

- oxide in the regulation of wound healing // J. Biol. Chem. 1992. V.267, No.30. P.21277-80.
17. Kerr J.F. Neglected opportunities in apoptosis research // Trends Cell Biol. 1995. V.5., No.2. P.55-57.
 18. Roumier T., Valent A., Perfettini J.L. et al. A cellular machine generating apoptosis-prone aneuploid cells // Cell Death Differ. 2005. V.12. P.1463-1468.
 19. Schaffer M.R., Tantry U., Gross S.S. et al. Nitric oxide regulates wound healing // J. Surg. Res. 1996. V.63, No.1. P.237-240.

20. Shekhter A.B., Serezhenkov V.A., Rudenko T.G. et al. Beneficial effect of gaseous nitric oxide on the healing of skin wounds // Nitric oxide. 2005. V.12, No.4. P.210-219.
21. Stallmeyer B., Kämpfer H., Kolb N. et al. The function of nitric oxide in wound repair: inhibition of inducible nitric oxide-synthase severely impairs wound reepithelialization // J. Invest. Dermatol. 1999. V.113, No.6. P.1090-1098.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИ-VEGF-ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ФОРМОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ И НИЗКОЙ ОСТРОТОЙ ЗРЕНИЯ

Т.П. Гальбинур, Е.А. Новикова

Университет Иврит, Медицинский центр Хадассах, Иерусалим, Израиль

Проведено ретроспективное исследование эффективности бевацизумаба и ранибизумаба, применявшихся у пациентов с неоваскулярной и возрастной макулярной дегенерацией и с остротой зрения 0,1 и менее. Исследование показало, что анти-VEGF-терапия эффективна и оправдана для этих пациентов: ранибизумаб и бевацизумаб в равной степени способствуют улучшению остроты зрения.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, хориоидальная неоваскуляризация, анти-VEGF-препараты, бевацизумаб, ранибизумаб.

THE EFFECTIVENESS OF ANTI-VEGF DRUGS IN PATIENTS WITH NEOVASCULAR FORM OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION AND LOW VISUAL ACUITY

T.P. Galbinur, E.A. Novikova

Department of ophthalmology, department of vitreoretinal diseases and surgery, Hadassah-Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel

Retrospective study was carried out on the efficiency of bevacizumab and ranibizumab in treatment of patients with neovascular form of age-related macular degeneration (NVMD) and low initial visual acuity (0.1 and less). Patients with neovascular AMD (visual acuity $\leq 0,1$) received intravitreal injections of anti-VEGF drugs: bevacizumab (44 patients, 44 eyes) or ranibizumab (36 patients, 36 eyes). The study showed that anti-VEGF-therapy was effective and justified in these patients: bevacizumab and ranibizumab had a comparable efficiency in improvement of visual acuity in both groups of patients.

Key words: age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, anti-VEGF drugs, bevacizumab, ranibizumab.

Эндотелиальный фактор роста сосудов типа А (Vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) – один из важнейших индукторов ангиогенеза, участвующий в развитии хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) при возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Он

стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток и способствует повышению проницаемости сосудов [5].

В настоящее время анти-VEGF-терапия широко применяется для лечения пациентов с неоваскулярной формой ВМД. Используются, главным образом,

бевацизумаб и ранибизумаб, показавшие свою эффективность в масштабных рандомизированных клинических испытаниях и многочисленных клинических исследованиях [4]. Препараты «Ранибизумаб» и «Бевацизумаб» являются фрагментами анти-VEGF-антител, блокируют высвобождение VEGF, связываясь со всеми изоформами VEGF-A [1]. Они обладают сопоставимой эффективностью в отношении восстановления остроты зрения и уменьшения толщины сетчатки в макулярной области для пациентов с острой зрения более 0,1 [6].

В многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследованиях MARINA и ANCHOR была показана высокая эффективность ранибизумаба: препарат способствовал восстановлению остроты зрения у пациентов с различными типами ХНВ при неоваскулярной ВМД (НВ-ВМД). Однако из обоих исследований были исключены пациенты с низкой остротой зрения (ниже 0,17 в ANCHOR и ниже 0,06 в MARINA). Несмотря на широкое применение анти-VEGF-препаратов для лечения НВ-ВМД, данных об их использовании для пациентов с низкой начальной остротой зрения недостаточно, в то время как в клинической практике зачастую встречается поздняя диагностика НВ-ВМД, когда зрение в значительной степени уже утрачено. Единичные исследования свидетельствуют об эффективности анти-VEGF-терапии на поздних стадиях ВМД [2, 3, 7].

Впервые эффективность бевацизумаба для данной группы пациентов была изучена в 2008 г. [2], исследовались результаты применения бевацизумаба для лечения 48 пациентов с НВ-ВМД и остротой зрения 0,13 и менее: повышение остроты зрения на три строки EDTRS отмечалось у 25% пациентов. В работе El Matri и соавт. (38 пациентов с остротой зрения менее 0,1) достигнуто аналогичное восстановление зрения у 48% пациентов [3]. В 2010 г. Sørensen и соавт. впервые показали эффективность ранибизумаба (135 пациентов с остротой зрения менее 0,1). Улучшение отмечено у 54% пациентов [7].

Данные, полученные разными исследователями, значительно отличаются друг от друга, и вопрос эффективности бевацизумаба и ранибизумаба для данной группы пациентов все еще остается открытым. Эффективность анти-VEGF-терапии зависит от множества клинических факторов: типанеоваскуляризации, исходной остроты зрения, длительности симптомов и предшествующего лечения методом фотодинамической терапии (ФДТ). Эти факторы должны быть учтены.

В настоящем исследовании оценивалась эффективность интравитреального введения анти-VEGF-препаратов бевацизумаба и ранибизумаба в лечении пациентов с неоваскулярной формой ВМД и низкой исходной остротой зрения, а также сравнивалась эффективность этих препаратов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное сравнительное исследование эффективности бевацизумаба и ранибизумаба с точки зрения повышения остроты зрения у пациентов с НВ-ВМД. В исследование включены пациенты с исходной остротой зрения 0,1 и менее, которым проводились интравитреальные инъекции анти-VEGF-препаратов бевацизумаба или ранибизумаба. Наблюдавшиеся лица не имели других офтальмологических заболеваний, снижающих остроту зрения, и ранее им не проводилась ФДТ. Всем им было выполнено стандартное офтальмологическое обследование, оптическая когерентная томографии (ОКТ) и флюоресцеиновая ангиография (ФАГ). Острота зрения определялась по таблицам ETDRS, позволяющим получить более точные данные для пациентов с низкой остротой зрения. Если больной не мог различить самые крупные оптопические таблицы, острота зрения определялась по счету пальцев. Результаты измерения остроты зрения преобразовывались в единицы LogMAR (логарифм минимального угла различения, Minimum Angle of Resolution) для статистического анализа.

Тип поражения определялся по данным ФАГ. В группу «оккультных ХНВ» были отнесены минимальные классические и оккультные типы ХНВ, преимущественно классические и классические отнесены в группу «классических ХНВ».

Всем пациентам проводились интравитреальные инъекции бевацизумаба или ранибизумаба по стандартной методике. Повторное введение препарата осуществляли по мере необходимости через 1-2 месяца, число инъекций определялось по индивидуальным показаниям.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA® 8.0 (StatSoftInc.). Для сравнения зависимых групп (острота зрения до и после лечения) использован критерий Уилкоксона, для сравнения независимых групп – критерий Манна–Уитни. Уровень статистической значимости различий для всех расчетов принят $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в рамках настоящей работы обследовано 80 пациентов (80 глаз) – 50 женщин и 30 мужчин в возрасте от 60 до 97 лет (медиана 81). 44 пациентам (44 глаза) выполнялись интравитреальные инъекции бевацизумаба (1-я группа), 36 пациентам (36 глаз) – ранибизумаба (2-я группа). Демографическая и клиническая информация по группам представлена на рис. 1. В 1-й группе (бевацизумаб) в 32 глазах (72%) выявлена оккультная ХНВ, в 9 (20%) – классическая, три поражения не были классифицированы. Во 2-й группе (ранибизумаб) ХНВ была оккультной в 28 глазах (78%), клас-

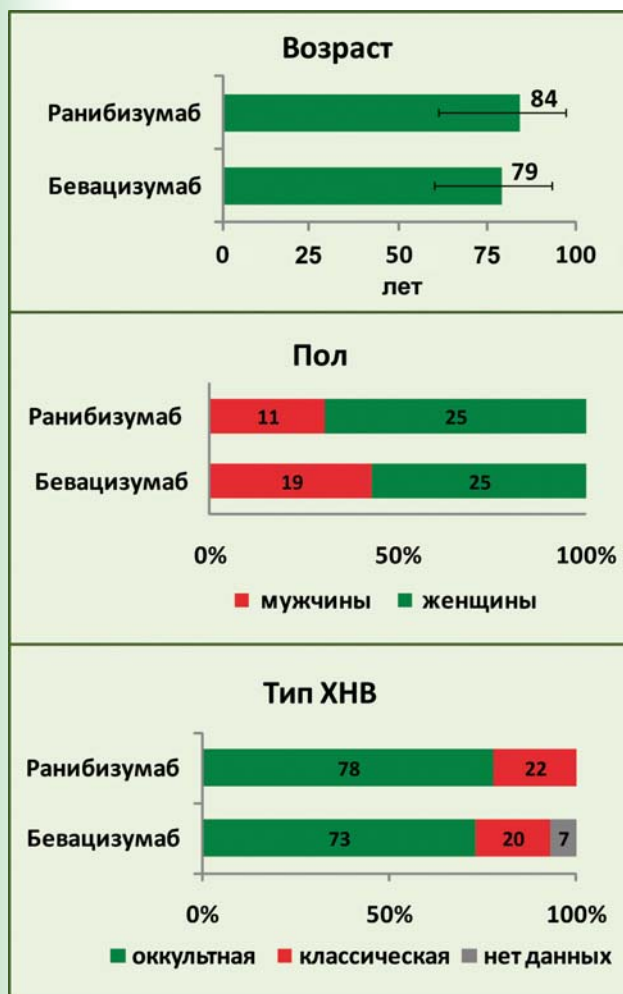


Рис. 1. Демографическая и клиническая информация о пациентах

сической – в 8 (22%). Исследуемые группы наблюдали в течение 6 месяцев, всем пациентам проводилось от одной до шести интравитреальных инъекций анти-VEGF-препаратов ($2,15 \pm 0,8$).

Острота зрения до лечения в группе, получавшей бевацизумаб, составляла $1,85 \pm 0,64$ LogMAR¹, после 6 месяцев терапии острота зрения повысилась до $1,52 \pm 0,77$ LogMAR, что на 0,33 LogMAR выше исходной ($p < 0,01$ критерия Уилкоксона). Исходная острота зрения в группе, получавшей ранибизумаб, составляла $1,31 \pm 0,47$ LogMAR. После 6 месяцев лечения она улучшилась до $0,97 \pm 0,52$ LogMAR (рис. 2), что на 0,34 LogMAR выше исходной, $p < 0,01$ (критерий Уилкоксона).

Среди получавших бевацизумаб острота зрения повысилась в результате лечения больше чем на одну строку таблицы EDTRS (эквивалент 0,1 LogMAR) у 25 пациентов (57%), оставалась стабильной у 10 (23%) и снизилась у 9 исследуемых (20%). У 19 пациентов (43%) острота зрения повысилась на три и более строки EDTRS, у 9 (20%) – на 10 строк EDTRS (рис. 3).

В группе, получавшей ранибизумаб, результаты оказались сопоставимыми: острота зрения повысилась у 21 пациента (58%), оставалась стабильной у 11 (31%), ухудшилась у 4 (11%). У 20 пациентов (55%) острота зрения повысилась на три и более строки EDTRS, у 3 (8%) – на 10 строк EDTRS.

За время наблюдения отмечалось сопоставимое улучшение остроты зрения в обеих группах ($p = 0,77$, критерий Манна–Уитни для независимых групп). Интравитреальные инъекции бевацизумаба и ранибизумаба имели высокую эффективность с точки зрения умень-

¹ LogMAR – логарифм минимального угла различения (Minimum Angle of Resolution).

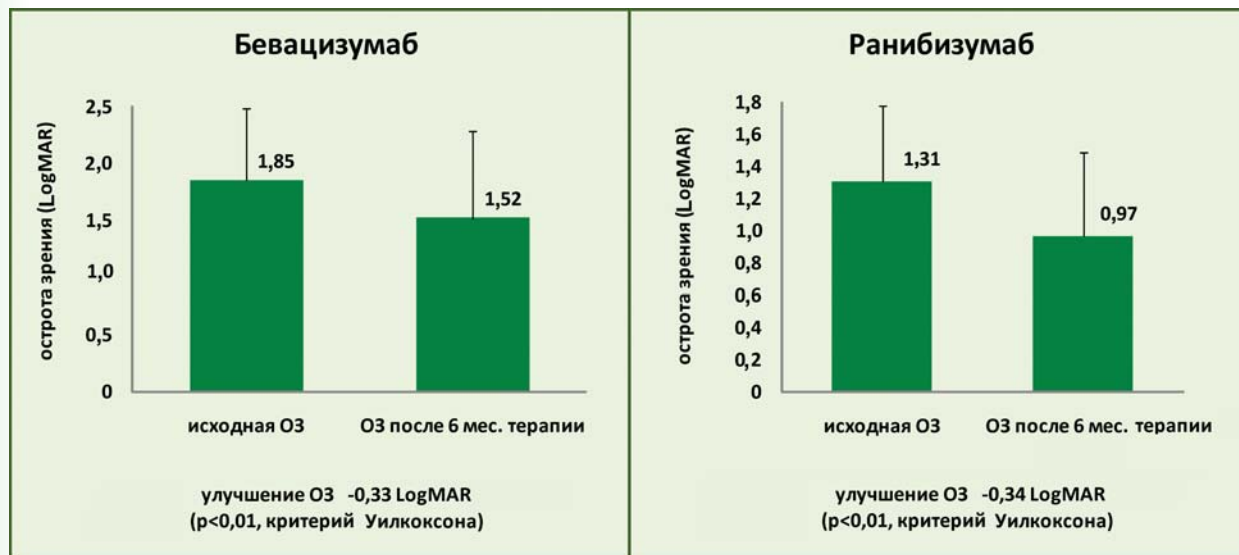


Рис. 2. Острота зрения (ОЗ) до лечения и через 6 месяцев терапии бевацизумабом и ранибизумабом (планки погрешностей – стандартное отклонение)

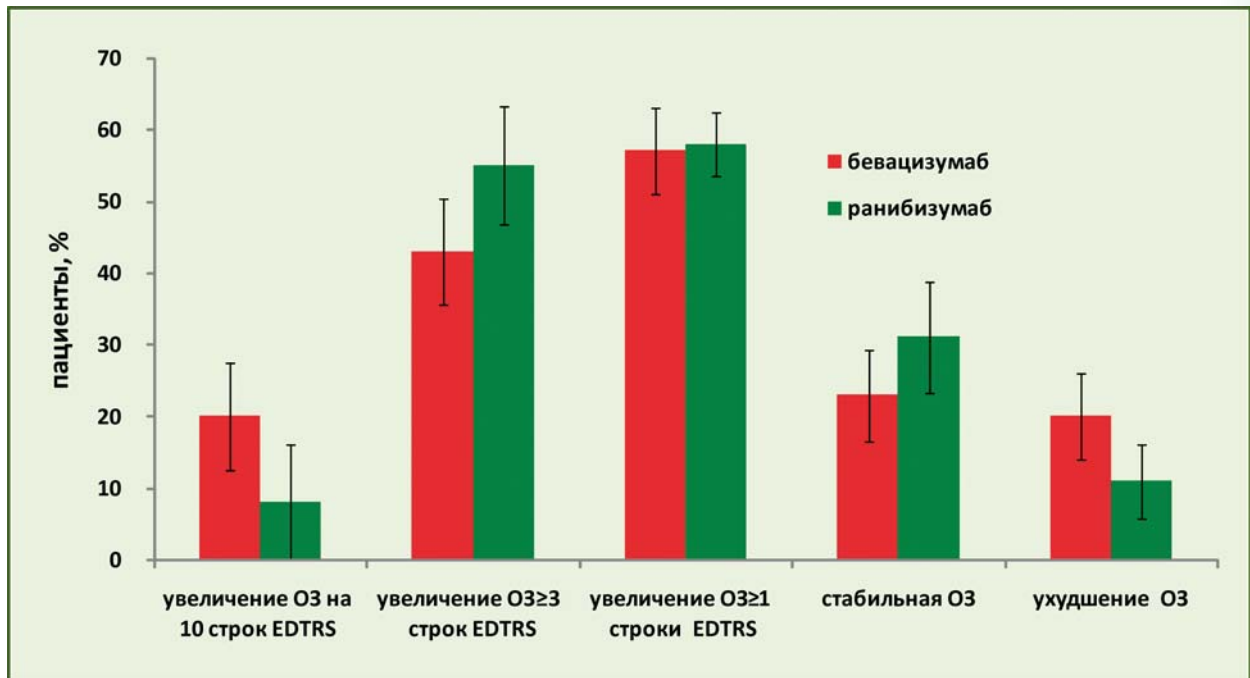


Рис. 3. Динамика остроты зрения (ОЗ) после 6 месяцев лечения бевацизумабом и ранибизумабом. Планки погрешностей – стандартные ошибки доли

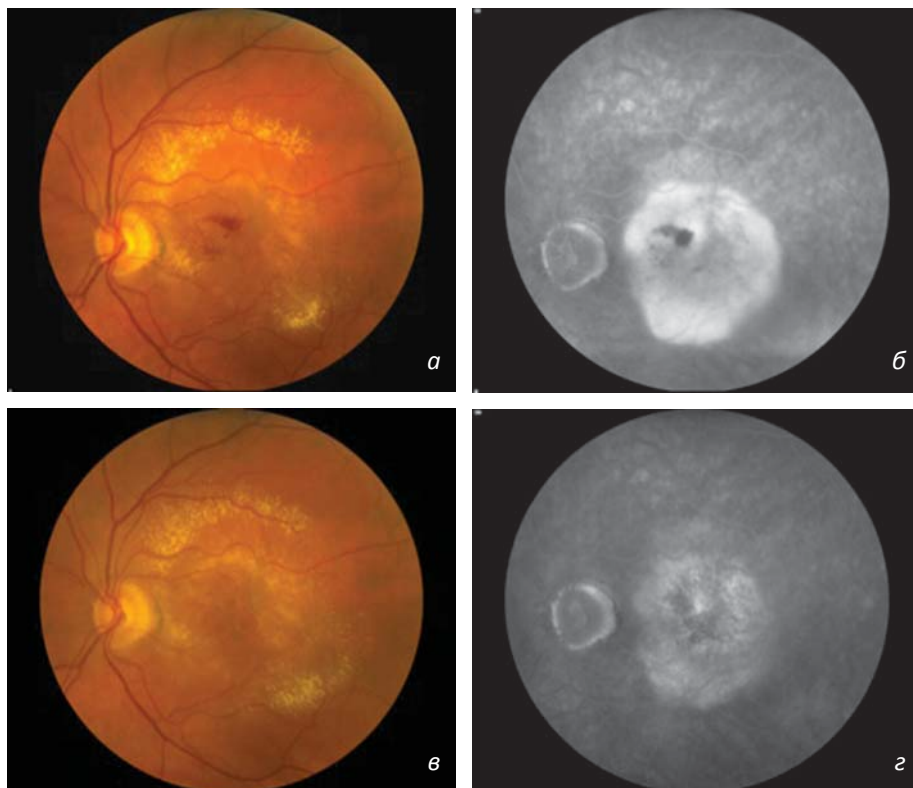


Рис. 4. Морфологические результаты лечения бевацизумабом (3 мес.). Пациентка 68 лет, ВМД OS, неоваскулярная форма. До лечения – офтальмоскопическая картина: а – отслойка пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), субфовеальная ХНВ, субретинальное кровоизлияние и скопление жидкости, крупные экссудаты; ФАГ, поздняя фаза; б – уменьшение субретинальной жидкости, кровоизлияний, отслойки нет; ФАГ, поздняя фаза; в – после лечения: гиперфлюоресценция вследствие экстравазального выхода флуоресцеина, проникновение красителя под ПЭС, гипофлюоресценция в зоне субретинальных кровоизлияний; острота зрения 0,08; г – гиперфлюоресценция очага атрофии; острота зрения повысилась до 0,32

шения экссудации, экстравазального выхода жидкости, а также редукции ХНВ. На рис. 4 представлены фотографии глазного дна и ангиография пациентки с НВ-ВМД до и после лечения бевацизумабом. На рис. 5 показаны результаты лечения пациента с НВ-ВМД ранибизумабом.

Многим пациентам диагноз НВ-ВМД ставится на поздних стадиях, когда имеются обширные субфовеальные поражения и значительное снижение остроты зрения. Целесообразность проведения анти-VEGF-терапии пациентам с низкой исходной остротой зрения все еще остается дискуссионной, так как существует возможность слишком низкой клинической эффективности, не оправдывающей затрат на лечение. Отмечено статистически значимое повышение остроты зрения в результате лечения в течение шести месяцев. Таким образом, бевацизумаб и ранибизумаб могут улучшить прогноз в отношении сохранения и восстановления зрительных функций для больных НВ-ВМД с низкой исходной остротой зрения, что подтверждается результатами современных исследований по оценке эффективности анти-VEGF-препаратов для пациентов с низкой остротой зрения [2, 3, 7]. В нашем исследовании восстановление зрения на три строки EDTRS получено у 43%. Более высокая эффективность бевацизумаба в этих исследованиях, по сравнению с

результатами Ehrlich и соавт. [2] (повышение остроты зрения на три строки EDTRS только у 25% пациентов), вероятно, связана с меньшим числом пациентов, которым ранее проводилась ФДТ, а также с различной клинической структурой выборки. В этом исследовании ФДТ была ранее проведена 66% пациентов, в работе El Matri – 26%, в наше же исследование включены только те пациенты, которым ранее не проводилась ФДТ. Более того, El Matri и соавт. сообщают, что у них выявлена более высокая эффективность бевацизумаба в группе пациентов без предшествующей ФДТ (53,5%) [3].

Полученные данные об эффективности ранибизумаба сопоставимы с результатами исследования Sørensen и соавт. [7] (135 пациентов с остротой зрения менее 0,1), в котором повышение остроты зрения отмечалось у 54% пациентов, а в нашей работе – у 58%. Результаты подтверждают эффективность анти-VEGF-терапии для пациентов с НВ-ВМД и низкой остротой зрения. Таким образом, лечение способствует восстановлению зрения у большого числа больных.

Данные нескольких клинических исследований подтверждают, что анти-VEGF-терапия эффективна и оправдана для пациентов с НВ-ВМД и остротой зрения ниже 0,1. В связи с этими низкая острота зрения не должна являться противопоказанием к назначению

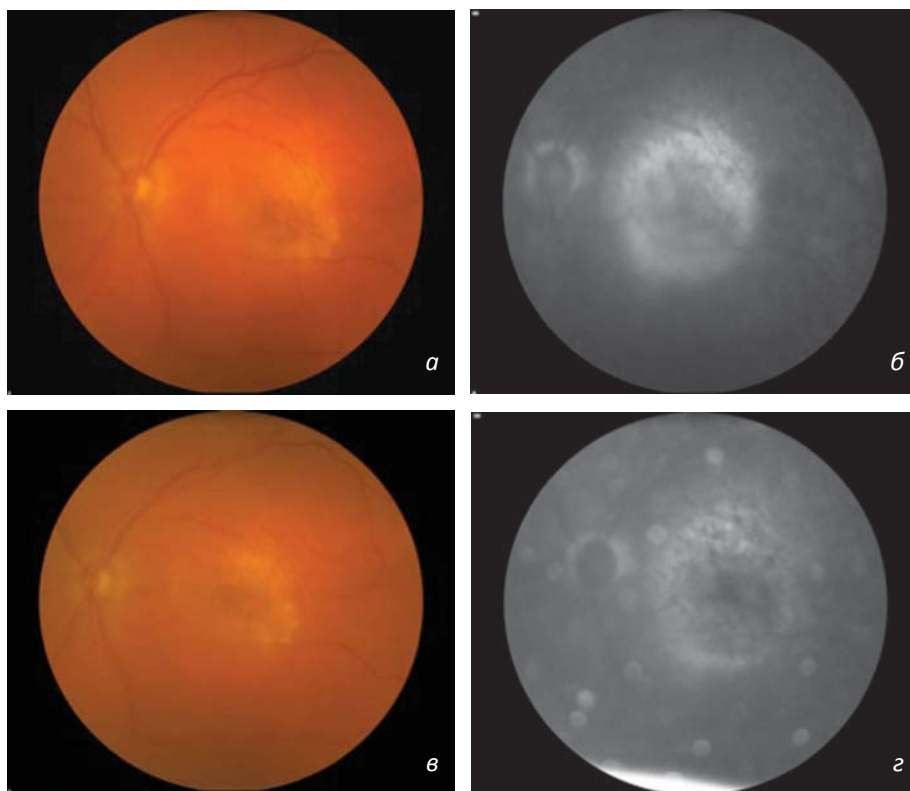


Рис. 5. Морфологические результаты лечения ранибизумабом (3 мес.). Пациент 73 лет, ВМД OS, неоваскулярная форма. До лечения: а – ХНВ, субретинальная жидкость, отслойка ПЭС; ФАГ, поздняя фаза; б – экстравазальный выход флуоресцеина из новообразованных сосудов, гиперфлуоресценция атрофических очагов; острота зрения 0,1. После лечения: в – улучшение, атрофические очаги субретинальной жидкости, отслойки нет; ФАГ, поздняя фаза; г – нет экстравазального выхода флуоресцеина в макулярной зоне; острота зрения повысилась до 0,25

анти-VEGF-терапии. По данным проведенного исследования, ранибизумаб и бевацизумаб имеют сопоставимую эффективность для этой группы пациентов с точки зрения улучшения остроты зрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Chen Y., Wiesmann C., Fuh G. et al.* Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen // *J. Mol. Biol.* 1999. V.293. P.865-881.
2. *Ehrlich R., Weinberger D., Priel E., Axer-Siegel R.* Outcome of bevacizumab (Avastin) injection in patients with age-related macular degeneration and low visual acuity // *Retina.* 2008. V.28, No.9. P.1302-1307.
3. *El Matri L., Bouraoui R., Chebil A. et al.* Bevacizumab Injection in Patients with Age-Related Macular Degeneration Associated with Poor Initial Visual Acuity // *J. Ophthalmol.* 2012. V.2012.
4. *Emerson M.V., Lauer A.K.* Current and emerging therapies for the treatment of age-related macular degeneration // *Clin. Ophthalmol.* 2008. V.2. P.377-388.
5. *Kvanta A., Algvere P.V., Berglin L., Seregard S.* Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996. V.37. P.1929-1934.
6. *Mitchell P.* Systematic review of the efficacy and safety outcomes of anti-VEGF agents used for treating neovascular age-related macular degeneration: comparison of ranibizumab and bevacizumab // *Curr. Med. Res. Opin.* 2011. V.27, No.7. P.1465-1475.
7. *Sørensen T.L., Kemp H.* Ranibizumab treatment in patients with neovascular age-related macular degeneration and very low vision // *Acta Ophthalmol.* 2011. V.89, No.1. P.97.