

Консенсус экспертов

Оптимизация режимов интравитреальной анти-VEGF-терапии препаратом афлиберсепт у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией и нарушениями зрения вследствие диабетического отека макулы

Модераторы:

Король Андрей Ростиславович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий отделом исследования биологического действия и применения лазеров в офтальмологии Государственного учреждения (ГУ) «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины» (Одесса).

Козак Игорь — доктор медицины и философии (MD, PhD), витреоретинальный хирург, руководитель офтальмологической клиники Moorfields (Абу-Даби, Объединенные Арабские Эмираты).

Рабочая группа:

Бездетко Павел Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии Харьковского национального медицинского университета.

Безкоровая Ирина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, кафедра оториноларингологии с офтальмологией Украинской медицинской стоматологической академии (Полтава).

Веселовская Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Киевского городского офтальмологического центра.

Витовская Оксана Петровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (Киев).

Луценко Нина Степановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней Запорожской медицинской академии последипломного образования.

Науменко Владимир Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и медицинской работе ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины» (Одесса).

Пенишкевич Ярослав Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии им. Б.Л. Радзиховского Буковинского государственного медицинского университета (Черновцы).

Путиенко Алексей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник, руководитель отдела витреоретинальной и лазерной хирургии ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины» (Одесса).

Сергиенко Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, кафедра глазных болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова; «Офтальмологическая клиника профессора Сергиенко».

Ульянова Надежда Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, кафедра офтальмологии, заведующая офтальмологическим отделением № 3 Офтальмологического медицинского центра, Одесский национальный медицинский университет.

Уманец Николай Николаевич — доктор медицинских наук, отдел витреоретинальной и лазерной хирургии ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины» (Одесса).

Дзюба Наталья Александровна — кандидат медицинских наук, директор Центра диагностики и лечения сосудисто-дистрофических заболеваний глаза (Киев).

Павлив Александра Борисовна — кандидат медицинских наук, заведующая офтальмологическим отделением Львовской областной клинической больницы, главный внештатный специалист по офтальмологии Департамента здравоохранения Львовской областной государственной администрации.

Пархоменко Олег Георгиевич — кандидат медицинских наук, медицинский центр «Новий Зір» (Киев).

Саламин Омар — кандидат медицинских наук, отделение лазерных методов лечения, городской центр «Диабет глаза», 14-я городская клиническая больница им. проф. Л.Л. Гиршмана (Харьков).

Шевчик Василий Иванович — кандидат медицинских наук, главный хирург клиники «Мікрохірургія ока Василя Шевчика» (Чернигов).

22 мая 2019 года в Одессе состоялся Экспертный совет, посвященный вопросам оптимизации режимов интравитреальной анти-VEGF-терапии * препаратом афлиберсепт (Айлія®) у пациентов с неоваскулярной (влажной) возрастной макулярной дегенерацией (нВМД) и нарушениями зрения вследствие диабетического отека макулы, или диабетического макулярного отека (ДМО), включая перспективы применения проактивного режима терапии афлиберсептом «лечить и увеличивать интервал» (“*Treat-and-Extend*”/T&E) у пациентов с нВМД на протяжении первого года терапии.

Интравитреальная анти-VEGF-терапия в настоящее время признана стандартом при лечении различных заболеваний сетчатки (Lanzetta P., Loewenstein A.; Vision Academy Steering Committee, 2017). Так, согласно руководству Американской академии офтальмологии, интравитреальное введение анти-VEGF-препаратов — это наиболее эффективный способ ведения пациентов с нВМД и первая линия терапии при этой патологии (American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel, 2015). При ДМО с вовлечением центральной области макулы и сопутствующим снижением зрения интравитреальная анти-VEGF-терапия рассматривается в качестве нового золотого стандарта лечения с 2012 г. (The Royal College of Ophthalmologists, 2012).

В настоящий момент сформулирован ряд фундаментальных принципов анти-VEGF-терапии для достижения оптимальных результатов в повседневной практике. Эти принципы предложены для заболеваний сетчатки, которые требуют систематической терапии, в частности — нВМД и ДМО (Lanzetta P., Loewenstein A.; Vision Academy Steering Committee, 2017).

Афлиберсепт — искусственный рецептор-ловушка, который обладает многоцелевым механизмом действия, блокируя все изоформы VEGF-A, а также плацентарный фактор роста (Placental Growth Factor/PGF), в отличие от других анти-VEGF-препаратов, блокирующих только VEGF-A (Papadopoulos N. et al., 2012).

Механизм действия афлиберсепта обуславливает более высокую прочность связывания с VEGF (по сравнению с нативными рецепторами и другими анти-VEGF-препаратами) (Papadopoulos N. et al., 2012). Афлиберсепт характеризуется длительным действием — продолжительность подавления интраокулярной активности VEGF при лечении афлиберсептом составляет 71 ± 18 дней (Fauser S. et al., 2014).

Особенности молекулы и механизма действия афлиберсепта лежат в основе обеспечения эффек-

тивности анти-VEGF-терапии при постепенном удлинении интервалов между инъекциями.

В рандомизированных клинических исследованиях высокие результаты относительно улучшения остроты зрения и анатомических показателей в конце первого года лечения афлиберсептом были получены при применении проактивного фиксированного режима:

- при нВМД — 1 раз в 2 месяца после 3-х начальных ежемесячных (загрузочных) инъекций (VIEW 1 и 2, Heier J.S. et al., 2012);

- при ДМО — 1 раз в 2 месяца после 5-ти начальных ежемесячных (загрузочных) инъекций (VIVID и VISTA, Korobelnik J.F. et al., 2014).

Эти данные нашли отражение в инструкции по применению препарата Айлія®.

Результаты первого года лечения, сопоставимые с таковыми в рандомизированных клинических исследованиях, были продемонстрированы и в реальной клинической практике, когда рекомендуемым инструкцией проактивным фиксированным режимам терапии афлиберсептом следовали у пациентов с нВМД (Framme C. et al., 2018) и ДМО (Campos Polo R. et al., 2018).

Улучшение остроты зрения, достигнутое в течение первого года лечения афлиберсептом, в дальнейшем поддерживалось на высоком уровне при меньшем количестве инъекций (Heier J.S. et al., 2016, Kaiser P. et al., 2017, Eleftheriadou M. et al., 2018).

В рандомизированном клиническом исследовании ALTAIR (Wai K.M., Singh R.P., 2018) была продемонстрирована возможность получения высоких показателей остроты зрения при применении афлиберсепта в режиме T&E уже на 1-м году лечения пациентов с нВМД.

В исследовании выполняли 3 загрузочные ежемесячные инъекции афлиберсепта с последующей инъекцией через 2 месяца, а затем — в режиме «лечение и удлинение» (T&E) с увеличением интервалов между инъекциями на 2 недели (группа 1) или на 4 недели (группа 2).

К концу 1-го года лечения в обеих группах была достигнута значительная прибавка в остроте зрения. Кроме того, на последнем визите (52-я неделя) более чем у половины пациентов обеих групп (57%) интервал до очередной инъекции составил 12 нед и более.

Таким образом, применение афлиберсепта в режиме T&E на 1-м году лечения предоставляет возможность индивидуализировать лечение, подбирая длительность интервала между инъекциями в соответствии с необходимостью у каждого пациента, уменьшая в последующем количество инъекций.

На основании результатов исследования ALTAIR соответствующие рекомендации по применению афлиберсепта в режиме T&E на 1-м году лечения у пациентов с нВМД были внесены в европейскую инструкцию по применению препарата Eylea® (ав-

* Интравитреальные инъекции ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (Vascular Endothelial Growth Factor — VEGF) (син.: фактор роста эндотелия сосудов — ФРЭС).

густ 2018 г.), а также в инструкцию по медицинскому применению препарата Айлия® в Украине (сентябрь 2019 г.).

На экспертном совете также были обсуждены вопросы составления долгосрочных планов лечения и повышения комплаенса пациентов с нВМД и ДМО.

Экспертами был достигнут консенсус по оптимизации режимов интравитреальной анти-VEGF-терапии препаратом афлиберсепт у пациентов с патологией сетчатки, требующей длительного наблюдения и лечения — нВМД и ДМО:

1. Первоочередной целью анти-VEGF-терапии является достижение у каждого конкретного пациента максимально возможной остроты зрения и ее поддержание (не только улучшение анатомических показателей). Максимальное улучшение зрительных функций — важный фактор повышения качества жизни и функциональной независимости пациента.

2. Для достижения максимально возможной остроты зрения и ее поддержания необходимы раннее начало анти-VEGF-терапии и достаточная частота инъекций. Задержка начала анти-VEGF-терапии при нВМД и ДМО может привести к необратимой потере зрения.

3. Пациентов с нВМД или подозрением на наличие нВМД, а также с ДМО любой степени тяжести рекомендуется срочно направлять на консультацию к ретинологу.

4. Первой линией терапии нВМД является применение интравитреальных анти-VEGF-препаратов. Лечение пациентов с нВМД дополнительными препаратами не должно приводить к какой-либо отсрочке начала патогенетической терапии анти-VEGF-препаратами.

5. В тех случаях, когда показана анти-VEGF-терапия для лечения зрительных нарушений у пациентов с ДМО, ее следует начинать как можно раньше, что позволит достичь оптимальных результатов.

6. У пациентов с ДМО важное значение имеют системные нарушения, требующие контроля (гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемия). Вместе с тем, раннее начало интравитреальной анти-VEGF-терапии имеет очень важное значение, поэтому коррекция системных нарушений может проводиться параллельно с лечением анти-VEGF-препаратами.

7. Своевременное начальное лечение афлиберсептом с использованием рекомендуемых ежемесячных загрузочных инъекций (3-х — при нВМД, 5-ти

— при ДМО) позволяет достичь максимально возможного улучшения зрения, а также нормализации анатомических показателей.

8. Улучшение остроты зрения, достигнутое с помощью загрузочных инъекций, может поддерживаться при применении проактивных режимов терапии афлиберсептом до конца первого года (фиксированный 1 раз в 2 месяца при нВМД и ДМО, Т&Е — при нВМД) и далее (Т&Е) при меньшем количестве инъекций.

9. У пациентов с нВМД после 3-х начальных ежемесячных загрузочных инъекций и последующей инъекции через 2 месяца возможно увеличивать время между инъекциями с обязательным введением препарата на каждом визите, т.е. с использованием режима терапии «лечить и увеличивать интервал» (“Treat-and-Extend”/Т&Е). При этом, целесообразным представляется увеличение интервалов между инъекциями на 2 недели.

10. Характер течения нВМД и ДМО требуют проведения продолжительной анти-VEGF-терапии, что диктует необходимость разработки и обсуждения с пациентом (родственниками, опекунами) долгосрочных планов наблюдения и лечения.

11. Важное значение имеет формирование у пациента реалистичных ожиданий от лечения с самого его начала и их корректировка на протяжении терапии. Рекомендуется активно выяснять у пациента (родственников, опекунов) его/их ожидания от терапии, например — вернуть способность к самообслуживанию, возможность смотреть телевизор, читать, управлять автомобилем.

12. При назначении интравитреальной анти-VEGF-терапии следует обращать внимание на следующие ключевые пункты и убедиться, что пациенты (родственники, опекуны) понимают:

- важность раннего начала лечения (позднее или неадекватное лечение может привести к необратимой потере зрения);

- цели лечения: 1) достижение максимально возможного улучшения зрительных функций на этапе загрузочных инъекций и 2) их поддержание в течение длительного времени, что возможно при достаточном количестве инъекций;

- возможность уменьшения частоты инъекций после первого года адекватной терапии.

Активное вовлечение пациента (родственников, опекунов) в обсуждение лечения — залог его успешности.

Литература

1. *American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel (2015) Preferred Practice Pattern® Guidelines. Age-related macular degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 54 p. Available at: www.aao.org/ppp.*
2. *Campos Polo R., Rubio Sánchez C., García Guisado D.M., Díaz Luque M.J. (2018) Aflibercept for clinically significant diabetic macular edema: 12-month results in daily clinical practice. Clin. Ophthalmol., 12: 99-104.*

3. **Eleftheriadou M., Gemenetzi M., Lukic M. et al.** (2018) Three-year outcomes of aflibercept treatment for neovascular age-related macular degeneration: evidence from a clinical setting. *Ophthalmol. Ther.*, 7(2): 361–368.
4. **Fauser S., Schwabecker V., Muether P.S.** (2014) Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.*, 158(3): 532–538.
5. **Framme C., Eter N., Hamacher T. et al.**; Prospective Noninterventional Study to Assess the Effectiveness of Aflibercept in Routine Clinical Practice in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Study Group (2018) Aflibercept for patients with neovascular age-related macular degeneration in routine clinical practice in Germany. Twelve-month outcomes of PERSEUS. *Ophthalmol. Retina*, 2(6): 539–549.
6. **Heier J.S., Brown D.M., Chong V. et al.**; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups (2012) Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 119(12): 2537–2548.
7. **Heier J.S., Korobelnik J.F., Brown D.M. et al.** (2016) Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*, 123(11): 2376–2385.
8. **Kaiser P., Singer M., Tolentino M. et al.** (2017) Long-term safety and visual outcome of intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: VIEW 1 Extension Study. *Ophthalmology Retina*, 1: 304–313.
9. **Korobelnik J.F., Do D.V., Schmidt-Erfurth U. et al.** (2014) Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 121(11): 2247–2254.
10. **Lanzetta P., Loewenstein A.**; Vision Academy Steering Committee (2017) 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.*, 255(7): 1259–1273.
11. **Papadopoulos N., Martin J., Ruan Q. et al.** (2012) Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*, 15(2): 171–185.
12. **The Royal College of Ophthalmologists** (2012) Diabetic retinopathy guidelines. Available at: www.rcophth.ac.uk/standards-publications-research/clinical-guidelines. Accessed: June 7, 2019.
13. **Wai K.M., Singh R.P.** (2018) Treat and extend dosing regimen with anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmic Clin. Trials*, 1(1): 1–6.