

15. **Alderson N. L.** The age inhibitor pyridoxamine inhibits lipemia and development of renal and vascular disease in Zucker obese rats / N. L. Alderson, M. E. Chachich, N. N. Youssef // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 63. — P. 2123–2133.
16. **Bakr D. J.** The experimental type 2 diabetes therapy glycogen phosphorylase inhibition can impair aerobic muscle function during prolonged contraction / D. J. Bakr, P. L. Greenhaff, A. Macinnes // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55. — P. 1855–1861.
17. **Dagher Z.** Studies of rat and human retinas predict a role for the polyol pathway in human diabetic retinopathy / Z. Dagher, Y. S. Park, V. Asnaghi // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53. — P. 2404–2411.
18. **Engerman R. L.** Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control / R. L. Engerman, T. S. Kern // *Diabetes.* — 1987. — Vol. 36, № 7. — P. 808–812.
19. **Janghorbani M.** Incidence of and risk factors for proliferative retinopathy and its association with blindness among diabetes clinic attenders / M. Janghorbani, R. B. Jones, S. P. Allison // *Ophthalmic Epidemiol.* — 2000. — Dec., № 7 (4). — P. 225–241.
20. **Wilkinson-Berka J. L.** Update on the treatment of diabetic retinopathy / J. L. Wilkinson-Berka, A. G. Miller // *Scientific World J.* — 2008. — Vol. 8. — P. 98–120.

**Поступила 18.01.2013.**

**PREPARATIONS OF VITAMIN B<sub>6</sub> IN THE PROPHYLACTIC TREATMENT OF COMPLEX NON-PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY.**

Pavlyuchenko K. P., Bahteeva T. D., Mogilevskyy S. Y., Chuyko O. L.

The efficacy of vitamin B<sub>6</sub> — «Cardonat» and «Pyridoxine» for prevention of progression of diabetic retinopathy. The first group (control) observations were 66 patients with Type II diabetes, mild to moderate severity, receiving traditional treatment of diabetic retinopathy, the second group (basic) were 51 patients who for the prevention of diabetic retinopathy was used along with conventional treatment preparations of vitamin B<sub>6</sub>. Found that the use of vitamin B<sub>6</sub> after 1 year of observation in 96.08 % of cases thus avoiding moderate nonproliferative retinopathy and reduce the percentage of patients with decreased visual acuity.



УДК 617.736–002.16–053.9–085:65.225–036.8

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭКССУДАТИВНОЙ ФОРМОЙ ВОЗРАСТНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ МАКУЛЫ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОГЕНЕЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**А. Р. Король**, К. М. Н.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова  
НАМН Украины», г. Одесса, Украина

*Під спостереженням знаходилося 118 пацієнтів (130 очей) з субретинальною неоваскулярною мембраною при екссудативній формі вікової дегенерації макули (ВМД): 74 пацієнтам (84 ока) проводилось лікування ранибізумабом, 44 пацієнтам (46 очей) — пегаптонібом натрія.*

*В результаті дослідження було встановлено, що лікування пацієнтів з легким ступенем важкості екссудативної форми ВМД можливо як препаратом ранибізумаб, так і пегаптонібом, однак при наявності тяжкої екссудативної ВМД ефективним являється препарат ранибізумаб.*

**Ключевые слова:** возрастная дегенерация макулы, ранибизумаб, пегаптониб натрия.

**Ключові слова:** вікова дегенерація макули, ранибізумаб, пегаптоніб натрія.

**Введение.** В настоящее время основной терапевтической мишенью при патогенетическом лечении экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД) являются многочисленные изомеры фактора роста эндотелия сосудов, который усиленно синтезируется при ишемии сетчатки и стимулирует эндотелиальную пролиферацию кровеносных сосудов [5].

Для борьбы с субретинальной неоваскуляризацией были разработаны препараты, способные блокировать факторы роста эндотелия сосудов.

Пегаптониб стал первым препаратом этой группы, разрешенным для введения в полость стекловидного тела с целью борьбы с субретинальной неоваскуляризацией при ВМД. Он является олигонуклеотидом, который ведет себя как антитело и владеет высоким сродством к патологическому сосудистому фактору роста, предотвращая его захват специфическими рецепторами эндотелиальных клеток. Эффективность пегаптонива натрия

© А. Р. Король, 2013

была изучена при проведении клинического исследования VISION (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization) [7]. Препарат зарегистрирован для офтальмологической практики в Украине в 2009 г.

Ранибизумаб представляет собой фрагмент моноклонального антитела (Fab-фрагмент), который связывает и блокирует все изомеры VEGF-A [6,9]. Эффективность препарата доказана международными многоцентровыми исследованиями (MARINA, ANCHOR — более 1100 пациентов).

В результате двухгодичного исследования MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) установлено, что на протяжении двух лет у 90 % пациентов, которые получали лечение ранибизумабом, сохранилась или улучшилась острота зрения в сравнении с 53 % пациентов в группе плацебо [8]. Препарат зарегистрирован в Украине с 2009 г. как раствор для внутриглазного введения.

Однако на сегодняшний день не было проведено сравнительных исследований эффективности пегаптониба и ранибизумаба в одном протоколе и на одинаковой выборке пациентов с учетом тяжести экссудативной формы ВМД.

**Целью** данного исследования было провести сравнительный анализ эффективности лечения пациентов с различными степенями тяжести экссудативной формы ВМД препаратами ранибизумаб и пегаптониб.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находились 118 пациентов (130 глаз) с экссудативной формой ВМД и наличием субфовеальной неоваскулярной мембраны (СНМ): 74 пациентам (84 глаза) проводилось лечение ранибизумабом, 44 пациентам (46 глаз) — пегаптонибом натрия.

Пациенты наблюдались на протяжении года, оценка состояния проводилась до начала лечения, через 1, 3, 6 и 12 месяцев после начала лечения. Кроме базовых офтальмологических обследований, всем пациентам выполнялась ФАГ и ОКТ макулярной области, а также реоофтальмография — изучался коэффициент кровенаполнения (RQ) и эласто-тонические свойства сосудистой оболочки (alfa/T) (показатели РОГ в данной статье рассматриваться не будут).

При проведении ОКТ использовался протокол анализа Retinal Thickness и функции Caliper для измерения максимальной толщины СНМ (в случае наличия классического компонента) и суммарной толщины сетчатки в области фовеолы, которая включала в себя толщину от пигментного эпителия до внутренней пограничной мембраны, включая СНМ и отслойку нейроэпителия. Измерение максимальной толщины СНМ и суммарного отека сетчатки проводилось при каждом визите пациентов перед проведением лечебных процедур.

По флюоресцентным ангиограммам при помощи компьютерной программы MultiSpec рассчитывалась площадь зоны нарушения кровообращения в сосудистой оболочке (площадь зоны неперфузии), площадь СНМ (площадь гиперфлюоресценции) и общая площадь поражения макулярной области. Измерение проводилось в хориоидальной или

артериальной фазе, когда зона гипоплюоресценции в зоне ишемии наиболее выражена. Площадь в пикселях, полученная в программе MultiSpec, затем пересчитывалась в мм<sup>2</sup>.

Поскольку ранее была показана неоднородность пациентов по множеству признаков и выделены степени нарушений, отражающих тяжесть клинической картины экссудативной формы ВМД, то эффективность лечения анализировали в зависимости от степени тяжести заболевания.

Препараты вводились в рекомендованной дозировке интравитреально. Режим введений был следующим: в группе ранибизумаба введение выполнялось 1 раз в 4 недели, в группе пегаптониба — 1 раз в 6 недель. Критерием для повторного введения служили признаки персистенции СНМ по ФАГу, наличие отека сетчатки или отслойки нейроэпителия в фовеальной области по ОКТ.

Эффективность лечения оценивалась по анатомическим показателям — закрытие или персистенция СНМ по ФАГ, изменение толщины СНМ и общей толщины сетчатки в фовеальной области по данным ОКТ. Из функциональных критериев анализировалась острота зрения с наилучшей коррекцией, также исследовались реографические показатели в динамике (в настоящей статье реографические показатели рассматриваться не будут).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи компьютерной программы Statistica 9.0. Все данные при статистической обработке (кластерный анализ) были стандартизированы. Клинические и инструментальные показатели (острота зрения, суммарная толщина сетчатки в фовеальной области, толщина СНМ, площадь гиперфлюоресценции СНМ, площадь гипоплюоресценции в сосудистой оболочке, показатель кровенаполнения глаза, показатель эласто-тонических свойств) отмечались в динамике и заносились в разработанную электронную базу данных до лечения и в сроки наблюдения 1, 3, 6 и 12 месяцев после начала лечения.

На первом этапе исследования с использованием кластерного анализа все пациенты были разделены на два класса, различающиеся степенью тяжести исходного состояния по множеству изучаемых признаков:

1 класс — начальные изменения или легкая степень экссудативной формы ВМД,

2 класс — выраженные изменения или тяжелая степень экссудативной формы ВМД.

Для автоматического отнесения любого больного ВМД к одному из выделенных классов по степени тяжести был разработан математический алгоритм, использующий дискриминантный анализ (расчет дискриминирующих функций Фишера) [1, 2].

При исследовании динамики показателей под влиянием лечебных воздействий использовали дисперсионный анализ для повторных измерений, с последующим применением критерия множественного сравнения Ньюмана-Кейлса. Анализ данных проведен в пакете Statistica 9.0. Средние значения представлены со среднеквадратическим отклонением, помещенным в скобках (SD). При использовании дисперсионного анализа изучаемые величины представлены в виде среднего значения и ошибки среднего ( $M \pm m$ ).

В группе лечения ранибизумабом было одинаковое количество мужчин и женщин (по 37 человек). Средний возраст пациентов составил  $64 \pm 10$  года. Рост-массовый индекс (РМИ) в среднем составил  $27,4 \pm 3,87$ . При этом 73 % пациентов имели избыточный вес (РМИ > 25,0), а 20 % — ожирение (РМИ > 30,0).

По данным ФАГ зоны неперфузии в сосудистой оболочке были выявлены в 57 глазах (67,8%) средней площадью (5,2±3) мм<sup>2</sup>. Площадь гиперфлюоресценции (СНМ) была выявлена в 84 глазах и составила (6,5±5,8) мм<sup>2</sup>. Толщину СНМ по ОКТ удалось измерить в 78 случаях (92,8%) — т. е. когда она была классического типа. В остальных 6 случаях (7,2%) СНМ была скрытого типа и измерить ее толщину не представлялось возможным.

Острота зрения с коррекцией в среднем составила 0,25 (SD 0,23) (от 0,01 до 1,0). При дальнейшем анализе остроты зрения в классах тяжести экссудативной формы ВМД было выявлено, что она достоверно отличалась при легкой и тяжелой степенях заболевания — 0,35 (SD 0,27) и 0,15 (SD 0,12) соответственно (p=0,000).

В соответствии с вышеуказанной классификацией степени тяжести, в 44 глазах (52,4%) заболевание относилось к легкой степени, в 40 глазах (47,6%) — к тяжелой степени.

В группе лечения пегаптонибом мужчин было 19 и женщин 25. Средний возраст пациентов составил 65±10 года. Росто-массовый индекс (РМИ) в среднем составил 27,1±2,7. При этом 84% пациентов имели избыточный вес (РМИ>25,0), а 16% — ожирение (РМИ>30,0). Толщину СНМ по ОКТ удалось измерить в 38 случаях (82,6%) — когда она была классического типа. В остальных 8 случаях (17,4%) СНМ была скрытого типа и измерить ее толщину не удалось.

Острота зрения с коррекцией в среднем составила 0,3 (SD 0,25) (от 0,01 до 1,0). Однако при дальнейшем анализе остроты зрения было выявлено, что она достоверно отличалась в различных классах. Также пациенты с более легкой степенью тяжести имели исходную ОЗ с коррекцией 0,38 (SD 0,26), при тяжелой степени ОЗ с коррекцией составила 0,14 (SD 0,09), что достоверно меньше на 0,22 (p=0,00).

В соответствии с вышеуказанной классификацией степеней тяжести в 31 глазу (67,4%) заболевание относилось к легкой степени тяжести, в 15 глазах (33,6%) — к тяжелой.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** При лечении обоими препаратами острота зрения при всех степенях тяжести заболевания повышалась к 12 месяцу наблюдения (рис. 1, 2).

При легкой степени тяжести при исходно схожей ОЗ (p=0,77) в группе ранибизумаба после первой инъекции отмечалось статистически значимое повышение остроты зрения с 0,35±0,03 до 0,42±0,04 (M±m, p=0,006), а в группе пегаптониба — незначимое с 0,38±0,04 до 0,39±0,04 (M±m, p=0,66). К 12-му месяцу наблюдения в группе ранибизумаба отмечено значимое повышение ОЗ до 0,44±0,04 относительно исходной (M±m, p=0,002), но незначимое относительно повторных визитов. В группе пегаптониба натрия незначимое повышение ОЗ выявлялось при каждом визите, относительно исходной ОЗ и других повторных визитов. К 12-му месяцу ОЗ составила 0,42±0,04 и значимо не отличалась от ОЗ в группе ранибизумаба (p=0,99).

При тяжелой степени заболевания исходная острота зрения в разных группах также отличалась незначимо (p=0,96). В группе ранибизумаба после первой инъекции не было выявлено статистически значимого повышения ОЗ — с 0,15±0,03 до 0,19±0,04 (M±m, p=0,09). Однако спустя 3 месяца

выявляется значимое повышение остроты зрения до 0,2±0,04 (M±m, p=0,033), которое удерживалось на протяжении оставшегося периода наблюдения. В группе пегаптониба через месяц после начала лечения было выявлено незначимое снижение остроты зрения с 0,14±0,06 до 0,13±0,05 (M±m, p=0,87). На третьем месяце лечения ОЗ вернулась к исходной 0,14±0,06, а к 12-му месяцу незначимо повысилась до 0,15±0,06, т.е. за все время наблюдения была выявлена только тенденция к повышению ОЗ.

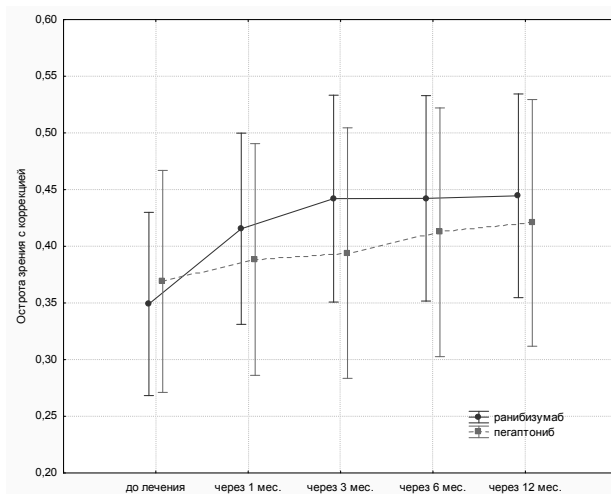


Рис. 1. Динамика остроты зрения у пациентов с легкой степенью тяжести экссудативной формы ВМД при лечении ингибиторами ангиогенеза.

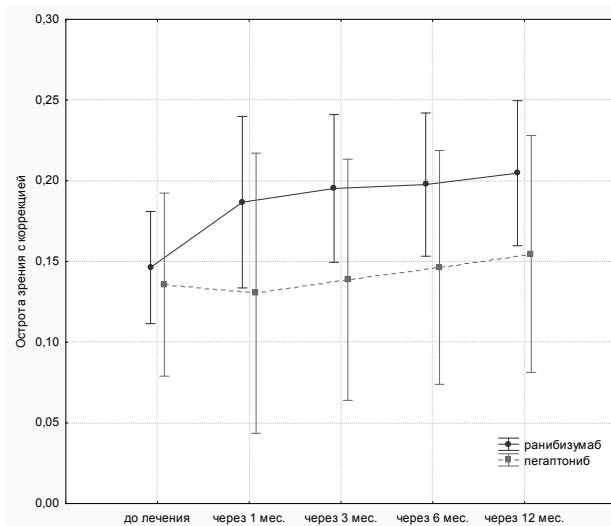


Рис. 2. Динамика остроты зрения у пациентов 2-го класса экссудативной формы ВМД при лечении ингибиторами ангиогенеза.

От данных клинического исследования VISION наш результат отличается тем, что мы выявили четкую тенденцию увеличения остроты зрения на протяжении всего периода наблюдения (12 мес.). В то же время результаты исследования VISION показали снижение средней остроты зрения в группе

пациентов, получавших пегаптониб, на 8,8 буквы по таблице ETDRS на 54 неделе наблюдения [7].

Также было установлено, что при легкой степени экссудативной ВМД на 12-м месяце лечения острота зрения не отличалась в группах пациентов, получавших различные препараты. А по данным клинического исследования ранибизумаба ANCHOR, у пациентов с экссудативной ВМД определяется прибавка в зрении на 12 мес. лечения на 10 букв, но при том же сроке лечения в клиническом исследовании пегаптониба VISION было выявлено снижение средней остроты зрения на 8,8 буквы по таблице ETDRS [3,7,8].

Сравнительный анализ ОЗ, полученной в конце срока наблюдения, показал, что повышение ОЗ на 0,1 строку и более у пациентов с легкой степенью тяжести можно получить почти у половины больных при лечении и ранибизумабом и пегаптонибом. Но группа ранибизумаба отличается меньшим количеством пациентов с ухудшением остроты зрения — 4,5 % против 22,6 % в группе пегаптониба при большем количестве пациентов со стабилизацией ОЗ — 50,0 % против 29,0 % соответственно (таб. 1).

Таблица 1

**Распределение изменения остроты зрения в глазах после лечения ингибиторами ангиогенеза при различных классах тяжести экссудативной формы ВМД**

Препарат	Ст. тяж.	Повышение ОЗ, глаза	Стабилизация ОЗ, глаза	Ухудшение ОЗ, глаза	Всего
Ранибизумаб	легк.	20 (45,5 %)	22 (50,0 %)	2 (4,5 %)	44 (58,7 %)
	тяж.	15 (37,5 %)	24 (60,0 %)	1 (2,5 %)	40 (72,7 %)
Пегаптониб	легк.	15 (48,4 %)	9 (29,0 %)	7 (22,6 %)	31 (41,3 %)
	тяж.	1 (6,7 %)	13 (86,7 %)	1 (6,7 %)	15 (27,3 %)
Всего		51	68	11	130

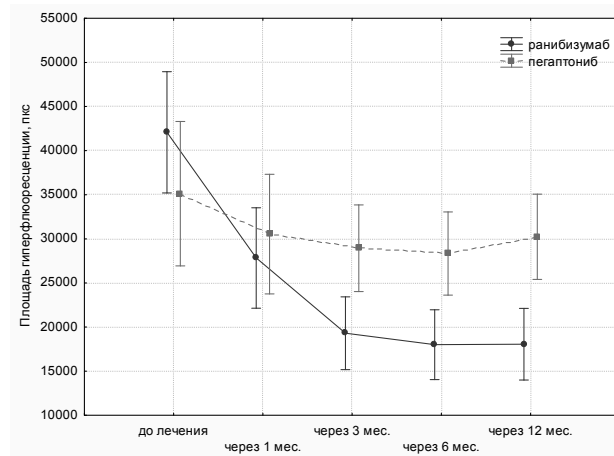
Среди тяжелых больных статистически значимого повышения ОЗ удалось достичь в 37,5 % в группе ранибизумаба и в 6,7 % в группе пегаптониба (статистически незначимого). При этом группа пегаптониба имела больше пациентов со стабильной остротой зрения — 86,7 %.

Таким образом, как при легкой, так и при тяжелой степени экссудативной формы ВМД применение ранибизумаба позволяет достичь повышения остроты зрения, а применение пегаптониба натрия — сохранить остроту зрения. Также следует отметить, что при легкой степени тяжести экссудативной формы ВМД средняя ОЗ на 12-м месяце лечения значимо не отличается в группах с различными препаратами (p=0,99), т.е. не зависит от применяемого ингибитора ангиогенеза.

По данным ФАГ было отмечено закрытие СНМ в 70,2 % случаев после курса лечения ранибизума-

бом и в 43,5 % после курса лечения пегаптонибом натрия, различия между группами статистически значимы (p=0,003).

У пациентов с легкой степенью заболевания под действием ранибизумаба происходит последовательное значительное уменьшение площади гиперфлюоресценции: через 1 месяц после первой инъекции площадь уменьшилась с  $(4,21 \pm 0,34)$  мм<sup>2</sup> до  $(2,78 \pm 0,29)$  мм<sup>2</sup> (M±m, p=0,000), а к 12-му месяцу до  $(1,81 \pm 0,2)$  мм<sup>2</sup> (M±m, p=0,000) (рис. 3).



**Рис. 3. Динамика площади гиперфлюоресценции у пациентов с легкой степенью экссудативной формы ВМД при лечении ингибиторами ангиогенеза.**

Под действием пегаптониба также отмечается статистически значимое уменьшение площади гиперфлюоресценции через 1 месяц после первой инъекции площадь уменьшилась с  $(3,51 \pm 0,41)$  мм<sup>2</sup> до  $(3,05 \pm 0,34)$  мм<sup>2</sup> (M±m, p=0,021) а к 12-му месяцу составила  $(3,02 \pm 0,24)$  мм<sup>2</sup> (M±m, p=0,037).

К тому же, если изначально площадь гиперфлюоресценции в этих группах не отличалась (p=0,08), то к 12-му месяцу различие в площади становится значимым (p=0,02).

Исходя из вышеуказанного, применение и ранибизумаба и пегаптониба натрия при легкой степени тяжести экссудативной ВМД ведет к статистически значимому уменьшению площади гиперфлюоресценции, однако антиангиогенное действие ранибизумаба значительно превосходит действие пегаптониба. Уменьшение площади гиперфлюоресценции после лечения ранибизумабом составляет на 57 % ( $2,4$  мм<sup>2</sup>), а после пегаптониба — на 13,96 % ( $0,49$  мм<sup>2</sup>) (рис.4).

У пациентов с тяжелой экссудативной ВМД под действием ранибизумаба также происходит последовательное уменьшение площади гиперфлюоресценции, что отражает закрытие новообразованных сосудов в СНМ: через 1 месяц после начала лечения с  $(9,15 \pm 1,0)$  мм<sup>2</sup> до  $(6,62 \pm 0,8)$  мм<sup>2</sup> (M±m, p=0,0004), а к 12-му месяцу до  $(3,74 \pm 0,46)$  мм<sup>2</sup> (M±m, p=0,000) (рис.5).

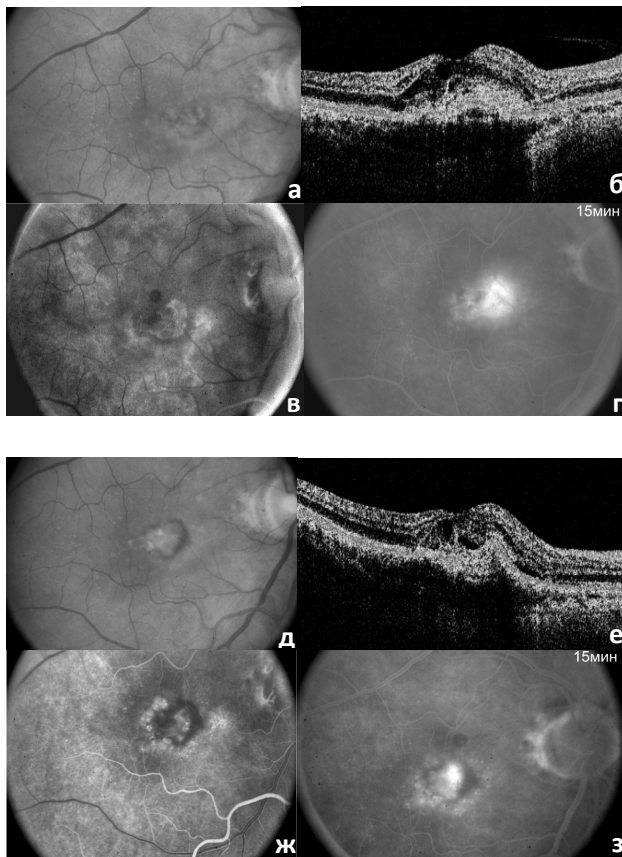


Рис. 4. Глазное дно пациента с экссудативной формой ВМД до лечения (а). Оптическая когерентная томограмма (б). Артериальная фаза флюоресцентной ангиографии. Зона неперфузии в макулярной области (в). Фаза рециркуляции флюоресцентной ангиографии. Визуализируется область гиперфлюоресценции в макуле, соответствующая субретинальной неоваскулярной мембране (г). Глазное дно того же пациента через 12 месяцев после начала лечения (д). Снижение толщины сетчатки в фовеоле (е). Зона неперфузии (ж). Уменьшение площади гиперфлюоресценции в макулярной области, которая соответствует субретинальной неоваскулярной мембране (з).

Отличительной особенностью результата лечения тяжелой экссудативной ВМД является статистически незначимое уменьшение площади гиперфлюоресценции под действием пегаптониба натрия, что может объяснять отсутствие восстановления нарушенных зрительных функций: через 1 месяц после первой инъекции площадь гиперфлюоресценции сократилась с  $(5,30 \pm 1,64)$  мм<sup>2</sup> до  $(4,41 \pm 1,30)$  мм<sup>2</sup> ( $M \pm m$ ,  $p=0,431$ ), а к 12-му месяцу до  $(4,09 \pm 0,5)$  мм<sup>2</sup> ( $M \pm m$ ,  $p=0,439$ ) (рис. 6).

К тому же, если исходная средняя площадь гиперфлюоресценции в группе ранибизумаба была статистически значимо ( $p=0,01$ ) больше, то к 12-му месяцу лечения она была уже незначимо ( $p=0,99$ ) меньше площади гиперфлюоресценции в группе пегаптониба.

Исходя из вышеуказанного, применение ранибизумаба при тяжелой степени экссудативной ВМД

ведет к статистически значимому уменьшению площади гиперфлюоресценции, к тому же антиангиогенное действие ранибизумаба значительно превосходит действие пегаптониба. Площадь гиперфлюоресценции после лечения ранибизумабом сокращается на 59,13 % ( $5,41$  мм<sup>2</sup>), а после пегаптониба — на 22,83 % ( $1,21$  мм<sup>2</sup>).

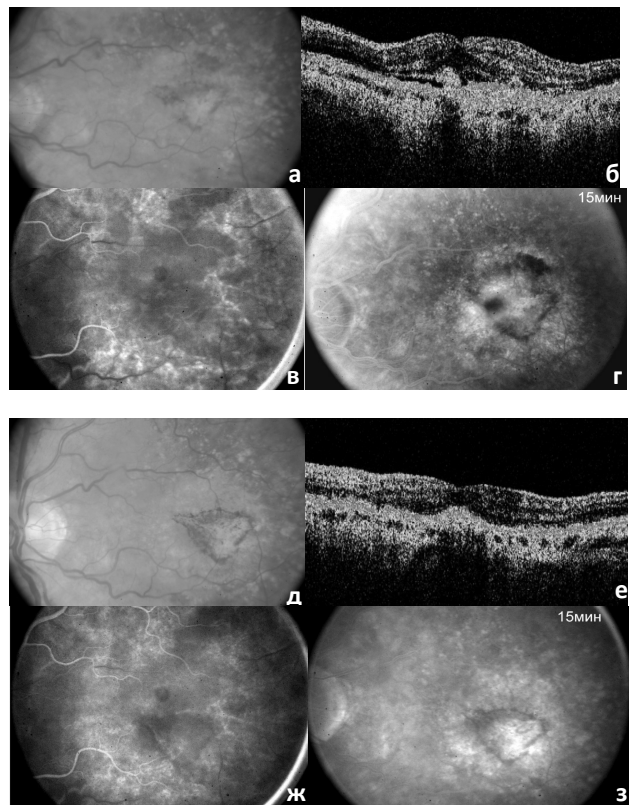
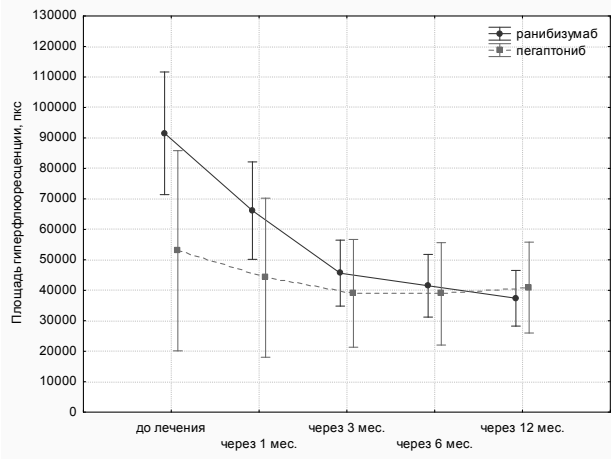


Рис. 5. Глазное дно пациента с экссудативной формой ВМД до лечения (а). Оптическая когерентная томограмма (б). Артериальная фаза флюоресцентной ангиографии. Зона неперфузии в макулярной области (в). Фаза рециркуляции флюоресцентной ангиографии. Отмечается область гиперфлюоресценции в макуле, которая соответствует субретинальной неоваскулярной мембране (г). Глазное дно того же пациента через 12 месяцев после начала лечения (д). Оптическая когерентная томограмма. Снижение толщины сетчатки в фовеоле (е). Артериальная фаза флюоресцентной ангиографии (ж). Фаза рециркуляции флюоресцентной ангиографии. Отмечается уменьшение площади гиперфлюоресценции в макулярной области, которая соответствует субретинальному фиброзу (з).

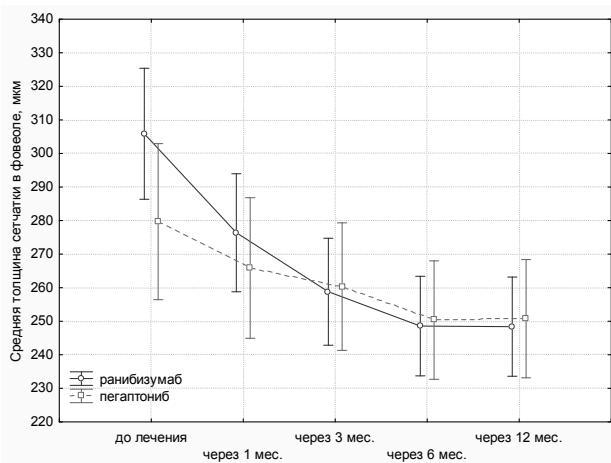
Таким образом, пропорциональность антиангиогенного воздействия исследованных препаратов не зависит от исходной площади гиперфлюоресценции при экссудативной форме ВМД.

Для лечения пациентов с легкой степенью экссудативной формы ВМД возможно применение как ранибизумаба, так и пегаптониба натрия. Однако у пациентов с тяжелой экссудативной ВМД препарат пегаптониба натрия можно признать неэффективным для получения анатомического эффекта в виде уменьшения площади СНМ.



**Рис. 6.** Динамика площади гиперфлюоресценции у пациентов с тяжелой экссудативной формой ВМД при лечении ингибиторами ангиогенеза.

При сравнении эффекта уменьшения суммарной толщины отека сетчатки в фовеальной области по данным ОКТ были выявлены следующие особенности: при легкой степени тяжести оба препарата позволяли добиться значимого снижения толщины сетчатки в фовеоле к концу периода наблюдения: в группе ранибизумаба с  $(306 \pm 9,8)$  мкм до  $(248 \pm 7,4)$  мкм ( $M \pm m, p=0,00$ ), в группе пегаптониба с  $(280 \pm 11,7)$  мкм до  $(251 \pm 8,8)$  мкм ( $M \pm m, p=0,00$ ). Но при лечении ранибизумабом данный эффект наблюдался после первого введения препарата, а при пегаптонибе — после третьего (рис. 7).

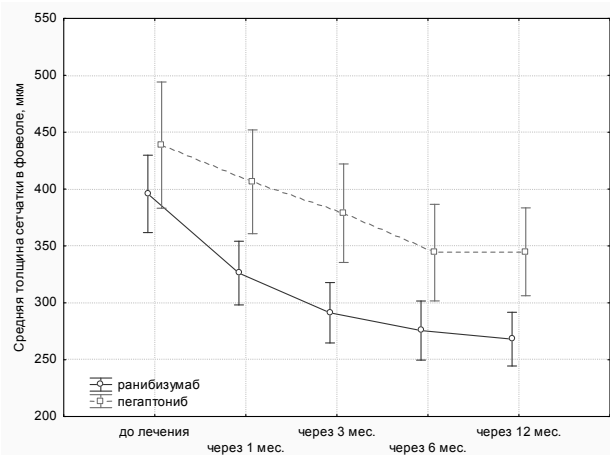


**Рис. 7.** Динамика суммарной толщины сетчатки в фовеоле у пациентов с легкой экссудативной формой ВМД при лечении ингибиторами ангиогенеза.

К тому же в группе ранибизумаба исходная величина суммарной толщины сетчатки в фовеоле была значительно больше, чем в группе пегаптониба —  $(306 \pm 9,8)$  мкм и  $(280 \pm 11,7)$  мкм соответственно ( $M \pm m, p=0,043$ ). Однако остаточная толщина сетчатки в фовеоле в группе ранибизумаба была даже несколько меньше, чем в группе пегаптони-

ба:  $(248 \pm 7,4)$  мкм и  $(251 \pm 8,8)$  мкм соответственно ( $M \pm m, p=0,1$ ). Это можно объяснить более высокой эффективностью ранибизумаба в плане закрытия новообразованных сосудов и, соответственно, уменьшения протекания в сетчатку даже при исходно высоких показателях отека. Данное наблюдение соответствует эффекту уменьшения площади гиперфлюоресценции в ходе лечения ранибизумабом, который показан при анализе выше.

При тяжелой экссудативной форме ВМД оба препарата позволяли добиться значимого уменьшения отека сетчатки в фовеоле к концу периода наблюдения: в группе ранибизумаба с  $(396 \pm 16,9)$  мкм, до  $(268 \pm 11,8)$  мкм ( $M \pm m, p=0,000$ ), в группе пегаптониба с  $(439 \pm 27,7)$  до  $(345 \pm 19,2)$  мкм ( $M \pm m, p=0,000$ ). Но при лечении ранибизумабом данный эффект наблюдался после первого введения препарата, а при пегаптонибе — после третьего (рис. 8).



**Рис. 8.** Динамика суммарной толщины сетчатки в фовеоле у пациентов с тяжелой экссудативной формой ВМД при лечении ингибиторами ангиогенеза.

Была выявлена еще одна особенность анатомических изменений при лечении пациентов ингибиторами ангиогенеза: при исходно схожей суммарной толщине в фовеоле ( $p=0,24$ ) к концу периода наблюдения была выявлена значимая разница в ее остаточной толщине — в группе ранибизумаба она была на 77 мкм меньше, чем в группе пегаптониба ( $p=0,05$ ).

Таким образом, уменьшение отека сетчатки в фовеальной области обусловлено закрытием новообразованных сосудов СНМ, уменьшением её толщины и протеканием в окружающие ткани с уменьшением вторичного отека сетчатки — т. е. чем более выраженный антиангиогенный эффект оказывает препарат, тем более выраженным было уменьшение отека сетчатки.

Следовательно, более высокие зрительные функции при легкой и тяжелой формах экссудативной ВМД после лечения ранибизумабом в сравнении с пегаптонибом можно объяснить более вы-

раженным уменьшением площади СНМ и отека сетчатки в фовеальной области, который оказывает препарат ранибизумаб.

Результаты проведенных ранее клинических исследований ингибиторов ангиогенеза VISION (для пегаптониба натрия), MARINA и ANCHOR (для ранибизумаба) сравнивать напрямую сложно, т.к. в них принимали участие пациенты с различной степенью тяжести ВМД и проводились они по различным протоколам [3,7,8]. Отличительной особенностью настоящего исследования является, во-первых, сравнение эффективности ранибизумаба и пегаптониба натрия в одном протоколе, во-вторых, анализ эффективности проводился с учетом степени тяжести экссудативной формы ВМД.

### ВЫВОДЫ

1. Анатомический эффект в виде статистически значимого уменьшения гиперфлюоресценции при легкой степени экссудативной ВМД наблюдается при применении как ранибизумаба, так и пегаптониба натрия ВМД, однако антиангиогенное действие ранибизумаба значительно превосходит действие пегаптониба. Уменьшение площади гиперфлюоресценции после лечения ранибизумабом составляет 57 %, а после пегаптониба — 13,96 %.

2. При тяжелой степени экссудативной ВМД применение ранибизумаба ведет к статистически значимому уменьшению площади гиперфлюоресценции, а уменьшение площади после пегаптониба — статистически незначимое — 59,13 %, на 22,83 % соответственно.

3. Выявлено достоверное уменьшение отека сетчатки у пациентов с легкой степенью экссудативной ВМД под воздействием ранибизумаба с  $(306 \pm 9,8)$  мкм до  $(248 \pm 7,4)$  мкм ( $p=0,00$ ), под воздействием пегаптониба с  $(280 \pm 11,7)$  мкм до  $(251 \pm 8,8)$  мкм ( $p=0,00$ ).

4. При тяжелой экссудативной форме ВМД значительное уменьшение отека в фовеальной области при лечении препаратом ранибизумаба происходит после первого введения, а при применении пегаптониба — после третьего введения.

5. При легкой и при тяжелой степени экссудативной формы ВМД применение ранибизумаба позволяет достичь значительного повышения остроты зрения с  $0,35 \pm 0,03$  до  $0,44 \pm 0,04$  ( $p = 0,002$ ) и с  $0,15 \pm 0,03$  до  $0,2 \pm 0,04$  соответственно, а при-

менение пегаптониба натрия — сохранить остроту зрения.

6. При легкой степени тяжести средняя ОЗ на 12-м месяце лечения значимо не отличается при использовании различных препаратов ( $p=0,99$ ), т.е. не зависит от применяемого ингибитора ангиогенеза.

7. Лечение пациентов с легкой степенью экссудативной формы ВМД возможно как препаратом ранибизумаба, так и пегаптониба, однако при наличии тяжелой экссудативной ВМД предпочтительным является применение ранибизумаба.

### ЛИТЕРАТУРА

1. **Король А. Р.** Классификация экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации по степени тяжести / А. Р. Король, Е. И. Драгомирецкая, Т. Б. Кустрин // Сучасні медичні технології. — 2012. — № 6. — (в печати).
2. **Янковой А. Г.** Многомерный анализ в системе STATISTICA / А. Г. Янковой // Одесса: OPTIMUM. — 2001. — 216 с.
3. **Brown D. M.** Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration / D. M. Brown, P. K. Kaiser, M. Michels et al // N. Eng. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 1432–1444.
4. **Brown D. M.** Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study / D. M. Brown, M. Michels, P. K. Kaiser et al // Ophthalmology. — 2009. — Vol. 116. — P. 57–65.
5. **Ding X.** Molecular pathology of age-related macular degeneration / X. Ding, M. Patel, C. C. Chan // Prog. Retin. EyeRes. — 2009. — Vol. 28. — № 1. — P. 1–18.
6. **Gaudreault J.** Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration / J. Gaudreault, D. Fei, J. Rusit et al // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2005. — Vol. 46. — P. 726–733.
7. **Gonzales CR.** Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis / CR Gonzales, VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Clinical Trial Group // Retina. — 2005. — Vol. 25. — P. 815–827.
8. **Rosenfeld P. J.** Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration / P. J. Rosenfeld, D. M. Brown, J. S. Heier et al // N. Eng. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 1419–1431.
9. **Singh RP.** Role of ranibizumab in management of macular degeneration / RP Singh, PK Kaiser // Indian J Ophthalmol. — 2007. — Vol. 55, № 6. — P. 421–425.

Поступила 16.01.2013.

### COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFICACY OF ANGIOGENESIS INHIBITORS TREATMENT FOR WET AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION, DEPENDING ON SEVERITY OF THE DISEASE

Korol A. R.

Odessa, Ukraine

Treatment of patients with mild forms of wet AMD may as ranibizumab and pegaptonib sodium, but ranibizumab preferred therapy of severe wet AMD.