

РОЛЬ АНТИ-VEGF-ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛОДИСТРОФИИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ

Шибкова П.Р.*¹, Иванова А.А.², Маркина В.В.², Карибова С.В.³, Деккушева Л.Р.²

¹ ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

² ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

³ ФГБОУ ВО СтГМУ, Ставрополь

DOI: 10.25881/20728255_2025_20_3_130

Резюме. Обоснование: рассматриваются современные аспекты анти-VEGF-терапии как основного метода лечения неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Описаны патофизиологические механизмы развития заболевания, включая роль сосудистого эндотелиального фактора роста в формировании данной патологии.

Цель: провести сравнительный анализ эффективности и безопасности анти-VEGF-препаратов, применяемых в лечении неоваскулярной формы ВМД, с учетом их фармакологических характеристик, режимов введения и возможных нежелательных явлений.

Материалы и методы: выполнен анализ научной литературы, представленной в международных библиографических базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Cochrane Library за период с 2019 г. по настоящее время. Включены оригинальные клинические исследования (рандомизированные контролируемые исследования, когортные исследования, систематические обзоры и метаанализы), оценивающие эффективность и безопасность анти-VEGF-препаратов у пациентов с неоваскулярной ВМД.

Результаты: проведен сравнительный анализ анти-VEGF-препаратов, включая Ранибизумаб, Афлиберцепт, Бевацизумаб, Фаричимаб и Бролуцизумаб. Отмечены различия в механизме действия, длительности терапевтического эффекта, частоте введения и профиле безопасности. Рассмотрены режимы дозирования, позволяющие оптимизировать частоту инъекций. Выявлены потенциальные риски анти-VEGF-терапии, включая внутриглазные воспаления, васкулит сетчатки (наиболее часто при применении Бролуцизумаба), а также системные побочные эффекты.

Заключение: анти-VEGF-терапия является основным методом лечения неоваскулярной ВМД, которая обеспечивает стабилизацию заболевания и сохранение зрительных функций. Современные препараты демонстрируют высокую эффективность, но различаются по фармакокинетическим параметрам и безопасности, что требует индивидуализированного подхода к терапии.

Ключевые слова: анти-VEGF-терапия, возрастная макулярная дегенерация, сосудистый эндотелиальный фактор роста, Ранибизумаб, Афлиберцепт, Бевацизумаб, Фаричимаб, Бролуцизумаб.

Введение

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний органа зрения, характеризующееся прогрессирующим поражением центральной зоны сетчатки и ведущей к значительному ухудшению зрительных функций [1]. Согласно данным ВОЗ, лица старше 50 лет составляют основную группу среди пациентов с нарушениями зрения и слепотой [2]. В настоящее время в мире насчитывается более 170 млн. человек, страдающих различными формами макулодистрофии, и прогнозируется дальнейший рост заболеваемости. По данным эпидемиологических исследований, к 2040 г. число пациентов с данной патологией может достигнуть 288 млн. человек, что обусловлено

THE ROLE OF ANTI-VEGF THERAPY IN THE TREATMENT OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: A COMPARATIVE ANALYSIS OF DRUG EFFICACY

Shibkova P.R.*¹, Ivanova A.A.², Markina V.V.², Karibova S.V.³, Dekkusheva L.R.²

¹ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³ Stavropol State Medical University, Stavropol

Abstract. Rationale: The article examines modern aspects of anti-VEGF therapy as the primary treatment method for the neovascular form of age-related macular degeneration (AMD). The pathophysiological mechanisms of disease development, including the role of vascular endothelial growth factor in pathological neovascularization, are described.

Objective: To conduct a comparative analysis of the efficacy and safety of anti-VEGF drugs used in the treatment of neovascular AMD, considering their pharmacological characteristics, administration regimens, and potential adverse effects.

Methods: A review of scientific literature was conducted, analyzing studies indexed in international bibliographic databases, including PubMed, Scopus, Web of Science, and the Cochrane Library, from 2019 to the present. The selection included original clinical studies (randomized controlled trials, cohort studies, systematic reviews, and meta-analyses) that assess the efficacy and safety of anti-VEGF drugs in patients with neovascular AMD.

Results: A comparative analysis of anti-VEGF drugs, including Ranibizumab, Aflibercept, Bevacizumab, Faricimab, and Brolucizumab, was performed. Differences in mechanisms of action, duration of therapeutic effects, injection frequency, and safety profiles were noted. Various dosing regimens optimizing injection frequency were reviewed. Potential risks of anti-VEGF therapy, including intraocular inflammation, retinal vasculitis (most commonly associated with Brolucizumab), and systemic adverse effects, were identified.

Conclusion: Anti-VEGF therapy remains the primary treatment method for neovascular AMD, ensuring disease stabilization and preservation of visual function. Modern drugs demonstrate high efficacy but differ in pharmacokinetic properties and safety profiles, necessitating an individualized approach to therapy.

Keywords: anti-VEGF therapy, age-related macular degeneration, vascular endothelial growth factor, Ranibizumab, Aflibercept, Bevacizumab, Faricimab, Brolucizumab.

увеличением продолжительности жизни и изменением структуры популяции пожилых людей [3].

Различают две основные формы ВМД: «сухую» (атрофическую) и «влажную» (неоваскулярную) [4]. Атрофическая форма характеризуется медленным прогрессированием с постепенной утратой фоторецепторов и клеток пигментного эпителия сетчатки. Неоваскулярная форма наблюдается несколько реже, но именно данная форма ВМД отвечает за подавляющее большинство случаев выраженной и необратимой потери зрения. В основе патогенеза неоваскулярной формы ВМД лежит патологическая неоваскуляризация, обусловленная повышенной экспрессией сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF),

* e-mail: shibkovapol@rambler.ru

что приводит к образованию аномальных кровеносных сосудов в субретинальном пространстве.

Анти-VEGF-терапия применяется в лечении неоваскулярной ВМД с целью ингибирования VEGF и подавления неоваскуляризации, предотвращая прогрессирование патологического процесса [5]. В настоящее время наиболее широко применяются такие препараты, как Ранибизумаб, Афлиберцепт, Пегоптаниб, Бевацизумаб, Фарицимаб и Бролуцизумаб, которые обладают высокой селективностью к VEGF и демонстрируют свою эффективность в ряде клинических исследований. Тем не менее, между препаратами существуют различия в механизме действия, длительности эффекта, частоте введения и профиле безопасности, что определяет необходимость их сравнительного анализа.

Целью данного исследования является проведение сравнительного анализа эффективности и безопасности различных анти-VEGF-препаратов, применяемых в лечении неоваскулярной формы ВМД, на основе данных литературы.

Материалы и методы

Для проведения исследования был выполнен анализ научной литературы по теме анти-VEGF-терапии в лечении неоваскулярной формы ВМД. В качестве источников информации использовались рецензируемые публикации, представленные в международных библиографических базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Cochrane Library за период с 2019 г. по настоящее время. Поисковый запрос осуществлялся с использованием ключевых слов на русском языке: «анти-VEGF терапия», «возрастная макулярная дегенерация», «Ранибизумаб», «Афлиберцепт», «Бевацизумаб», «Бролуцизумаб», «сравнительный анализ», «эффективность лечения», «безопасность терапии», а также их английских эквивалентов: «anti-VEGF therapy», «age-related macular degeneration», «Ranibizumab», «Aflibercept», «Bevacizumab», «Brolucizumab», «comparative analysis», «treatment efficacy», «treatment safety». Для включения в анализ рассматривались исследования, удовлетворяющие следующим критериям: оригинальные клинические исследования (рандомизированные контролируемые исследования, когортные исследования, систематические обзоры и метаанализы), оценивающие эффективность и безопасность анти-VEGF-препаратов при лечении неоваскулярной ВМД; публикации на русском и английском языках, содержащие полные данные о методологии исследования и результатах; работы, в которых использовалась оценка динамики зрительных функций (изменение остроты зрения, снижение центральной толщины сетчатки) и частота применения препаратов. Критерии исключения включали: исследования с малым объемом выборки, публикации с низким уровнем доказательности. Анализ отобранных публикаций проводился с учетом структуры исследований, применяемых методик, численности выборки, длительности наблюдения, а также используемых критериев оценки эффективности и без-

опасности анти-VEGF-терапии. В случае метаанализов особое внимание уделялось характеристике включенных исследований и их гетерогенности. Результаты литературного анализа позволят определить различия в эффективности и безопасности анти-VEGF-препаратов и выявить наиболее оптимальные схемы терапии для пациентов с неоваскулярной ВМД.

Основные механизмы действия анти-VEGF-препаратов

Неоваскулярная форма ВМД ассоциируется с избыточной экспрессией VEGF, который представляет собой группу сигнальных белков, регулирующих ангиогенез и сосудистую проницаемость [6]. Гиперэкспрессия VEGF связана с нарушением баланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами, возникающим вследствие гипоксии, оксидативного стресса и хронического воспаления в сетчатке.

С возрастом в пигментном эпителии сетчатки накапливаются липофусцин и другие продукты окислительного стресса, что приводит к дисфункции эпителия и нарушению барьерной функции [7]. Подобные изменения вызывают гипоксическое повреждение сетчатки, активацию факторов, индуцируемых гипоксией, которые усиливают продукцию VEGF. Увеличение концентрации VEGF рассматривается как компенсаторный механизм, направленный на улучшение оксигенации тканей. Дополнительным триггером гиперэкспрессии VEGF является хроническое воспаление, связанное с активацией микроглии и инфильтрацией макрофагов в хориокапиллярную мембрану. Воспалительные клетки секретируют провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкин-6, которые увеличивают продукцию VEGF эндотелиальными клетками. В результате данных процессов формируются новые кровеносные сосуды, характеризующиеся анатомической нестабильностью, дефектами базальной мембраны и повышенной проницаемостью, что способствует экссудации, развитию отека сетчатки и возможным кровоизлияниям в субретинальном пространстве. Данные изменения приводят к прогрессирующему снижению зрительных функций и значительному ухудшению центрального зрения у пациентов с неоваскулярной ВМД.

Анти-VEGF-терапия направлена на ингибирование активности VEGF, что позволяет предотвратить патологическую неоваскуляризацию, снизить сосудистую проницаемость и стабилизировать течение заболевания [8]. В клинической практике наиболее широко применяются: Ранибизумаб, Афлиберцепт, Пегаптаниб, Бевацизумаб, Фарицимаб и Бролуцизумаб, различающиеся по молекулярной структуре, механизму связывания с VEGF и фармакокинетическим характеристикам (Табл. 1).

Выбор анти-VEGF-препарата определяется не только его эффективностью в отношении ингибирования патологической ангиогенезной активности VEGF, но и фармакокинетическими характеристиками, профилем безопасности, индивидуальными особенностями пациента

Табл. 1. Сравнительная характеристика anti-VEGF-препаратов

Препарат	Механизм действия	Механизм действия
Ранибизумаб	Гуманизированное моноклональное антитело против VEGF	Высокая селективность к VEGF, малый молекулярный вес (48 кДа), высокая проникающая способность, требует ежемесячного введения
Афлиберцепт	Рекомбинантный белок, содержащий домены VEGFR-1 и VEGFR-2, действует как «ловушка»	Широкий спектр ингибирования VEGF, высокий период полураспада, снижение частоты инъекций до 1 раза в 8 недель
Пегаптаниб	Пегилированный рибонуклеиновый аптамер, специфически ингибирует изоформу VEGF-165	Селективное ингибирование ангиогенеза, меньшее подавление физиологических функций VEGF, уступает по эффективности Ранибизумабу и Афлиберцепту
Бевацизумаб	Полноразмерное гуманизированное моноклональное антитело, блокирует все изоформы VEGF-A	Офф-лейбл-применение при ВМД, высокий молекулярный вес (149 кДа), ограниченное проникновение в сетчатку, риск системных тромбозомболических осложнений
Фарицимаб	Биспецифическое моноклональное антитело, связывающее VEGF-A и ангиопоэтин-2	Двойное ингибирование ангиогенеза, интервал введения до 16 недель, сравнимая эффективность с Афлиберцептом
Бролуцизумаб	Низкомолекулярный ингибитор VEGF-A с высокой проникающей способностью	Интервал введения до 12 недель, эффективность сопоставима с Афлиберцептом, снижает инъекционное бремя

и частотой введения. Одним из подходов в регулирование частоты введения является режим Treat-and-Extend (T&E, «Лечить и увеличивать интервал») [9]. Он представляет собой адаптивную стратегию введения anti-VEGF-препаратов, широко применяемую в клинической практике для лечения неоваскулярной возрастной ВМД. Данный метод основан на индивидуализированной коррекции интервала между инъекциями в зависимости от динамики заболевания: после начальной фазы загрузочной терапии (обычно три ежемесячные инъекции) интервал увеличивается на 2 недели при отсутствии признаков активности хориоидальной неоваскуляризации, но сокращается при выявлении интра- или субретинальной жидкости, кровоизлияний или снижения остроты зрения. В случае выраженного рецидива пациент возвращается к ежемесячному режиму инъекций. Преимущества T&E по сравнению с фиксированными ежемесячными введениями и режимом Pro Re Nata (PRN, «по необходимости») включают снижение частоты инъекций, уменьшение нагрузки на пациента и медицинскую систему при сохранении эффективности лечения. Данный режим продемонстрировал высокую клиническую значимость и рекомендован в международных протоколах терапии неоваскулярной ВМД, обеспечивая оптимальный баланс между контролем заболевания и сокращением инъекционного бремени.

В работе Kanadani T. и соавт. проводился сравнительный анализ четырех препаратов: Ранибизумаба, Афлиберцепта, Бевацизумаба и Зив-Афлиберцепта и изучалось применение режима введения препаратов T&E [10]. Исследование представляло собой проспективное, наблюдательное, когортное исследование случаев, проведенное среди пациентов с экссудативной формой неоваскулярной ВМД, наблюдавшихся в отделении сетчатки и стекловидного тела Института сетчатки (Belo Horizonte, Бразилия).

В исследование были включены 120 пациентов, которые были рандомизированы в четыре группы: Афлиберцепт (n = 30), Ранибизумаб (n = 30), Бевацизумаб (n = 30) и Зив-Афлиберцепт (n = 30). В течение первого года все пациенты получили не менее 3 ежемесячных

инъекций, после чего интервал между введениями корректировался в зависимости от активности хориоидальной неоваскуляризации. По данным двухлетнего наблюдения, во всех группах было зафиксировано статистически значимое улучшение остроты зрения ($p < 0,05$). Наибольшее снижение частоты инъекций наблюдалось в группе Афлиберцепта (в среднем 9,03 инъекции за 2 года) по сравнению с Бевацизумабом (10,06 инъекций), Ранибизумабом (10,52 инъекции) и Зив-Афлиберцептом (10,06 инъекций), разница была статистически значимой ($p < 0,0001$).

Анализ оптической когерентной томографии показал, что для пациентов, получавших Афлиберцепт и имевших меньшую исходную толщину центральной сетчатки, без гиперрефлективных фокусов и субретинального гиперрефлективного материала, требовалось наименьшее количество инъекций. В группе Афлиберцепта также был наивысший процент пациентов, получавших инъекции с интервалом 12 недель ($p < 0,001$), в то время как между группами Бевацизумаба, Ранибизумаба и Зив-Афлиберцепта значимых различий в количестве инъекций через 12-недельные интервалы не выявлено. За весь период наблюдения серьезные офтальмологические побочные эффекты отмечены у двух пациентов (прогрессирующая макулярная атрофия и субретинальное кровоизлияние), случаев эндофтальмита и внутриглазного воспаления не зарегистрировано.

В ходе исследования авторы пришли к заключению, что Афлиберцепт при применении режима T&E обеспечивает наиболее анатомический и функциональный исход среди всех изученных anti-VEGF-препаратов, статистически значимых различий между Бевацизумабом, Ранибизумабом и Зив-Афлиберцептом по эффективности не выявлено. Данное исследование демонстрирует клиническую целесообразность Афлиберцепта как оптимального варианта терапии неоваскулярной ВМД, позволяющего снизить инъекционное бремя без потери терапевтической эффективности.

В работе Khanani A.M. и соавт. проводилась оценка эффективности и безопасности продленного режима дозирования Фарицимаба с интервалом 12 и 16 недель

по сравнению с ежемесячным введением Ранибизумаба у пациентов с неоваскулярной ВМД [11]. Работа представляла собой вторую фазу, многоцентровое, рандомизированное, активного сравнительного клинического исследования, которое было проведено в 25 центрах США с января по март 2017 г. В исследование были включены 76 пациентов с впервые диагностированной неоваскулярной ВМД и коррегированной остротой зрения от 24 до 73 букв по шкале ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study – Исследование раннего лечения диабетической ретинопатии). Пациенты были рандомизированы в три группы: Ранибизумаб 0,5 мг каждые 4 недели ($n = 16$), Фарицимаб 6,0 мг каждые 12 недель ($n = 29$), Фарицимаб 6,0 мг каждые 16 недель ($n = 31$).

Пациенты в группах Фарицимаба сначала получали 4 ежемесячные загрузочные инъекции. Оценка активности заболевания проводилась на 24-й неделе, после чего пациенты с признаками активности переходили на 12-недельный режим дозирования. Первичной конечной точкой было изменение коррегированной остроты зрения от исходного уровня на 40-й неделе.

На 24-й неделе 65% (36 из 55) пациентов, получавших Фарицимаб, не имели признаков активности заболевания. В группе Фарицимаба с 16-недельным режимом 61% (19 из 31) пациентов оставались без признаков активности заболевания и продолжили лечение с данным интервалом. В группе Фарицимаба с 12-недельным режимом 71% (17 из 24) пациентов также не имели признаков активности. На 40-й неделе среднее изменение остроты зрения составило:

- +11,4 буквы (80% ДИ: 7,8–15,0) в группе Ранибизумаба;
- +9,3 буквы (80% ДИ: 6,4–12,3) в группе Фарицимаба (12-недельный режим);
- +12,5 букв (80% ДИ: 9,9–15,1) в группе Фарицимаба (16-недельный режим).

Количество инъекций за 52 недели составило: 12,9 ($\pm 0,25$) инъекций в группе Ранибизумаба, 6,7 ($\pm 0,91$) инъекций в группе Фарицимаба (12-недельный режим), 6,2 ($\pm 0,93$) инъекций в группе Фарицимаба (16-недельный режим).

В данном исследовании также оценивались анатомические исходы лечения неоваскулярной ВМД. Центральная толщина сетчатки при исходном уровне составила 443,1 мкм в группе Ранибизумаба, 417,9 мкм в группе Фарицимаба с интервалом 12 недель и 382,2 мкм в группе Фарицимаба с интервалом 16 недель. К 52-й неделе терапии наблюдалось статистически значимое снижение центральной толщины сетчатки во всех группах, различия между схемами лечения были минимальными. Аналогично, анализ площади поражения и площади активной неоваскуляризации, выполненный с использованием флуоресцентной ангиографии, показал, что исходная площадь поражения составляла 7,3 мм² в группе Ранибизумаба, 7,1 мм² в группе Фарицимаба (12 недель) и 5,9 мм² в группе Фарицимаба (16 недель), а площадь активной неоваскуляризации – 7,6 мм², 7,1 мм² и 6,1 мм²,

соответственно. К 40-й и 52-й неделе терапии отмечено снижение площади поражения и площади активной неоваскуляризации во всех исследуемых группах. В группе пациентов, получавших Ранибизумаб (0,5 мг каждые 4 недели), среднее уменьшение площади поражения составило 4,6 мм² к 40-й неделе и 4,5 мм² к 52-й неделе, тогда как в группе Фарицимаба (6,0 мг каждые 12 недель) соответствующие показатели достигли 4,7 мм² и 5,4 мм², а в группе Фарицимаба (6,0 мг каждые 16 недель) – 3,9 мм² и 4,2 мм². Аналогичная динамика отмечена в отношении площади активной неоваскуляризации: уменьшение составило 5,3 мм² к 40-й и 52-й неделям в группе Ранибизумаба, 5,0 мм² и 5,6 мм² – в группе Фарицимаба (12-недельный режим) и 4,3 мм² и 4,6 мм² – в группе Фарицимаба (16-недельный режим). Наиболее выраженное уменьшение площади поражения и площади активной неоваскуляризации зарегистрировано при применении Фарицимаба с интервалом введения 12 недель, что подтверждает его эффективность и возможность продления режима дозирования без потери терапевтического эффекта.

По результатам данного исследования, можно заключить, что Фарицимаб при применении в режимах дозирования каждые 12 и 16 недель демонстрирует поддержание достигнутых улучшений BCVA и анатомических показателей, сопоставимых с ежемесячным введением Ранибизумаба. Расширение интервала дозирования позволяет значительно снизить частоту инъекций без ухудшения клинических результатов, что снижает нагрузку на пациента и систему здравоохранения.

В исследовании Heier J.S. и соавт. также проводилась оценка эффективности, стабильности и безопасности Фарицимаба с интервалом до 16 недель по сравнению с Афлиберцептом при лечении неоваскулярной ВМД [12]. TENAYA и LUCERNE – два международных, рандомизированных исследования III фазы, проведенные в 271 центре. В исследования были включены пациенты с неоваскулярной ВМД в возрасте 50 лет и старше, которые ранее не получали лечения. Участники были случайным образом распределены (1:1) на две группы: введение Фарицимаба 6,0 мг с возможностью увеличения интервала до 16 недель на основании оценки активности заболевания на 20-й и 24-й неделях или введение Афлиберцепта 2,0 мг каждые 8 недель. Первичной конечной точкой было среднее изменение коррегированной остроты зрения относительно исходного уровня, усредненное за 40-ю, 44-ю и 48-ю недели (заранее установленный порог не меньшей эффективности: 4 буквы). Анализ безопасности включал всех пациентов, получивших как минимум одну дозу исследуемого препарата.

Общее количество участников составило 1329 пациентов: в TENAYA 334 пациента получали Фарицимаб, 337 – Афлиберцепт; в LUCERNE – 331 и 327 соответственно. Среднее изменение коррегированной остроты зрения в группе Фарицимаба по сравнению с Афлиберцептом было статистически не хуже в обоих исследованиях: в

TENAYA – 5,8 букв (95% ДИ 4,6-7,1) против 5,1 букв (95% ДИ 3,9-6,4), разница составила 0,7 букв (95% ДИ -1,1-2,5); в LUCERNE – 6,6 букв (95% ДИ 5,3-7,8) в обеих группах, разница 0,0 букв (95% ДИ -1,7-1,8). Частота офтальмологических побочных эффектов была сопоставима между группами: в TENAYA – 36,3% (n = 121) в группе Фарицимаба и 38,1% (n = 128) в группе Афлиберцепта, в LUCERNE – 40,2% (n = 133) и 36,2% (n = 118), соответственно.

Авторами работы было определено, что Фарицимаб, вводимый с интервалом до 16 недель, демонстрирует устойчивые функциональные и анатомические исходы, сопоставимые с Афлиберцептом, вводимым каждые 8 недель. Полученные данные подтверждают возможность значительного увеличения интервала между инъекциями без потери терапевтической эффективности.

Долгосрочные результаты терапии

Эффективность anti-VEGF терапии при неоваскулярной ВМД оценивается не только по краткосрочному улучшению зрительных функций, но и по влиянию на долгосрочное состояние сетчатки [13]. Одним из аспектов является риск развития атрофии сетчатки, фиброзных изменений и необходимость комбинированной терапии в целях предотвращения прогрессирования заболевания.

Согласно исследованию Lee A. и соавт. в котором проведен ретроспективный анализ долгосрочных визуальных и анатомических исходов терапии anti-VEGF-препаратами при лечении неоваскулярной ВМД с использованием режима T&E, можно сделать вывод о том, что данный подход обеспечивает поддержание или улучшение остроты зрения [14]. В данном исследовании у 74% пациентов в течение семилетнего периода наблюдения. В ходе исследования, включавшего 224 глаза 202 пациентов, получавших терапию Бевацизумабом, Ранибизумабом или Афлиберцептом, среднее количество инъекций за период наблюдения составило $20,2 \pm 14,7$. В первый год выполнялось в среднем 8,4 инъекции, а к седьмому году – 5,5 инъекций у продолжающих лечение пациентов. Острота зрения по шкале logMAR (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution – логарифм минимального угла разрешения) улучшилась с 0,70 на исходном уровне до 0,67 к последнему визиту, 45,1% пациентов достигли показателя 20/50 или лучше, тогда как у 27,1% он составил 20/200 или хуже. Анализ оптической когерентной томографии выявил значительное уменьшение частоты случаев наличия субретинальной жидкости (с 70,1% до 15,6%) и интравитреальной жидкости (с 47,3% до 18,8%). Не было выявлено значимой разницы в количестве инъекций или конечных показателях остроты зрения между различными anti-VEGF-препаратами.

В исследовании Bhandari S. и соавт. была проведен сравнительный анализ трехлетних результатов лечения неоваскулярной ВМД с использованием Ранибизумаба и Афлиберцепта в условиях рутинной клинической практики [15]. Был осуществлен ретроспективный анализ

данных из проспективного регистра «Fight Retinal Blindness!» (Поборемся с ретиальной слепотой!), включающий пациентов с неоваскулярной ВМД, получавших терапию Ранибизумабом или Афлиберцептом в период с 1 декабря 2013 г. по 31 декабря 2015 г. Анализировались глаза пациентов, ранее не получавших anti-VEGF-терапию, с последующим наблюдением в течение трех лет.

Исследование включало 965 глаз 897 пациентов, из которых 499 глаз (469 пациентов) получали Ранибизумаб, а 466 глаз (432 пациента) – Афлиберцепт. Средняя исходная острота зрения и тип хориоидальной неоваскуляризации в обеих группах были сопоставимы. Через 3 года средний прирост остроты зрения составил +1,5 буквы (95% доверительный интервал (ДИ): 0 - 3,1) в группе Ранибизумаба и +1,6 буквы (95% ДИ: -0,2 - 3,3; $p = 0,97$) в группе Афлиберцепта. После статистической корректировки разница между группами не была значимой: +0,3 буквы (95% ДИ: -1,5 - 2,0) для Ранибизумаба против +1,0 буквы (95% ДИ: -0,7 - 2,8; $p = 0,66$) для Афлиберцепта. Среднее количество инъекций за 3 года составила 18 в обеих группах, а среднее количество визитов – 21 на пациента.

Частота эпизодов активной хориоидальной неоваскуляризации за 3 года составила 43% в группе Ранибизумаба и 51% в группе Афлиберцепта ($p = 0,9$), что свидетельствует о схожем контроле заболевания. Смена терапии: переход с Ранибизумаба на Афлиберцепт был значимо чаще ($p < 0,001$), чем наоборот. Переход пациентов с одного препарата на другой, вероятно, был обусловлен недостаточным клиническим ответом на терапию, различиями в режиме введения и удобстве применения, индивидуальной переносимостью, предпочтениями врача и пациента, а также доступностью лекарственных средств. Более частый переход с Ранибизумаба на Афлиберцепт может свидетельствовать о предпочтении последнего из-за его пролонгированного действия и возможности снижения частоты инъекций. Доля пациентов, завершивших 3-летнее лечение, была сопоставимой между группами ($p = 0,21$).

Анализ трехлетних клинических данных показал, что Ранибизумаб и Афлиберцепт не имели значимых различий по эффективности в улучшении остроты зрения и частоте инъекций. Оба препарата обеспечивали сходную стабилизацию хориоидальной неоваскуляризации, но пациенты чаще переходили с Ранибизумаба на Афлиберцепт, что может свидетельствовать о различиях в восприятии эффективности лечения или переносимости терапии.

Anti-VEGF терапия, несмотря на доказанную эффективность, ассоциирована с рядом нежелательных явлений, среди которых внутриглазные воспаления, повышение внутриглазного давления и потенциальные системные эффекты (повышение артериального давления, сердечно-сосудистые события, аллергические реакции, кровотечения) [16].

Целью исследования Motevasseli T. и соавт. являлась оценка зарегистрированных побочных эффектов Бролу-

цизумаба [17]. Был проведен систематический анализ публикаций в базах данных PubMed и Scopus с включением всех типов статей, описывающих нежелательные явления, связанных с данным препаратом. По состоянию на 1 апреля 2020 г. зарегистрировано 26 случаев васкулита сетчатки у 25 пациентов после введения Бролуцизумаба. Согласно отчету FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), риск развития внутриглазного воспаления составляет 4%, а частота окклюзии артерий сетчатки – 1%. В пост-хок анализе клинических исследований HAWK и HARRIER (n = 1817) частота внутриглазного воспаления составила 4,6%, васкулита сетчатки, связанного с внутриглазным воспалением – 3,6%, окклюзии сосудов сетчатки – 2,1%. Клинические проявления включали снижение остроты зрения, витрит, артериит, капиллярную неперфузию, отек зрительного нерва, что подтверждено данными флуоресцентной ангиографии. Применение кортикостероидов способствовало уменьшению воспаления, однако не всегда приводило к восстановлению зрительных функций. В исследованиях HAWK и HARRIER артериальная тромбоэмболия отмечена у 1,1-1,6% пациентов, и во всех случаях окклюзии сосудов сетчатки у пациентов выявлены сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Другие зарегистрированные осложнения включали гипемию, повышение внутриглазного давления, катаракту, заднекапсульную опацификацию, сухость глаз и макулярный фиброз. Несмотря на демонстрацию эффективности в уменьшении экссудации и возможности увеличения интервала между инъекциями, Бролуцизумаб характеризуется повышенной частотой васкулита сетчатки и сосудистых окклюзий по сравнению с другими anti-VEGF препаратами. Следовательно, требуется осторожность при его назначении, особенно у пациентов с предшествующим лечением другими ингибиторами VEGF и сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также дальнейшее изучение механизмов иммунного ответа, предположительно обусловленного гиперчувствительностью III типа.

Обсуждение

Анти-VEGF-терапия играет ведущую роль в лечении неоваскулярной ВМД, демонстрируя высокую эффективность в подавлении патологической ангиогенезной активности и стабилизации зрительных функций. Однако, несмотря на значительные достижения, ряд аспектов данной терапии продолжает вызывать дискуссии, включая долгосрочную эффективность, оптимальные схемы введения и профиль безопасности препаратов.

Основной задачей анти-VEGF-терапии является не только кратковременное улучшение остроты зрения, но и поддержание полученного эффекта при снижении частоты инъекций. В данном контексте расширение интервалов введения препаратов без ухудшения функциональных и анатомических исходов приобретает особую значимость. Подходы PRN и T&E позволяют адаптиро-

вать лечение в зависимости от активности заболевания, снижая количество инъекций и посещений врача. Данные литературы подтверждают, что режим T&E может быть наиболее сбалансированным, поскольку он сочетает в себе высокую клиническую эффективность и удобство для пациентов.

Выбор препарата является одним из факторов, определяющих тактику ведения пациентов. Несмотря на то, что все anti-VEGF агенты блокируют сосудистый эндотелиальный фактор роста, они различаются по молекулярному механизму действия, фармакокинетическим характеристикам и продолжительности эффекта. Более новые препараты, такие как Фарицимаб, показывают возможность увеличения интервалов между инъекциями, что потенциально снижает инъекционное бремя. Однако необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие долгосрочную стабильность таких схем лечения.

Безопасность анти-VEGF терапии остается предметом активных обсуждений. Описанные в литературе случаи васкулита сетчатки и внутриглазного воспаления у пациентов, получавших Бролуцизумаб, подчеркивают необходимость тщательной оценки рисков при выборе препарата. В целом, частота серьезных офтальмологических осложнений остается низкой, но требует строгого мониторинга, особенно у пациентов с предшествующим лечением другими anti-VEGF агентами и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Анти-VEGF терапия обеспечивает стабилизацию или улучшение зрительных функций у большинства пациентов. Однако выбор схемы введения и конкретного препарата должен учитывать индивидуальные особенности пациента, активность заболевания и возможные риски. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию длительности терапии, снижение побочных эффектов и поиск новых терапевтических стратегий, позволяющих достичь максимальной эффективности при минимизации инъекционной нагрузки.

Выводы

Анти-VEGF-терапия является основным методом лечения неоваскулярной ВМД, направленным на стабилизацию патологического процесса и сохранение зрительных функций. Современные препараты демонстрируют высокую эффективность, однако различаются по фармакологическим характеристикам и профилю безопасности, что определяет необходимость индивидуального подхода к выбору терапии. Оптимизация схем введения позволяет снизить инъекционное бремя и повысить удобство лечения для пациентов, сохраняя его клиническую значимость. Вопросы долгосрочной безопасности и эффективности продолжают оставаться предметом исследований, направленных на улучшение стратегий ведения пациентов. Дальнейшие разработки в области анти-VEGF-терапии могут способствовать повышению ее доступности и снижению рисков, что открывает перспективы для усовершенствования существующих подходов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивахненко О.И., Нероев В.В., Зайцева О.В. Возрастная макулярная дегенерация и диабетическое поражение глаз. Социально-экономические аспекты заболеваемости // Вестник офтальмологии. – 2021. – Т.137. – №1. – С.123-129. [Ivakhnenko OI, Nerov VV, Zaitseva OV. Age-related macular degeneration and diabetic eye disease. Socio-economic aspects of morbidity. Bulletin of Ophthalmology. 2021; 137(1): 123-129. (In Russ.)]
- Слепота и нарушения зрения / Всемирная организация здравоохранения. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>. Ссылка активна на 07.03.2025. [Blindness and visual impairment. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>. Accessed 07.03.2025. (In Russ.)]
- Якупова Э.М. Совершенствование организации оказания медицинской помощи лицам с возраст-ассоциированным заболеванием сетчатки на уровне субъекта Российской Федерации: Дис. ... канд. Мед. наук. 2023. [Yakupova E.M. Improving the organization of medical care for people with age-associated retinal disease at the level of a constituent entity of the Russian Federation. [dissertation]. 2023. (In Russ.)]
- Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н. и др. Опыт нутрицевтического воздействия при «сухой» форме возрастной макулярной дегенерации // Офтальмология. – 2020. – Т.17. – №4. – С.804-810. [Yanchenko SV, Malyshev AV, Sakhnov SN, et al. Our Experience of Nutraceutical Effects in Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology in Russia. 2020; 17(4): 804-810. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2020-4-804-810.
- Файзрахманов Р.Р. Анти-VEGF терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований к реальной клинической практике // Российский офтальмологический журнал. – 2019. – Т.12. – №2. – С.97-105. [Fayzrakhmanov RR. Anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to routine clinical practice. Russian Ophthalmological Journal. 2019; 12(2): 97-105. (In Russ.)] doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105.
- Pugazhendhi A, Hubbell M, Jairam P, Ambati B. Neovascular Macular Degeneration: A Review of Etiology, Risk Factors, and Recent Advances in Research and Therapy. Int J Mol Sci. 2021; 22(3): 1170. doi: 10.3390/ijms22031170.
- Ricci F, Bandello F, Navarra P, et al. Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Therapeutic Management and New-Upcoming Approaches. Int J Mol Sci. 2020; 21(21): 8242. doi: 10.3390/ijms21218242.
- Cheng S, Zhang S, Huang M, et al. Treatment of neovascular age-related macular degeneration with anti-vascular endothelial growth factor drugs: progress from mechanisms to clinical applications. Frontiers in Medicine. 2024; 11. doi: 10.3389/fmed.2024.1411278.
- Chaikitmongkol V, Sagong M, Lai TYY, et al. Treat-and-Extend Regimens for the Management of Neovascular Age-related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Consensus and Recommendations From the Asia-Pacific Vitreo-retina Society. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2021; 10(6): 507-518. doi: 10.1097/APO.0000000000000445.
- Kanadani T, Rabelo N, Takahashi D, et al. Comparison of antiangiogenic agents (ranibizumab, aflibercept, bevacizumab and ziv-aflibercept) in the therapeutic response to the exudative form of age-related macular degeneration according to the treat-and-extend protocol: true head-to-head study. International Journal of Retina and Vitreous. 2024; 10(13).
- Khanani AM, Patel SS, Ferrone PJ, et al. Efficacy of every four monthly and quarterly dosing of faricimab vs ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: The Stairway Phase 2 randomized clinical trial. JAMA Ophthalmology. 2020; 138(9): 964-972.
- Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. The Lancet. 2022; 399(10326): 729-740.
- Галимова А.Б., Галимова В.У. Отдаленные результаты анти-VEGF терапии при макулярном отеке, вызванном окклюзией центральной вены сетчатки // Российский офтальмологический журнал. – 2023. – Т.16. – №4. – С.11-17. [Galimova AB, Galimova VU. Long-term results of anti-VEGF therapy in macular edema caused by central retinal vein occlusion. Russian Ophthalmological Journal. 2023; 16(4): 11-17. (In Russ.)] doi: 10.21516/2072-0076-2023-16-4-11-17.
- Lee A, Garg PG, Lyon AT, et al. Long-term Outcomes of Treat and Extend Regimen of Anti-vascular Endothelial Growth Factor in Neovascular Age-related Macular Degeneration. J Ophthalmic Vis Res. 2020; 15(3): 331-340. doi: 10.18502/jovr.v15i3.7452.
- Bhandari S, Nguyen V, Arnold J, et al. Treatment Outcomes of Ranibizumab versus Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from the Fight Retinal Blindness! Registry. Ophthalmology. 2020; 3: 369-376.
- Ng DSC, Ho M, Lu LPL, Lai TYY. Safety review of anti-VEGF therapy in patients with myopic choroidal neovascularization. Expert Opin Drug Saf. 2022; 21(1): 43-54. doi: 10.1080/14740338.2021.1952979.
- Motevasseli T, Mohammadi S, Abdi F, Freeman WR. Side Effects of Brocizumab. J Ophthalmic Vis Res. 2021; 16(4): 670-675. doi: 10.18502/jovr.v16i4.9757.