens of angiogenesis inhibitors in the treatment of neovascular age-related macular degeneration patients. Ophthalmology Journal. 2019;12(2):47–56 (in Russ.). DOI: 10.17816/OV12247-56.
- Khanna S., Komati R., Eichenbaum D.A. et al. Current and upcoming anti-VEGF therapies and dosing strategies for the treatment of neovascular AMD: a comparative review. BMJ Open Ophthalmology. 2019;4:000398. DOI: 10.1136/bmjophth-2019-000398.
- Ross A.H., Downey L., Devonport H. et al. Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Eye. Published online. 2020. DOI: 10.1038/s41433-019-0747-x.
- Lanzetta P., Loewenstein A. Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017;255:1259–1273. DOI: 10.1007/s00417-017-3647-4.
- Kim L.N., Mehta H., Barthelmes D. et al. Meta-analysis of real-world outcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Retina. 2016;36:1418–1431. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001142.
- Oubrahim H., Cohen S.Y., Samimi S. et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed; a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. Retina. 2011;31(1):26–30. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181de5609.
- Lee A.Y., Lee C.S., Egan C.A. et al. UK AMD/DR EMR Report IX: comparative effectiveness of predominantly as needed (PRN) ranibizumab versus continuous aflibercept in UK clinical practice. Br J Ophthalmol. 2017;101(12):1683–1688. DOI: 10.1136/bjophth-2016-309818.
- Wong I., Danny N., Fung N. et al. Treat-and-extend regimen for management of neovascular age-related macular degeneration: recommendations from the Hong Kong Retina Expert Panel. Hong Kong J Ophthalmol. 2019;23(1):15–19. DOI: 12809/hkjo-v23n1-T&E.

11. Kertes P.J., Galic I.J., Greve M. et al. Efficacy of a Treat-and-Extend Regimen With Ranibizumab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(3):244–250. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2019.5540.
12. 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. A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther.* 2020;37:1173–1187. DOI: 10.1007/s12325-020-01236-x.
13. García-Layana A., García-Arums J., Figueroa M.S. et al. Management of Wet Age-Related Macular Degeneration in Spain: Challenges for Treat and Extend Implementation in Routine Clinical Practice. *Hindawi J Ophthalmol.* Published online. 2019. DOI: 10.1155/2019/9821509.
14. 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. *The Lancet Global Health.* 2014;2(2):106–116. DOI: 10.1016/S2214-109X(13) 70145-1.
15. Taskintuna I., Elsayed M.A., Schatz P. Update on clinical trials in dry Age-related macular degeneration. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2016;23:13–26. DOI: 10.4103/0974-9233.173134.
16. Age-Related Eye Disease Study Research Group A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1417–1436. DOI: 10.1001/archophth.119.10.1417.
17. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(11):1570–1574. DOI: 10.1001/archophth.123.11.1484.
18. Balashevich L.I., Izmailov A.S., Ulitina A.Y. A modified classification of clinical age-related macular degeneration. *Ophthalmology Journal.* 2011;4(4):41–47 (in Russ.).
19. Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M. et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *New Engl J Med.* 2006;355(14):1432–1444. DOI: 10.1056/nejmoa062655.
20. Pershin B.S., Kozlova I.V., Ermolaev A.P. Experimental evaluation of correlation between intraocular pressure fluctuation and hemodynamic indices of the eye after intravitreal injection. *National J Glaucoma.* 2012;1:16–19 (in Russ.).
21. Avetisov S.E., Elichev V.P., Budzinskaia M.V. et al. Age-related Macular Degeneration and Glaucoma: Intraocular Pressure Monitoring after Intravitreal Injections. *Vestnik Oftalmologii.* 2012;128(6):3–5 (in Russ.).
22. Loskutov I.A. Results of Lucentis use as a routine practice in wet age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology Journal.* 2014;1:47–57 (in Russ.). DOI: 10.17816/OV2014147-57.
23. Bubnova I.A., Yulova A.G. Optic nerve head changes with acute IOP elevation after intravitreal injections. *National J Glaucoma.* 2016;15(2):54–60 (in Russ.).
24. Bubnova I.A., Kurguzova A.G. Changes in intraocular pressure after intravitreal injections. *Vestnik Oftalmologii.* 2018;134(4):47–51 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma201813404147.
25. Kuroyedov A.V., Zakharova M.A., Gaponko O.V., Gorodnichy V.V. The effect of intravitreal injection of anti-VEGF drugs on the ophthalmotonus values in patients with classic and occult choroidal neovascularization. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2018;2:102–106 (in Russ.). DOI: 10.2189/2311-7729-2018-18-2-102-106.
26. Budzinskaya M.V., Bubnova I.A., Kurguzova A.G., Fettser E.I. Structural changes in the ocular anterior segment against elevation of intraocular pressure after repeated intravitreal injections. *Vestnik Oftalmologii.* 2018;134(5):156–161 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2018134051156.
27. Vitale S., Agrón E., Clemons T.E. et al. Association of 2-Year Progression Along the AREDS AMD Scale and Development of Late Age-Related Macular Degeneration or Loss of Visual Acuity: AREDS Report 22. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(6):610–617. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.0824.
28. Nebbioso M., Lambiasi A., Cerini A. et al. Therapeutic Approaches with Intravitreal Injections in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: Current Drugs and Potential Molecules. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:1693. DOI: 10.3390/ijms20071693.

Сведения об авторах:

^{1,2}Куроедов Александр Владимирович — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии, начальник офтальмологического отделения, ORCID iD 0000-0001-9606-0566;

^{1,2}Гапонько Олеся Владимировна — к.м.н., врач-офтальмолог офтальмологического отделения, ассистент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0001-5893-7371;

¹Городничий Виталий Владимирович — врач-офтальмолог офтальмологического отделения, ORCID iD 0000-0002-7276-5753;

¹Диордийчук Светлана Владимировна — врач-офтальмолог консультативного отделения, ORCID iD 0000-0002-0668-8171;

¹Кондракова Ирина Владимировна — врач-офтальмолог консультативного отделения, ORCID iD 0000-0002-8394-0094;

¹Сольнов Николай Михайлович — к.м.н., врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0003-3970-039X;

^{1,2}Фомин Николай Евгеньевич — врач-офтальмолог консультативного отделения, ассистент кафедры офтальмологии, ORCID iD 0000-0001-9516-7396.

¹ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России. 107014, Россия, г. Москва, ул. Б. Оленья, д. 8А.

²ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Контактная информация: Фомин Николай Евгеньевич, e-mail: nikolay.fomin2608@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 21.02.2020.**

About the authors:

^{1,2}Aleksandr V. Kuroyedov — *Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Ophthalmology, Head of the Division of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-9606-0566;*

^{1,2}Olesya V. Gapon'ko — *Cand. of Sci. (Med.), ophthalmologist of the Division of Ophthalmology, assistant of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-5893-7371;*

¹Vitaliy V. Gorodnichiy — *ophthalmologist of the Division of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-7276-5753;*

¹Svetlana V. Diordiychuk — *ophthalmologist of the Consultative Division, ORCID iD 0000-0002-0668-8171;*

¹Irina V. Kondrakova — *ophthalmologist of the Consultative Division, ORCID iD 0000-0002-8394-0094;*

¹Nikolay M. Sol'nov — *Cand. of Sci. (Med.), ophthalmologist, ORCID iD 0000-0003-3970-039X;*

^{1,2}Nikolay E. Fomin — *ophthalmologist of the Consultative Division, assistant of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-9516-7396.*

¹P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, 8A, Bolshaya Olenya str., Moscow, 107014, Russian Federation.

²Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

Contact information: Nikolay E. Fomin, e-mail: nikolay.fomin2608@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 21.02.2020.**