

Консенсус экспертов

## **Оптимизация помощи пациентам с нарушениями зрения вследствие диабетического отека макулы. Роль и место анти-VEGF-препарата афлиберсепт**

**Модератор** — Катц Тодд, офтальмолог, ретинальный хирург (Нью-Йорк, США)

### **Рабочая группа:**

**Витовская Оксана Петровна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения (МЗ) Украины по специальности «Офтальмология» (Киев, Украина)

**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, Украина)

**Маньковский Борис Никитич** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Эндокринология» (Киев, Украина)

**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, Украина)

**Пасечникова Наталья Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАМН Украины, директор ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины» (Одесса, Украина)

**Чиарделла Антонио** — профессор офтальмологии Медицинского центра университета Колорадо (Денвер, США), заведующий офтальмологическим отделением поликлиники Болонского университета (Италия)

7 ноября 2015 года в Киеве состоялись международный междисциплинарный симпозиум с участием офтальмологов и эндокринологов и международный междисциплинарный экспертный совет «Оптимизация помощи пациентам с нарушениями зрения вследствие диабетического отека макулы».

Последние данные Международной федерации диабета (International Diabetes Federation — IDF, 2015) указывают на то, что в мире примерно 415 млн человек, или 8,8% взрослого населения в возрасте от 20 до 79 лет, страдают сахарным диабетом (СД). Около 75% из них живут в странах с низким и средним уровнем доходов. Если эта тенденция сохранится, то к 2040 г. примерно 642 млн человек, или один из десяти взрослых, будет страдать СД. Наибольший прирост может наблюдаться в регионах, где преобладают страны с развивающейся экономикой.

При этом, в мире не менее 193 млн человек, или примерно половина всех людей с этим заболеванием (46,5%) не подозревают о том, что у них СД. В большинстве случаев это СД 2-го типа. Чем раньше заболевание будет выявлено и специалисты начнут лечение, тем выше вероятность предотвращения опасных для жизни осложнений СД и сокращения затрат на их лечение (International Diabetes Federation — IDF, 2015).

Диабетическая ретинопатия (ДР) — одно из основных микрососудистых осложнений СД. Заболевание имеет прогрессирующее течение, включая непролиферативную стадию, которая затем переходит в пролиферативную и пролиферативную стадии. На всех стадиях ДР может развиваться отек макулы. ДР и диабетический отек макулы, или диабетический макулярный отек (ДМО) — основные причины потери зрения у пациентов трудоспособного возраста в большинстве развитых стран мира (Ciulla T.A. et al., 2003).

Данные по распространенности ДМО варьируют. По некоторым оценкам ДМО регистрируется у ~7% пациентов с СД, а также у ~23% пациентов с ДР (Ding J., Wong T.Y., 2012; Yau J.W. et al., 2012). В связи с тем, что, предположительно, мировая распространенность СД значительно увеличится, бремя ДМО будет расти пропорционально.

Потеря зрения из-за ДР/ДМО может оказывать значительное влияние на качество жизни и способность осуществлять повседневную деятельность и, что важно, угрожает способности пациентов выполнять необходимые процедуры, требуемые для лечения СД. Согласно ряду исследований, потеря зрения — основная причина беспокойства пациентов с СД (Cooper K.S. et al., 2004; Luckie R. et al.; DARTS/MEMO Collaboration, 2007).

Основной механизм потери зрения у пациентов с СД — развитие ДМО с вовлечением центральной области макулы или клинически значимого макулярного отека. Риск потери зрения повышается с повышением степени тяжести ДР, в том числе за счет повышения частоты возникновения ДМО. При отсутствии лечения примерно у 1/3 пациентов с клинически значимым макулярным отеком отмечается значительная потеря центрального зрения в течение 3-х лет (Davidson J.A. et al., 2007).

Во многих системах здравоохранения развитых стран учреждены подходы, гарантирующие регулярный скрининг ДР, включающий ежегодный осмотр сетчатки и/или съемку глазного дна. Результаты подобного скрининга могут послужить толчком к направлению на специализированное лечение с различной степенью срочности.

Контроль гликемии, дислипидемии и артериальной гипертензии составляет основную часть стратегии лечения СД, необходимую для предотвращения развития и прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений. Надлежащий контроль СД может уменьшить риск развития или замедлить прогрессирование осложнений. Тем не менее, даже у пациентов с СД, строго контролируемых свое заболевание, часто развиваются офтальмологические осложнения, такие как ДР и ДМО.

С 1980-х годов основным видом лечения при ДР и ДМО являлась лазерная фотокоагуляция (фокальная, по типу решетки, панретинальная).

В настоящее время для непролиферативной ДР легкой или средней степени тяжести без клинически значимого макулярного отека обычно рекомендуется текущий контроль, лечение не требуется. При пролиферативной ДР показано активное лазерное лечение для предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания. Применение панретинальной лазерной фотокоагуляции рекомендуется как можно быстрее после обнаружения пролиферативной ретинопатии с целью предотвращения потери зрения и потребности в витректомии (American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel, 2014; International Council of Ophthalmology, 2014).

При ДМО лазерная фотокоагуляция может быть эффективна в отношении предотвращения дальнейшего снижения зрения, тем не менее этот метод не улучшает остроту зрения, а также не лишен серьезных побочных эффектов, таких как ожог в области центральной ямки, выпадение полей зрения, фиброз сетчатки, лазерные рубцы (Ford J.A. et al., 2013).

Применение интравитреальных (введение в стекловидное тело глаза) кортикостероидов рассматривалось в качестве альтернативы лазерной фотокоагуляции, но неоднозначные результаты рандомизированных контролируемых исследований и значительное увеличение нежелательных реакций, таких как катаракта и повышение внутриглазного давления, ограничивают использование этого вида лечения (Grover D. et al., 2008; Ford J.A. et al., 2013).

Нереализованная потребность в терапевтическом подходе, который позволял бы не только стабилизировать, но и улучшать зрение у пациентов с сосудистой патологией сетчатки, в том числе и ДМО, явилась причиной разработки и внедрения в клиническую практику с 2000-х годов интравитреальных инъекций ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (Vascular Endothelial Growth Factor — VEGF), или анти-VEGF-препаратов.

В руководстве Королевского общества офтальмологов по ДР (Великобритания) интравитреальная анти-VEGF-терапия рассматривается в качестве нового золотого стандарта лечения при ДМО с вовлечением центральной области макулы и сопутствующим снижением зрения (The Royal College of Ophthalmologists, 2012).

Согласно современным актуальным доказательным клиническим руководствам по ведению пациентов с ДР/ДМО, в настоящее время считается целесообразным классифицировать ДМО в зависимости от вовлечения центральной области макулы (поскольку в случае такого вовлечения риск снижения зрения и необходимость в проведении лечения повышаются); монотерапия анти-VEGF-препаратами рассматривается в качестве первого выбора при снижении зрения в результате отека с вовлечением центральной макулярной области (Bandello F. et al., 2012; The Royal College of Ophthalmologists, 2012; American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel, 2014; International Council of Ophthalmology, 2014) (см. схему 1).



**Схема 1.** Текущие рекомендации по лечению ДМО (Bandello F. et al., 2012; Mitchell P. et al., 2014) ETDRS — Early Treatment Diabetic Retinopathy Study — исследование раннего лечения диабетической ретинопатии, положившее начало применению лазерной фотокоагуляции в лечении ДМО/ДР (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, 1985; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991).

По результатам опроса, проведенного Американским обществом ретинологов в 2013 г. (American Society of Retina Specialists Preference and Trends (PAT) Survey 2013), 90% ретинологов в США используют анти-VEGF-препараты в качестве начальной терапии при снижении зрения вследствие ДМО с вовлечением центральной области макулы (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells J.A. et al., 2015).

Согласно унифицированной анатомо-терапевтической и химической классификации лекарственных средств, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, — классификационной системе АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) — анти-VEGF-препараты для интравитреальных инъекций относятся к группе S01L A — Антинеоваскуляризирующие средства (S01L — Средства, применяемые при сосудистых заболеваниях глаз; S01 — Средства, применяемые в офтальмологии; S — Средства, действующие на органы чувств).

Раствор афлиберсепта для интравитреальных инъекций (препарат АЙЛИЯ®, EYLEA®) — современный анти-VEGF-препарат, применяемый в мировой офтальмологической практике с 2011 года. Это рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов 1-го и 2-го рецепторов к VEGF человека, сращенных с Fc-участком человеческого IgG1. В отличие от своих предшественников афлиберсепт действует как растворимый рецептор-ловушка (VEGF Trap), который связывает все изоформы VEGF-A, а также VEGF-B и плацентарный фактор роста (Placental Growth Factor — PlGF), причем со значительно большим сродством, чем при их связывании с природными рецепторами. Таким образом происходит конкурентное ингибирование связывания с естественными VEGF-рецепторами и блокируется их активация в организме человека (Paradopoulos N. et al., 2012).

Установлено, что афлиберсепт способен подавлять активность VEGF в пробах водянистой влаги передней камеры глаза у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией в среднем на протяжении  $71 \pm 18$  дней (Fauser S. et al., 2014), тогда как его предшественник — анти-VEGF-препарат ранибизумаб — на протяжении  $36,4 \pm 6,7$  дней (Muether P.S. et al., 2013).

Научная программа изучения афлиберсепта при ДМО включает клинические исследования DA VINCI (II фаза), VIVID и VISTA (III фаза), VIVIDEast (III фаза) и VIVIDJapan (открытое несравнительное исследование).

В ключевых крупномасштабных рандомизированных клинических испытаниях III фазы VIVID (страны Европы — Австрия, Чехия, Дания, Франция, Германия, Венгрия, Италия, Польша и Испания, а также Австралия и Япония) и VISTA (США) установлена высокая эффективность применения афлиберсепта, которая выражалась в улучшении оценок остроты зрения (Best-Corrected Visual Acuity (BCVA) — острота зрения с максимально возможной коррекцией по таблице ETDRS) и анатомических исходов (толщина центрального отдела сетчатки (Central Subfield Thickness — CST) по данным оптической когерентной томографии (ОКТ)) на протяжении 52 недель лечения (1-й год исследований) при применении препарата в режиме 1 раз в 2 мес (8 нед) после 5 начальных ежемесячных (1 раз в 4 нед) инъекций (Korobelnik J.F. et al., 2014).

При этом, улучшение зрения в среднем на 1 строку (5 букв) наблюдали уже после 1-й инъекции, на 2 строки — после 6-ти инъекций, на  $\geq 3$  строки ( $\geq 15$  букв) — у 1/3 пациентов через 52 недели лечения.

Также, при лечении афлиберсептом примерно у 1/3 пациентов регистрировали улучшение на  $\geq 2$  шага по шкале оценки тяжести диабетической ретинопатии (Diabetic Retinopathy Severity Scale — DRSS) на 52-й неделе.

По результатам обоих исследований, эффекты интравитреальных инъекций афлиберсепта, достигнутые в отношении остроты зрения и анатомических показателей на 52-й неделе лечения, сохранялись до 100-й недели исследования (Brown D.M. et al., 2015).

Клинические испытания афлиберсепта при ДМО продемонстрировали возможность эффективного применения препарата каждые 8 недель после 5 начальных ежемесячных инъекций (Korobelnik J.F. et al., 2014; Brown D.M. et al., 2015).

В независимом первом прямом сравнительном исследовании «Protocol T», проведенном в США Сетью центров клинических исследований диабетической ретинопатии (The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network — DRCR.net) установлена наибольшая эффективность афлиберсепта по сравнению с другими анти-VEGF-препаратами в отношении улучшения остроты зрения и анатомических показателей (толщины сетчатки) в подгруппе пациентов с ДМО и более низкой исходной остротой зрения ( $< 20/40$ ) (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells J.A. et al., 2015).

В настоящее время в Украине раствор афлиберсепта для интравитреальных инъекций (препарат АЙЛІЯ®) показан взрослым пациентам для лечения:

- неоваскулярной (влажной) возрастной макулодистрофии (с 09.11.2012 г.);
- нарушений зрения из-за отека макулы, который развился вследствие тромбоза вен сетчатки (тромбоза ветви центральной вены сетчатки (с 14.12.2015 г.) или тромбоза центральной вены сетчатки (с 23.09.2013 г.);
- нарушений зрения вследствие диабетического отека макулы (с 02.04.2015 г.).

Препарат АЙЛІЯ® включен в Государственный формуляр лекарственных средств Украины (восьмой выпуск, 2016 г.).

На заседании экспертов был достигнут междисциплинарный консенсус относительно оптимизации помощи пациентам с нарушениями зрения вследствие ДМО в Украине, а также роли и места анти-VEGF-препарата афлиберсепт при лечении этой категории пациентов.

1. СД — серьезная и постоянно ухудшающаяся проблема для Украины.
2. ДР и ДМО — серьезные проявления СД, которые могут приводить к потере зрения.
3. С ростом распространенности СД во всем мире ожидается пропорциональное увеличение бремени ДР/ДМО.
4. ДР является одной из основных причин значительной потери зрения и инвалидизации лиц трудоспособного возраста в Украине.
5. Отмечается неуклонный рост распространенности и заболеваемости ДР в Украине в течение последних лет.
6. Показатели распространенности и заболеваемости ДР в Украине требуют глубокого изучения.
7. Эффективность лечения ДР в первую очередь зависит от ее своевременного выявления.
8. Пациент должен быть осмотрен офтальмологом сразу же (или как можно раньше) после установления диагноза «сахарный диабет».
9. Скрининг ДР в соответствии с национальными клиническими руководствами по ведению пациентов с СД абсолютно необходим у всех пациентов с СД — его проведение должно всемерно поощряться и поддерживаться (Таблица 1).

Таблица 1. Частота осмотров офтальмологом в зависимости от стадии ДР \*

Стадия ДР	Частота осмотров
ДР отсутствует	1 раз в год
Непролиферативная ДР без макулопатии	2 раза в год
Непролиферативная ДР с макулопатией	3 раза в год
Препролиферативная ДР	3-4 раза в год
Прролиферативная ДР	4 раза в год
ДР любой стадии во время беременности	1 раз в 3 месяца

10. При неожиданном снижении остроты зрения или появлении у больных СД каких-либо жалоб со стороны органа зрения обследование должно быть проведено немедленно, вне зависимости от сроков очередного визита к офтальмологу.
11. Будучи эффективной в отношении предотвращения дальнейшего снижения зрения и обладая таким образом преимуществом по сравнению с естественным течением заболевания, лазерная фотокоагуляция (фокальная или по типу решетки) в течение длительного времени являлась доминирующим методом лечения при ДМО.
12. В мире парадигма лечения пациентов со снижением зрения вследствие ДМО кардинально меняется в сторону применения анти-VEGF-препаратов для интравитреальных инъекций (анти-VEGF-терапия).
13. В клинических испытаниях установлена высокая эффективность анти-VEGF-препаратов в отношении зрительных исходов лечения у пациентов с ДМО.
14. В клинических испытаниях III фазы VIVID и VISTA установлена высокая эффективность афлиберсепта у пациентов с ДМО, которая заключалась в значительном улучшении как остроты зрения, так и анатомических показателей.
15. Согласно результатам независимого прямого сравнительного исследования «Protocol T» DRCR.net, афлиберсепт является одним из наиболее эффективных препаратов из группы ингибиторов VEGF.
16. Несвоевременное лечение ДМО может привести к безвозвратной потере предметного зрения.
17. За рубежом сформировались три терапевтические стратегии применения афлиберсепта в зависимости от тяжести ДМО и степени снижения остроты зрения:
  - по инструкции: 5 загрузочных доз (ежемесячных инъекций), в дальнейшем — 1 инъекция 1 раз в 2 мес на протяжении 1-го года, в течение 2-го года — в режиме «по необходимости» (pro re nata — PRN);
  - 3 загрузочные дозы, в дальнейшем — PRN;
  - PRN с самого начала («Protocol T»).
18. Опыт лечения пациентов с ДМО в Украине свидетельствует о том, что анти-VEGF-препараты эффективны при этой патологии и обладают благоприятным профилем безопасности.
19. В Украине для анти-VEGF-терапии обосновано применение схемы PRN без загрузочного периода.
20. Перед началом лечения пациентов с ДМО целесообразно проведение флюоресцентной ангиографии и ОКТ.
21. Существующие в Украине протоколы диагностики, лечения и наблюдения больных с ДР/ДМО требуют обновления с учетом новых данных о диагностической ценности ОКТ и лечебной эффективности анти-VEGF-препаратов для интравитреальных инъекций.
22. Необходимо инициировать создание междисциплинарной рабочей группы с целью проведения подготовки современных унифицированных клинических протоколов «Диабетическая ретинопатия» (код МКБ-10 — H36.0\*) с учетом новых подходов к диагностике и лечению на основе доказательной медицины.

\* Цукровий діабет 2 типу. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах. Рекомендовано: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21 грудня 2012 року № 1118. Цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Затверджено: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29 грудня 2014 № 1021.

23. Следует всемерно поощрять совместную образовательную работу в отношении эндокринологов и офтальмологов.
24. Сотрудничество эндокринологов и офтальмологов — краеугольный камень ранней диагностики и успешного лечения ДР/ДМО, а также профилактики слепоты.

### Литература

1. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel (2014) Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology. Available at: <http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp--2014>. Accessed February 7, 2015.
2. Bandello F., Cunha-Vaz J., Chong N.V. et al. (2012) New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye (Lond.)*, 26(4): 485–493.
3. Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V. et al. (2015) Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*, 122(10): 2044–2052.
4. Ciulla T.A., Amador A.G., Zinman B. (2003) Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*, 26(9): 2653–2664.
5. Coyne K.S., Margolis M.K., Kennedy-Martin T. et al. (2004) The impact of diabetic retinopathy: perspectives from patient focus groups. *Fam. Pract.*, 21(4): 447–453.
6. Davidson J.A., Ciulla T.A., McGill J.B. et al. (2007) How the diabetic eye loses vision. *Endocrine*, 32(1): 107–116.
7. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R. et al. (2015) Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N. Engl. J. Med.*, 372(13): 1193–1203.
8. Ding J., Wong T.Y. (2012) Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr. Diab. Rep.*, 12(4): 346–354.
9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group (1985) Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch. Ophthalmol.*, 103(12): 1796–1806.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (1991) Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology*, 98(5 Suppl.): 766–785.
11. 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): 532–536.
12. Ford J.A., Lois N., Royale P. et al. (2013) Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 3(3): e002269.
13. Grover D., Li T.J., Chong C.C. (2008) Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.*, 1: CD005656.
14. International Council of Ophthalmology (2014) ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. Available at: [http://www.icoph.org/enhancing\\_eyecare/international\\_clinical\\_guidelines.html](http://www.icoph.org/enhancing_eyecare/international_clinical_guidelines.html). Accessed February 7, 2015.
15. International Diabetes Federation — IDF (2015) IDF Diabetes Atlas, 7 ed. Brussels, Belgium, 144 p.
16. Korobelnik J.F., Do D.V., Schmidt-Erfurth U. et al. (2014) Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 121(11): 2247–2254.
17. Luckie R., Leese G., McAlpine R. et al.; DARTS/MEMO Collaboration (2007) Fear of visual loss in patients with diabetes: results of the prevalence of diabetic eye disease in Tayside, Scotland (P-DETS) study. *Diabet. Med.*, 24(10): 1086–1092.
18. Mitchell P., Wong T.Y.; Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group (2014) Management paradigms for diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.*, 157(3): 505–513.
19. Muether P.S., Hermann M.M., Dröge K. et al. (2013) Long-term stability of vascular endothelial growth factor suppression time under ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.*, 156(5): 989–993.
20. 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.
21. The Royal College of Ophthalmologists (2012) Diabetic Retinopathy Guidelines. Available at: <https://www.rcophth.ac.uk/standards-publications-research/clinical-guidelines>. Accessed February 7, 2015.
22. Yau J.W., Rogers S.L., Kawasaki R. et al.; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group (2012) Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 35(3): 556–564.