

К вопросу о терминологии, экспертных критериях оценки эффективности антиангиогенной терапии и распространенности рефрактерных форм неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Обзор

В.Г. Лихванцева^{1,2}В.Н. Трубилин^{1,2}С.Г. Капкова^{1,2}, А.С. Геворгян^{2,3}

¹ ФГБУ ГНЦ — «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

² Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

³ Клиника академика Ройтберга АО «Медицина»
2-й Тверской-Ямской пер., 10, Москва, 125047, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3):389–398

Авторы представили обзор исследований по оценке эффективности антиангиогенной терапии больных неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Целью настоящего обзора является уточнение распространенности истинно рефрактерных форм ВМД по литературным данным. Большинство экспертов считают маркером «рефрактерности» выход красителя из сосудов на флуоресцентной ангиографии, фиброваскулярную отслойку пигментного эпителия с интравитреальной и/или субретинальной жидкостью на оптической когерентной томографии, увеличение геморрагий на глазном дне по сравнению с исходным уровнем после загрузочной фазы терапии. Анализ литературы показал широкий коридор показателей, обусловленный различными подходами и сроками оценки статуса респондента, а также экспертными критериями эффективности антиангиогенной терапии. Кроме того, авторы обратили внимание на различное понимание терминов «тахифилаксия» и «толерантность», представленное исследователями в работах. Во многих статьях идет подмена этих представлений. В работе представлены принципиальные различия этих биологических феноменов по клинике и динамике морфометрических данных, а также по срокам развития. Между тем преодоление резистентности предполагает точную диагностику фармакологической причины с последующим дифференцированным подходом к решению проблемы. Представлен обзор работ по преодолению рефрактерности к антиангиогенным препаратам различными способами.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, антиангиогенная терапия, тахифилаксия, толерантность, резистентность

Для цитирования: Лихванцева В.Г., Трубилин В.Н., Капкова С.Г., Геворгян А.С. К вопросу о терминологии, экспертных критериях оценки эффективности антиангиогенной терапии и распространенности рефрактерных форм неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология*. 2021;18(3):389–398. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-389-398>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



To the Question of Terminology, Expert Criteria for Evaluating the Effectiveness of Antiangiogenic Therapy and the Prevalence of Refractory Forms of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Review

V.G. Likhvantseva^{1,2}, V.N. Trubilin^{1,2}, S.G. Kapkova^{1,2}, A.S. Gevorgyan^{2,3}

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency
15 Gamalei str., Moscow, 123098, Russian Federation

² Academy of postgraduate education of FMBA of Russia
Volokolamskoe highway 91, Moscow, 125371, Russian Federation

³ Academician Roitberg Clinic JSC "Medicine"
2nd Tverskoy-Yamskoy lane, 10, Moscow, 125047, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):389–398

The authors presented a review of studies aimed at assessing the effectiveness of antiangiogenic therapy in patients with neovascular form of age-related macular degeneration. The purpose of this review was to clarify the prevalence of true refractory forms of WMD on literary data. The vast majority of experts consider the marker of "refractory" the exit of the dye from the vessels on fluorescent angiography (FAG), fibrovascular detachment of pigment epithelium with intraretinal and/or subretinal fluid on optical coherent tomography, an increase in hemorrhage on the eye compared to the initial level of post-loading phase therapy. The analysis showed a wide corridor of indicators, due to different approaches and timing of the assessment of the respondent's status, as well as expert criteria for the effectiveness of antiangiogenic therapy. In addition, the authors drew attention to the different understanding of the terms taphylaxis and tolerance, presented by the researchers. Many papers are replacing these perceptions. The our work presents the fundamental differences of these biological phenomena in the clinic and morphometric data, as well as the timing of development. Meanwhile, overcoming resistance involves an accurate diagnosis of the pharmacological cause and a subsequent differentiated approach to solving the problem. An overview of the work on overcoming refractory to antiangiogenic drugs in various ways is presented.

Keywords: age-related macular degeneration, antiangiogenic therapy, taphylaxis, tolerance, resistance

For citation: Likhvantseva V.G., Trubilin V.N., Kapkova S.G., Gevorgyan A.S. To the Question of Terminology, Expert Criteria for Evaluating the Effectiveness of Antiangiogenic Therapy and the Prevalence of Refractory Forms of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Review. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3):389–398. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-389-398>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

За последние два десятилетия в лечении неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации (нВМД) произошла революция с открытием нескольких поколений антиангиогенных препаратов, действие которых направлено на блокировку фактора роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor, VEGF). С целью максимального сохранения остроты зрения, минимизации частоты интравитреальных инъекций (ИВИ) и связанных с ними рисков лечение нВМД превратилось в персонализированную терапию с частыми визитами для ИВИ и контроля результата. По мере того как наш арсенал расширяется и делаются доступными анти-VEGF агенты второго, третьего и четвертого поколения, чрезвычайно актуальными становятся более эффективные и экономичные стратегии лечения. Серьезным препятствием на пути к их разработке и практическому применению является отсутствие единой терминологии и единого подхода к анализу эффективности и определению статуса респондента. В настоящей работе авторы провели анализ терминов, используемых в исследованиях, посвященных резистентности, а также подходов к оценке антиангиогенной терапии.

В научных статьях и докладах эксперты часто используют термины «рефрактерная» и «резистентная» нВМД. При этом не дается пояснения, какая нВМД подходит под определение «рефрактерная» или «резистентная». Сравнительно недавно термины «стойкая», «резистентная» и «рефрактерная» были признаны фармакологическими синонимами. Было рекомендовано перейти к единой терминологии и использовать унифицированный термин «рефрактерная нВМД» у пациентов со стойкой экссудацией на фоне антиангиогенного лечения, верифицированной клинически и инструментально с помощью современных диагностических технологий: оптической когерентной томографии (ОКТ) и флуоресцентной ангиографии [1]. Главным поставщиком «рефрактерных» форм признаны лица с плохим или отсутствующим ответом на антиангиогенные препараты. При этом нет авторитетного консенсуса относительно того, как следует классифицировать «статус респондента» на антиангиогенное лечение. Между тем переход к единой терминологии — важный шаг на пути принятия современной концепции, которая помогает вовремя и обоснованно принять научно-клиническое решение для смены лечения.

В.Г. Лихванцева, В.Н. Трубилин, С.Г. Капкова, А.С. Геворкян

Контактная информация: Лихванцева Вера Геннадьевна likhvantseva-4@yandex.ru

К вопросу о терминологии, экспертных критериях оценки эффективности антиангиогенной терапии...

Вначале Slakter [2], а затем Amoaku [3] предложили классифицировать ответ при нВМД на анти-VEGF терапию следующим образом: оптимальный (хороший) ответ, частичный ответ, плохой ответ и отсутствие ответа, базируясь на функциональных и морфологических критериях.

На протяжении многих лет дискутировался вопрос о сроках проведения оценки эффективности антиангиогенной терапии и статуса респондента. Не было единого мнения относительно того, когда следует оценивать ответ на лечение для исключения или подтверждения рефрактерной нВМД. Одни эксперты считали, что такую оценку следует проводить после трех и более загрузочных ежемесячных инъекций, даже в случае частичного кратковременного первоначального ответа в виде улучшения зрения. Наличие стационарного/нарастающего интравитреального или персистирующего субретинального отека необходимо считать признаком «рефрактерной» или «стойкой» нВМД [3–8]. Однако в исследованиях MARINA и ANCHOR было установлено, что более 30 % пациентов нВМД дают клинико-функциональный ответ только после 4 месяцев лечения [9, 10]. С.А. Arcinue пришел к мнению, что этот статус нВМД следует присваивать только после пяти ежемесячных загрузочных инъекций ранибизумаба/бевацизумаба [11]. Broadhead и соавт. предложили анализировать результат еще позже: после 6-месячной регулярной анти-VEGF терапии [12]. Их концепцию поддержали Grewal и соавт. [13] и Tranos и соавт. [14]. В подавляющем большинстве исследований оценку проводили после 3 или 6 последовательных загрузочных инъекций [5, 15–17], реже — после 9, 12 или более [18, 19].

Долгие годы шли бурные дискуссии о том, какие признаки следует считать экспертными при присвоении статуса рефрактерной нВМД. А.Т. Fung, Broadhead и соавт. назначили маркером «рефрактерности» выход красителя из сосудов на флуоресцентной ангиографии (ФАГ), фиброваскулярную отслойку пигментного эпителия (fPED) с интравитреальной [IRF] и/или субретинальной жидкостью [SRF] на оптической когерентной томографии (ОКТ, SD-OCT), увеличение геморрагий на глазном дне по сравнению с исходным уровнем после 6 загрузочных ежемесячных инъекций [12, 15].

Морфоструктурные изменения сетчатки, имитирующие экссудацию на ОКТ, такие как наружные пертурбации [20] и интравитреальные кисты [21], признаны хроническими маркерами дегенерации сетчатки, не требующими лечения. Их не рассматривали в качестве экспертного признака рефрактерной нВМД.

Вопрос о том, следует ли ориентироваться на функции при выявлении рефрактерных форм, долгие годы оставался открытым. Мнения исследователей расходились. Некоторые из них исключили из спектра экспертных критериев оценки эффективности антиангиогенной терапии лучшую скорректированную остроту зрения (BCVA). Еще в 2010 году Slakter [2] отметил, что BCVA может не увеличиваться, а, напротив, уменьшаться,

несмотря на полный регресс признаков активности и ремиссию заболевания у пациентов с хорошим ответом на анти-VEGF терапию. Он объяснил это вторичными изменениями по отношению к нВМД, такими как субретинальный фиброз, образование рубцов, атрофия РПЭ и фоторецепторов, заявив, что по этим причинам BCVA не является надежным критерием для определения реакции или невосприимчивости к лечению [2]. В клинической практике было немного исследований, в которых анализировали ответ на основе BCVA [16, 17, 22, 23]. Большинство клиницистов оценивают ответ и принимают решение о повторении курса на основании признаков активности, обнаруженных офтальмоскопически и с помощью SD-OCT, другими словами, на основании клинических и морфоанатомических данных. При этом регресс или полное разрешение активности считается хорошим ответом на лечение [18, 24–30].

Следует подчеркнуть, что при разных подходах к оценке эффективности лечения пациентов с нВМД ранибизумабом, бевацизумабом и афлиберцептом распространенность нереспондентов варьирует в широком коридоре: от 7,5 до 68 %. Так, по данным D.F. Martin и соавт., стойкую экссудацию в макуле методом SD-OCT обнаружили у 51,5 % пациентов, получавших ежемесячно ранибизумаб, и у 67,4 % пациентов, получавших ежемесячные инъекции бевацизумаба, через 2 года [31]. Другие исследователи, опираясь на морфоструктурные показатели, демонстрируют рефрактерность на уровне $\leq 22,2$ % [5, 9, 10, 17, 32].

В некоторых исследованиях анализ строился на функциональных показателях. Вууп и соавт. проанализировали ответ на лечение в 113 глазах с нВМД после 12-месячного курса лечения бевацизумабом, используя в качестве критерия эффективности зрительные функции (BCVA), выявили нереспондентов в 68,1 % случаев [16]. Grewal и соавт. [13] и Tranos и соавт. [14] показали, что половину пациентов, не продемонстрировавших улучшения функций на фоне стандартного курса, и примерно 10 % пациентов с отсутствием ответа в виде прироста зрения, несмотря на продолжающееся лечение, следует признать резистентными к анти-VEGF терапии [14].

В ретроспективном исследовании Otsuji и соавт. [17] указали, что 10,1 % глаз ($n = 213$), несмотря на 3 загрузочные дозы ранибизумаба, вводимые с 4-недельными интервалами, показали нереспондентность на функциональном и морфоструктурном уровне. Shin и соавт. [5] ретроспективно оценили 267 случаев нВМД и выявили 7,5 % нереспондентов в ответ на терапию анти-VEGF препаратами (ранибизумаб и бевацизумаб). В их исследовании стойкий и/или увеличенный интравитреальный или субретинальный экссудат, несмотря на 3 загрузочные ИВИ, был принят в качестве критерия отсутствия реакции.

В рекомендациях RCOphth по лечению нВМД с помощью анти-VEGF-терапии рекомендуется использовать зрительные функции в тандеме с морфологическими

ОКТ-параметрами для диагностики и мониторинга этого заболевания [3].

Еще одним термином, требующим разъяснения, стал термин «рецидивирующая» нВМД. Эмпирически установлено, что помимо стационарной экссудации в клинической практике встречаются пациенты со свежими кровоизлияниями в сетчатку или усилением SRF/IRF после первоначального разрешения экссудации. Мнения относительно того, как расценивать такое клиническое течение нВМД, разошлись. Одни эксперты считают, что «рецидив» означает эпизод подавления экссудации, далее требующий частых инъекций [4]. Другие полагают, что «рецидивирующая» нВМД должна продемонстрировать полное исчезновение экссудации в сетчатке после стандартного лечения анти-VEGF препаратом (6 загрузочных ежемесячных инъекций) в тандеме с множественными рецидивами (минимум два) экссудации или нарастанием IRF/SRF с изменениями остроты зрения после отмены лечения. Заметим, только один рецидив экссудации они предлагали диагностировать как «рецидив» нВМД вместо «рецидивирующая» нВМД. Выявлены нюансы. С точки зрения прогноза на лечение рецидивирующая экссудация сетчатки на фоне непрерывного лечения предпочтительнее рефрактерной нВМД после первоначального ответа на 6 загрузочных инъекций. Некоторые пациенты, несмотря на многократные рецидивы экссудации, хорошо реагируют на частые инъекции и в итоге достигают длительной ремиссии в виде «осушения» макулы. Другие со временем все хуже и хуже отвечают на лечение и сохраняют стойкую экссудацию. Таким пациентам можно смело диагностировать «рефрактерную нВМД» [11]. Реже после хорошего первичного ответа с регрессом отека позднее развивается один рецидив экссудации и сразу после него появляется резистентность к лечению [2]. Доказано, что группа с рецидивами нВМД — второй по значимости поставщик резистентных форм нВМД.

В качестве главных фармакологических причин рефрактерности нВМД признаны тахифилаксия

и толерантность. Оба термина отражают суть одного и того же явления: снижение эффективности лекарственного препарата. Однако есть принципиальные отличия, влияющие на выработку стратегии и тактики лечения (табл. 1).

Толерантность — концепция фармакологии, отражающая привыкание к лекарственному средству (синоним: резистентность), когда реакция пациента на конкретное лекарство и физиологическая концентрация этого лекарства снижаются с каждой последующей инъекцией. Феномен нарастает медленно и выявляется по истечении длительного промежутка времени (табл. 1).

Толерантность клинически проявляется снижением регресса интратретинальной (IRF) и/или субретинальной жидкости (SRF) с каждой последующей инъекцией препарата; возможны рецидивы отека, после которых развивается рефрактерность, несмотря на продолжающееся лечение [28].

Тахифилаксия — фармакологический термин, описывающий отсутствие реакции на лекарство уже после первой инъекции [29] или резкое (внезапное) снижение ответа на препарат после второй инъекции [26, 30–32]. Механизм тахифилаксии при анти-VEGF терапии экссудативной ВМД все еще не ясен. Тахифилаксию невозможно преодолеть увеличением дозировки. Эффективность восстанавливается путем кратковременного перерыва в приеме лекарства или путем увеличения интервала между инъекциями.

Клинически тахифилаксия также отличается от толерантности и рецидивирующей нВМД. При тахифилаксии на фоне продолжающегося лечения сохраняется или усиливается интратретинальный отек (по данным SD-OCT), появляются свежие геморрагии или расширяется площадь старых кровоизлияний, субретинальная жидкость сохраняется или увеличивается, несмотря на повторяющиеся интравитреальные инъекции [28].

Существует мнение, что стабилизацию зрительных функций в отсутствие морфометрических подтверждений (средняя центральная толщина сетчатки, CST)

Таблица 1. Сходства и различия тахифилаксии и толерантности

Table 1. Similarities and Differences of Tahyphylaxis and Tolerance

	Тахифилаксия / Tahyphylaxis	Толерантность / Tolerance
Общие черты / Similarities	Оба феномена отражают снижение ответа на лечение. Пациенты с тахифилаксией и толерантностью — главные поставщики рефрактерных форм нВМД. В обоих случаях потенциальный путь для устранения проблемы — переход на другой антиангиогенный препарат	
Принципиальные различия / Fundamental differences	Тахифилаксия / Tahyphylaxis	Толерантность / Tolerance
Терапевтический ответ на лечение / Therapeutic response to treatment	Отсутствует практически сразу	Снижается с каждой последующей инъекцией
Время развития феномена / Time for the phenomenon to develop	Развивается с первой или второй инъекции	Развивается после 4–7 интравитреальных инъекций, частота увеличивается с каждым последующим годом в среднем на 3–6 %
Клинические различия / Clinical differences	На фоне продолжающегося лечения сохраняется или усиливается интратретинальный отек (по данным SD-OCT), появляются свежие геморрагии или расширяется площадь старых кровоизлияний	На фоне продолжающегося лечения с каждой последующей инъекцией снижается регресс IRF и/или SRF; возможен рецидив отека, после которого развивается рефрактерность
Пути преодоления / Ways to overcome	a. Кратковременный перерыв в лечении. b. Пролонгация интервала между инъекциями	a. Эскалация дозы антиангиогенного препарата. b. Укорочение интервала между инъекциями

на фоне интравитреальных инъекций не следует считать признаком тахифилаксии [26, 28].

По одной версии, при лечении ранибизумабом, имеющим специфическое сродство к VEGF-A, тахифилаксию может вызвать альтернативный бесконтрольный VEGF-B-зависимый ангиогенез [33]. Эта версия объясняет при переходе с ранибизумаба эффективность афлиберцепта, имеющего высокое сродство к VEGF-A и VEGF-B. Hariri и соавт. наблюдали стабилизацию или восстановление субретинальной жидкости в 87 % случаев во время интравитреального введения афлиберцепта в случаях резистентности к ранибизумабу и бевацизумабу [34].

По другой версии тахифилаксия вызывается острым развитием антител против анти-VEGF-препарата и обычно возникает уже после первой дозы. Если говорить о системной иммунореактивности к ранибизумабу, то установлено, что исходная частота этого явления составляет 3 %, она возрастает до 6 % после ежемесячного приема ранибизумаба в течение 12–24 месяцев, на основании данных исследования клинической эффективности и безопасности (ANCHOR, MARINA, FOCUS) [1]. При этом возникает вопрос, правильно ли называть тахифилаксией снижение эффективности антиангиогенной терапии, развившееся к концу 24 месяцев? Вполне очевидно, что нельзя подменять одно представление другим. Несмотря на то что случаи тахифилаксии, толерантности и рецидивирующая нВМД относятся к рефрактерной нВМД, необходимо дифференцировать эти феномены, поскольку они требуют принципиально различных подходов к устранению рефрактерности.

Толерантность разрешается увеличением дозы или укорочением интервалов между инъекциями препарата для достижения желаемого эффекта [35]. Реже эффективность не восстанавливается, даже в случае прекращения лечения [36–42].

Взаимосвязь между увеличением дозы и анатомо-функциональными результатами оценивали в нескольких исследованиях. Результаты оказались противоречивыми. Исследования HARBOR [41] и Forooghian и соавт. [35] продемонстрировали, что ежемесячный прием высоких доз ранибизумаба/бевацизумаба не восстанавливает терапевтический ответ на толерантных глазах с нВМД. Исследования LAST [15] и Brown и соавт. [10], напротив, показали, что 2,0 мг ранибизумаба помогают поддерживать анатомические и функциональные результаты и даже улучшать оптимально скорректированную остроту зрения у пациентов с постоянным или рецидивирующим SRF или IRF, несмотря на неэффективную предыдущую стандартную анти-VEGF терапию. По сравнению с исследованиями Forooghian и соавт. [29], LAST [15] и Brown и соавт. [10] результаты исследования HARBOR [35] выглядят более убедительным из-за большой выборки. В целом можно прийти к выводу, что интравитреальные анти-VEGF агенты в высоких дозах могут оказаться неэффективными в восстановлении полного терапевтического ответа у всех пациентов.

При этом все эксперты отметили, что, помимо неясной эффективности, лечение с увеличением дозы является экономическим бременем для пациентов.

Анализировали и другой путь преодоления толерантности, а именно, увеличение частоты инъекций более одного раза в месяц. M.W. Stewart (2012) и соавт. обнаружили, что введение дозы лекарственного средства (ранибизумаб, бевацизумаб или афлиберцепт) каждые 2 недели заметно ингибировало активность VEGF, поэтому такой режим может быть привлекательным вариантом лечения для глаз, реагирующих в течение 2 недель [43]. Вместе с тем инъекции каждые 2 недели могут стать серьезной проблемой для пациентов с плохой комплаентностью и повысить финансовую затратность лечения. Кроме того, укороченные интервалы при введении препаратов не были одобрены FDA для нВМД.

Наиболее доказательными в этом аспекте были признаны метаанализы результатов клинических исследований. Последний метаанализ 26 различных клинических исследований с участием 10 821 пациента с нВМД, случайным образом распределенных по 21 различному режиму лечения ранибизумабом, показал, что 0,5 мг ранибизумаба (режим «лечить и продлевать», T&E) наиболее эффективен с точки зрения изменений зрительных функций (критерий эффективности — BCVA, буквы, средне-суммарное число букв SMD = 21,41, (95 % ДИ от 19,86 до 22,95), 3–4 строчки улучшения (OR = 2,83, 95 % ДИ 1,27)). Однако этот режим не сократил срок повторного лечения по сравнению с ежемесячной инъекцией (SMD = -0,94; 95 % ДИ от -2,26 до 0,39). Ранибизумаб в дозе 0,5 мг (3+*pro re nata*) в комплексе с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) оказался наиболее эффективен в снижении центральной толщины сетчатки по данным морфометрии (ОКТ). И только система доставки ранибизумаба (100 мг/мл) продемонстрировала возможности сокращения кратности повторных курсов лечения [44].

В связи с отличающимися подходами к лечению разных подгрупп рефрактерной нВМД некоторые эксперты подчеркивают необходимость отделять нереспондентов с развившейся толерантностью от больных, продемонстрировавших тахифилаксию. Однако мнения экспертов о проявлениях тахифилаксии и толерантности при этом расходятся. В этом аспекте представляет интерес работа Ch. Nara и соавт., которые изучали частоту тахифилаксии и характеристику 313 пациентов с нВМД, ранее не леченных, у которых развилась тахифилаксия при повторных интравитреальных инъекциях афлиберцепта (IVA) в ретроспективном исследовании продолжительностью ≥ 12 месяцев. Тахифилаксию определяли как отсутствие какого-либо морфометрического улучшения (более 100 мкм) или ухудшение отека (CRT) в течение 1 месяца после двух и более повторных ежемесячных инъекций IVA. Авторы указали, что тахифилаксия развилась в 8,9 % глаз; среднее количество ИВИ составило $10,5 \pm 7,8$, а средний интервал до тахифилаксии составил

20,9 ± 14,0 месяца. Заметим, эти условия также соответствуют скорее толерантности, чем тахифилаксии [45].

Более позднее исследование R. Zuber-Laskawiec и соавт 2020 года также посвящено этому вопросу. Указывая процент не ответивших на антиангиогенную терапию (22,2 %, 14/63 глаз), эксперты отдельно выделили 12,7 % пациентов с «ранней тахифилаксией» [38]. Нереспондентами считали тех, кто не показал положительную анатомическую и функциональную реакцию во время загрузочной терапии. Согласно определению авторов, «тахифилаксия предполагает быструю потерю чувствительности к препарату, то есть когда после его повторного введения отмечается заметное ослабление эффекта, симптомы заболевания вновь появляются, несмотря на положительную первоначальную реакцию на лечение». При этом авторы ссылаются на W.M. Amoaku, представившего эту трактовку термина [3], и далее: «Тахифилаксия развивается в течение короткого периода времени после начала терапии в отличие от лекарственной толерантности, которая определяется как значительное снижение реакции при долгосрочном применении препарата» [3]. Здесь исследователи вновь апеллируют к другим экспертам, в частности к J. Pikkeli и соавт. [46]. Описания терминов звучат корректно, однако представленные данные и трактовка результатов не вполне соответствуют указанным условиям оценки. Согласно K. Zuber-Laskawiec, у 12,7 % пациентов тахифилаксия развилась после загрузочной фазы терапии (после 4–5 доз (а не 1–2 инъекций!) антиангиогенного препарата). В этой же группе больных, по данным тех же авторов, среднее число ИВИ к 12 месяцам достигло 7 [38]. Заметим, по срокам возникновения это уже следует отнести к толерантности.

С целью изучения распространенности рефрактерных форм нВМД в 2020 году турецкий исследователь Mine Esen Barış [19] предложил подразделять плохих респондентов на следующие 5 подгрупп:

- 1) истинные нереспонденты, у которых стабильно присутствуют признаки активности (SRF, IRF, жидкость sub-RPE, свежие кровоизлияния) во время всего курса стандартного лечения;
- 2) частичные нереспонденты, у которых глаза демонстрируют частичное улучшение (например, минимальное снижение SRF и/или IRF) по признакам активности во время лечения;
- 3) VEGF-зависимые нереспонденты, у которых наблюдается полная регрессия признаков активности в результате лечения и полная неспособность переносить интервалы между инъекциями более 4–6 недель, проявляющаяся рецидивами (увеличение SRF/IRF, суб-RPE жидкости или размера PED);
- 4) прогрессирующие нереспонденты, у которых прогрессируют анатомические изменения, экссудация или кровотечения, несмотря на лечение;
- 5) нереспонденты потенциальные, которые становятся истинными нереспондентами со временем из-за

снижения ответа на лечение вплоть до полного отсутствия реакции; хотя изначально они хорошо реагировали на лечение.

Критериями плохого ответа авторы считают стойкие, рецидивирующие или прогрессирующие признаки активности нВМД по данным SD-OCT, проведенного через 1 месяц после 6 загрузочных доз. Благодаря такой детализации эксперту удалось установить, что истинная распространенность нереспондентов на антиангиогенную терапию гораздо выше и достигает 33,2 % (235 глаз) [19]. При этом наиболее многочисленной (37,2 %) оказалась 2-я подгруппа с частичным отсутствием ответа, в которой наблюдали неполное нивелирование признаков активности во время лечения. Доля глаз с «хорошей» реакцией на лечение, но требовавших повторной ежемесячной инъекции из-за непереносимости интервалов в лечении более 4–6 недель, составила 16,7 % (3-я подгруппа). Примерно 5 % глаз (4-я подгруппа) показали хороший начальный ответ, но перестали реагировать из-за снижения эффекта препарата с течением времени. Они были классифицированы в группу «отсутствие ответа с течением времени». По сути, эти глаза следует отнести к толерантным, однако авторы почему-то отнесли их в подгруппу тахифилаксии. Как видно из представленных работ, сроки возникновения тахифилаксии остаются неясными и, предположительно, сильно индивидуализированы.

Не обнаружено значимой корреляции между типом ингибитора VEGF и отсутствием реакции на лечение, хотя «раннюю» тахифилаксию наблюдали чаще в глазах, получавших афлиберцепт ($p = 0,04$) [38].

Поиски предикторов резистентности завершились положительно. Присутствие серозной отслойки пигментного эпителия сетчатки (sPED) на исходном уровне ассоциировалось с отсутствием реакции. Это подтвердили на функциональном (BCVA) (OR 18,2, 95 % CI 2,86–248; $p = 0,021$) и морфометрическом уровне (OCT) (OR 23,0, 95 % CI 1,80–321; $p = 0,030$) многие исследователи [18, 28, 36, 47, 48]. Позднее стали дифференцировать типы sPED из-за ассоциативной связи типа PED с приростом зрения и морфометрическими изменениями в ответ на лечение. Было установлено, что в глазах с исходной серозной PED происходит больший прирост BCVA по сравнению с глазами с фиброваскулярной PED [49]. Punjabi и соавт., классифицируя PED на пустые, твердые или смешанные в зависимости от их внешнего вида на ОКТ, сообщили о степени полной или частичной регрессии на фоне лечения 3 % твердых PED и 46 % пустых PED [50]. Недавняя работа турецкого исследователя Mine Esen Barış подтвердила факт более частого выявления PED на глазах нереспондентов (88,5 % против 47,1 %, $p < 0,001$) и прямую связь PED с функциональным результатом антиангиогенной терапии [19]. Эксперты полагают, что неспособность разрешения экссудации из субретинального пространства или из-под пигментного эпителия сетчатки (RPE) после первоначального

лечения может указывать на необратимые структурные повреждения фоторецепторов и RPE [5]. Это объясняет отсутствие или низкие функциональные результаты лечения нВМД с PED. Есть сообщения, описывающие положительное влияние афлиберцепта на разрешение SPED [27, 28].

Следует подчеркнуть, что если не удастся разобраться в истинной причине резистентности, то переход на другой антиангиогенный препарат — бесприоритетный путь преодоления и тахифилаксии, и толерантности [25]. Всегда можно переключить пациентов с приема бевацизумаба на ранибизумаб [6, 26, 51–53], с ранибизумаба на бевацизумаб [6, 26, 52–55], а с бевацизумаба/ранибизумаба на афлиберцепт [4, 13, 55–64]. Эффект будет обеспечен.

В этом аспекте представляет научно-клинический интерес наблюдательное, ретроспективное и проспективное 12-месячное исследование TITAN, проведенное в 28 центрах Франции с целью безопасности и эффективности перевода 225 пациентов, резистентных к ранибизумабу, на афлиберцепт. Авторы указывают, что рефрактерность возникает в среднем после 4,9 инъекции и/или через 4,8 месяца от начала лечения. Основным критерием эффективности был процент пациентов, добившихся успеха в лечении, которым считали увеличение на ≥ 1 буквы по лучшей скорректированной остроте зрения [BCVA] и/или любое уменьшение центральной толщины сетчатки [CRT] (в мкм) по сравнению с исходным уровнем к 12 месяцу после переключения на афлиберцепт [65]. Показатель успеха по указанным индикаторам составил 68,8 %. Среднее улучшение BCVA к 12-му месяцу по сравнению с исходным уровнем составило 1,5 буквы ($p = 0,105$). К 12-му месяцу больше половины (55,2 %) пациентов ($n = 69/125$) смогли прочесть ≥ 70 букв. У пациентов, резистентных к ранибизумабу и перешедших на афлиберцепт, улучшились морфометрические показатели. Среднее снижение CRT от исходного уровня к 12-му месяцу составило 45,0 мкм ($p < 0,001$). На исходном уровне доля пациентов с SRF составляла 70,7 % ($n = 87/123$), с IRF — 35,8 % ($n = 44/123$), эти же показатели к 12-му месяцу снизились до 48,3 % ($n = 58/120$) и 22,5 % ($n = 27/120$) соответственно [65].

Исследования A.A. Chang и K.A. Aghdam показали сходные результаты: 67,7 % пациентов с рефрактерной нВМД, перешедших с ранибизумаба на афлиберцепт после ≤ 12 месяцев лечения ранибизумабом, достигли цели (увеличение на ≥ 1 буквы в BCVA и/или любое снижение CRT между исходным уровнем и 12-м месяцем) [66, 67]. Пациенты, которые считались невосприимчивыми к антиангиогенному лечению препаратом первой линии ранибизумабом, продемонстрировали дополнительный прирост (сверх 2,2 буквы, первоначально достигнутых с ранибизумабом) на 1,5 буквы через 12 месяцев после перехода на афлиберцепт. Наблюдала обратную зависимость между исходным BCVA и увеличением остроты зрения на 12-м месяце. Пациенты с более низким

исходным BCVA имели больший прирост остроты зрения к 12-му месяцу. Пациенты, получавшие ранибизумаб менее 3 месяцев до перехода, также показали больший прирост BCVA. В дополнение к уменьшению CRT после переключения на другой препарат уменьшалось накопление жидкости (SRF, IRF и суб-RPE). Полученные результаты указывают, что переход с ранибизумаба на афлиберцепт при рефрактерной нВМД, не дожидаясь 3 месяцев, может быть оправданным. Авторы подчеркивали важность трех начальных ежемесячных инъекций афлиберцепта после перехода на него. У пациентов, получивших три начальные ежемесячные инъекции, наблюдали более значимый прирост зрения по сравнению с теми, кто не получил их, что согласуется с другими исследованиями [66, 67].

Четырнадцать исследований продемонстрировали хороший терапевтический ответ у пациентов, устойчивых к ранибизумабу или бевацизумабу, при переходе на афлиберцепт (морфометрически (по ОКТ)), но только в пяти из них [49, 59–63, 68, 69] подтверждено улучшение на функциональном уровне. При этом некоторые эксперты подчеркивают, что, несмотря на сопоставимую эффективность афлиберцепта у пациентов ($n = 23$) с полной резистентностью к ранибизумабу (39,1 %) и больных с тахифилаксией (38,1 %, $n = 21$) по морфометрическим данным, средняя острота зрения улучшилась только в группе тахифилаксии ($p = 0,018$) и осталась неизменной в группе полной резистентности ($p = 0,37$) [69]. Кроме того, в группе тахифилаксии существенно уменьшилась отслойка субфовеальной PED.

Предлагаемый механизм переключения между двумя анти-VEGF препаратами обусловлен разными размерами молекул и связанным с размерами транспортом этих молекул через сетчатку в субретинальное пространство [70]. Афлиберцепт — ингибитор VEGF с более высокой эффективностью связывания и более широким спектром действия, чем ранибизумаб [43]. Он может помочь пациентам с хроническим отеком, несмотря на неэффективное стандартное лечение ранибизумабом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что любая инновационная технология в своем продвижении проходит несколько этапов. На смену недоверию приходит восторг, который сменяет тщательный системный метаанализ результатов и осмысление причин неудач с последующим планированием пути развития. Антиангиогенная терапия не стала исключением из правил, скорее ее закономерностью. Первоначальная концепция этой таргетной технологии строилась на признании факта, что молекула VEGF — самый мощный ключевой и доминирующий медиатор, запускающий и поддерживающий патологический ангиогенез при ВМД путем рецептор-лигандного взаимодействия. Теоретически блокирование этой молекулы должно прервать стимулы к росту новых сосудов и привести к запустеванию уже созревших новообразованных

сосудов. Для прерывания сигнального каскада VEGF фармакоиндустрия предложила 2 основных подхода: блокаду лиганда (антителами к VEGF, растворимыми рецепторами или фузионными белками) и блокаду тирозинкиназных рецепторов (антителами к рецепторам), расположенных на мембране эндотелиальной клетки сосудов. Наш арсенал анти-VEGF-препаратов быстро пополняется... Сегодня у нас не возникает вопросов: лечить или не лечить? как лечить (режимы T&E / *pro re nata*)? как долго лечить? Сегодня перед нами встает задача раннего распознавания рефрактерных форм нВМД и перевода на более перспективный препарат или комбинированную технологию с целью сохранения функций.

Полагаем, что первичный ответ лучше всего определять через 1 месяц после введения последней загрузочной фазы терапии (то есть к 4-му визиту, не позднее чем через 4 месяца). Первичные неудачи могут представлять собой истинное отсутствие реакции (тахифилаксия) или могут быть вызваны рядом других факторов, включая пропуск идеального временного окна для лечения (то есть лечение в стадии рубцевания) или неправильный диагноз, например другое заболевание сетчатки, такое как хроническая центральная серозная хориоретинит и т.д. Вторичные неудачи (плохой ответ или его отсутствие) — это глаза, которые демонстрируют морфологический ответ во время фазы инициации, но позже

показывают снижение чувствительности к лечению анти-VEGF (толерантность). При анализе результатов надлежит оценивать зрительные функции на исходном уровне и во всех последующих визитах, а также состояние нейросенсорной сетчатки, пигментного эпителия сетчатки — мембранного комплекса Бруха и сосудистой сети сосудистой оболочки, динамику этих слоев на фоне антиангиогенной терапии методом ОКТ.

ВЫВОДЫ

Распространенность рефрактерных форм в популяции первичной нВМД гораздо более высокая, чем предполагали в начале пути, и, по последним данным, достигает ≈33 %.

Раннее распознавание рефрактерных форм с диагностикой фармакологической причины (тахифилаксия/толерантность) и выработкой персонализированной стратегии лечения — путь к устранению резистентности к антиангиогенной терапии.

Более ранний перевод на другой анти-VEGF-препарат при выявлении рефрактерности у пациента с нВМД может восстановить эффективность антиангиогенного лечения и стабилизировать зрительные функции.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Трубилин В.Н. — научное редактирование;
Лихванцева В.Г. — написание текста;
Капкова С.Г. — техническое редактирование, сбор и анализ материала;
Геворкян А.С. — оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rofagha S., Bhisitkul R.B., Boyer D.S., Sadda S.R., Zhang K. SEVEN-UP Study Group Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120(11):2292–2299. DOI: 10.18240/jio.2017.01.14
- Slakter J.S. What to do when anti-VEGF therapy fails. *Retin Physician*. 2010. <https://www.retinalphysician.com/issues/2010/june-2010/what-to-do-when-anti-vegf-therapy-fails>
- Amoaku W.M., Chakravarthy U., Gale R., Gavin M., Ghanchi F. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)* 2015;29(6):721–731. DOI: 10.1038/eye.2015.48
- Yonekawa Y., Andreoli C., Miller J.B. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(1):29–35.e22. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.03.030
- Shin J.Y., Woo S.J., Ahn J., Park K.H. Anti-VEGF-refractory exudative age-related macular degeneration: differential response according to features on optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol*. 2013;27(6):425–432. DOI: 10.3341/kjo.2013.27.6.425
- Pinheiro-Costa J., Costa J.M., Beato J.N. Switch to aflibercept in the treatment of neovascular AMD: one-year results in clinical practice. *Ophthalmologica*. 2015;233(3–4):155–161. DOI: 10.1159/000381221
- Tozer K., Roller A.B., Chong L.P. Combination therapy for neovascular age-related macular degeneration refractory to anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2029–2034. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.03.016
- Moon da R.C., Lee D.K., Kim S.H., You Y.S., Kwon O.W. Aflibercept treatment for neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy refractory to anti-vascular endothelial growth factor. *Korean J Ophthalmol*. 2015;29(4):226–232. DOI: 10.3341/kjo.2015.29.4.226
- Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. MARINA Study Group Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419–1431. DOI: 10.1056/NEJMoa054481
- Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432–1444. DOI: 10.1056/NEJMoa062655
- Arincue C.A., Ma F., Bartselli G. One-year outcomes of aflibercept in recurrent or persistent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(3):426–436.e422. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.11.022
- Broadhead G.K., Hong T., Chang A.A. Treating the untreatable patient: current options for the management of treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(8):713–723. DOI: 10.1111/aos.12463
- Grewal D.S., Gill M.K., Sarezyk D., Lyon A.T., Mirza R.G. Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Eye (Lond)* 2014;28(7):895–899. DOI: 10.1038/eye.2014.101
- Tranos P., Vacalis A., Asteriadis S. Resistance to antivascular endothelial growth factor treatment in age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:485–490. DOI: 0.2147/DDDT.S43470
- Fung A.T., Kumar N., Vance S.K. Pilot study to evaluate the role of high-dose ranibizumab 2.0 mg in the management of neovascular age-related macular degeneration in patients with persistent/recurrent macular fluid <30 days following treatment with intravitreal anti-VEGF therapy (the LAST Study) *Eye (Lond)* 2012;26(9):1181–1187. DOI: 10.1038/eye.2012.174
- Byun Y.J., Lee S.J., Koh H.J. Predictors of response after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54:571–577.
- Otsuji T., Nagai Y., Shio K., Tsumura A. Initial non-responders to ranibizumab in the treatment of age-related macular degeneration (AMD) *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1487–1490.
- Krebs I., Glittenberg C., Ansari-Shahrezaei S. Non-responders to treatment with antagonists of vascular endothelial growth factor in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:1443–1446
- Barış M.E., Menteş J., Afrashi F. Subgroups and Features of Poor Responders to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration *Turk J Ophthalmol*. 2020 Oct; 50(5): 275–282. DOI: 10.4274/tjo.galenos.2020.38488
- Zweifel S.A., Engelbert M., Laud K. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(12):1596–1602. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.326
- Wolff B., Maftouhi M.Q., Mateo-Montoya A. Outer retinal cysts in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(6):e496–e499. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2011.02144.x
- Cohen S.Y., Mimoun G., Oubrahim H. LUMIERE Study Group. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina*. 2013;33:474–481.
- Lux A., Llacer H., Heussen F.M., Joussen A.M. Non-responders to bevacizumab (Avastin) therapy of choroidal neovascular lesions. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1318–1322.
- Ying G.S., Huang J., Maguire M.G. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group Baseline predictors for one-year

- visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(1):122–129. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.07.042
25. Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *Br J Ophthalmol*. 2012;96(1):1–2. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-301236.
 26. Gasperini J.L., Fawzi A.A., Khondkaryan A. Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(1):14–20. DOI: 10.1136/bjo.2011.204685
 27. Jang L., Gianniou C., Ambresin A., Mantel I. Refractory subretinal fluid in patients with neovascular age related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab: visual acuity outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253:1211–1216
 28. Eghoj M.S., Sorensen T.L. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(1):21–23. DOI: 10.1136/bjo.2011.203893
 29. Bunnell C.A. *Intensive Review of Internal Medicine*. Boston, MA: Harvard Medical School; 2009.
 30. Avgikos K.N., Horgan S.E., Sivaraj R.R., Hu K. Tachyphylaxis and bevacizumab. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1831–1832. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.03.040
 31. Schaal S., Kaplan H.J., Tezel T.H. Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? *Ophthalmology*. 2008;115(12):2199–2205. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.07.007
 32. Almony A., Mansouri A., Shah G.K., Blinder K.J. Efficacy of intravitreal bevacizumab after unresponsive treatment with intravitreal ranibizumab. *Can J Ophthalmol*. 2011;46(2):182–185. DOI: 10.3129/11-095
 33. Miura M., Iwasaki T., Goto H. Intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy after developing ranibizumab tachyphylaxis. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1591–1595.
 34. Hariri A., Diniz B., Fou L.V., Lam L.A., Nittala M.G., Sadda S.R. Quantitative OCT subanalysis of eyes with choroidal neovascularization switched from multiple injections of bevacizumab or ranibizumab to intravitreal aflibercept. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46(2):195–200.
 35. Forooghian F., Cukras C., Meyerle C.B., Chew E.Y., Wong W.T. Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2009;29:723–731.
 36. Kovach J.L., Schwartz S.G., Flynn H.W. Jr, Scott I.U. Anti-VEGF treatment strategies for wet AMD. *J Ophthalmol*. 2012;2012:786870.
 37. Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results: comparison of age-related macular degeneration treatments trials research group. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388–1398.
 38. Zuber-Laskawiec K., Kubicka-Trzaska A., Karska-Basta I. Non-responsiveness and tachyphylaxis to anti-vascular endothelial growth factor treatment in naive patients with exudative age-related macular degeneration. *J. Physiol. Pharmacol*. 2019;70 DOI: 10.26402/jpp.2019.5.13
 39. Андреев Д.А., Ших Е.В. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Andreev D.A., Shikh E.V. *Clinical pharmacology and pharmacotherapy*. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (In Russ.).]
 40. Westfall T.C., Westfall D.P. *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
 41. Ho A.C., Busbee B.G., Regillo K.D. for the HARBOR Study Group. Twenty-four-month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2181–2191. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.009
 42. Busbee B.G., Ho A.C., Brown D.M. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1046–1056. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.10.014
 43. Stewart M.W., Rosenfeld P.J., Penha F.M. Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye). *Retina*. 2012;32(3):434–457. DOI: 10.1097/IAE.0B013E31822C290F
 44. Xinyu Zhao, Lihui Meng, Youxin Chen. Comparative efficacy and safety of different regimens of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2021; 11(2): e040906. Published online 2021 Feb 5. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-040906
 45. Chikako Hara, Taku Wakabayashi, Yoko Fukushima. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with aflibercept. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Nov;257(11):2559–2569. DOI: 10.1007/s00417-019-04456-2
 46. Pikkil J., Attas S. What should I inject next? Challenging treatment decisions in the multiple anti-VEGF: a review of publications exploring anti-VEGF switching for nAMD. *Int Ophthalmol*. 2018;38:2031–2039.
 47. Wykoff C.C., Clark W.L., Nielsen J.S. Optimizing Anti-VEGF Treatment Outcomes for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018 Feb;24(2-a Suppl):S3–S15. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.2-a.s3
 48. Wang Z., Li M., Yao Y. *J Ophthalmol*. 2020 Sep 7;2020:9340356. DOI: 10.1155/2020/9340356
 49. Inoue M., Arakawa A., Yamane S. Variable response of vascularized pigment epithelial detachments to ranibizumab based on lesion subtypes, including polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2013;33:990–997.
 50. Punjabi O.S., Huang J., Rodriguez L. Imaging characteristics of neovascular pigment epithelial detachments and their response to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Br J Ophthalmol*. 2013 Aug;97(8):1024–1031. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303155
 51. Kaiser R.S., Gupta O.P., Regillo C.D. Ranibizumab for eyes previously treated with pegaptanib or bevacizumab without clinical response. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012;43(1):13–19. DOI: 10.3928/15428877-20111006-01
 52. Kaiser P.K. Emerging therapies for neovascular age-related macular degeneration: drugs in the pipeline. *Ophthalmology*. 2013;120(5 suppl):S11–S15.
 53. Aslankurt M., Aslan L., Aksoy A., Erden B., Cekic O. The results of switching between 2 anti-VEGF drugs, bevacizumab and ranibizumab, in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(4):553–557. DOI: 10.5301/ejo.5000268
 54. Kent J.S., Iordanous Y., Mao A., Powell A.M., Kent S.S., Sheidow T.G. Comparison of outcomes after switching treatment from intravitreal bevacizumab to ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*. 2012;47(2):159–164. DOI: 10.1016/j.cjco.2012.01.003
 55. Ehlken C., Jungmann S., Bohringer D. Switch of anti-VEGF agents is an option for nonresponders in the treatment of AMD. *Eye (Lond)*. 2014;28(5):538–545. DOI: 10.1038/eye.2014.64
 56. Gharbiya M., Parisi F., Cruciani F. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for retinal angiomatous proliferation in treatment-naïve eyes: long-term functional and anatomical results using a modified PRONTO-style regimen. *Retina*. 2014;34(2):298–305. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182979e62
 57. Chang A.A., Li H., Broadhead G.K. Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(1):188–192. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.08.035
 58. Bakall B., Folk J.C., Boldt H.C. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(1):15–22.e11. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.02.017
 59. Kumar N., Marsiglia M., Mrejen S. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2013;33(8):1605–1612. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31828e8551
 60. Fassnacht-Riederle H., Becker M., Graf N., Michels S. Effect of aflibercept in insufficient responders to prior anti-VEGF therapy in neovascular AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(11):1705–1709. DOI: 10.1007/s00417-014-2589-3
 61. Singh R.P., Srivastava S., Ehlers J.P. A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration, previously treated with ranibizumab or bevacizumab: 6-month interim analysis. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(suppl 1):i22–i27. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304798
 62. Ferrone P.J., Anwar F., Naysan J. Early initial clinical experience with intravitreal aflibercept for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(suppl 1):i17–i21. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304474
 63. Hall L.B., Zebardast N., Huang J.J., Adelmann R.A. Aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration in previously treated patients. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014;30(4):346–352. DOI: 10.1089/jop.2013.0188
 64. Messenger W.B., Campbell J.P., Faridi A. Injection frequency and anatomic outcomes 1 year following conversion to aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1205–1207. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304829.
 65. Razavi S., Kodjikian J., Giocanti-Aurégan A. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept in ranibizumab-refractory patients with neovascular age-related macular degeneration BMC Ophthalmol. 2021;21:90. DOI: 10.1186/s12886-021-01841-6
 66. Chang W., Noh D.H., Sagong M., Kim I.T. Pharmacogenetic association with early response to intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration in a Korean population. *Mol Vis*. 2013;19:702–709.
 67. Aghdam K.A., Pielan A., Framme C., Junker B. Visual and anatomic outcomes after conversion to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26(5):473–478. DOI: 10.5301/ejo.5000757
 68. Heussen F.M., Shao Q., Quyang Y. Clinical outcomes after switching treatment from intravitreal ranibizumab to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(6):909–915. DOI: 10.1007/s00417-013-2553-7
 69. Gokce G., Durukan A.H., Koylu M.T. Efficacy of aflibercept on exudative age-related macular degeneration in patients exhibiting complete ranibizumab resistance and tachyphylaxis. *Arq Bras Oftalmol*. Nov-Dec 2016;79(6):384–389. DOI: 10.5935/0004-2749.20160109
 70. Gaudreault J., Fei D., Beyer J.C. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina*. 2007;27(9):1260–1266. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318134eecd

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Лихванцева Вера Геннадьевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-3175-9592>

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Трубилин Владимир Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Капкова Светлана Георгиевна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Клиника академика Ройтберга АО «Медицина»,
Геворкян Армине Сейрановна
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация
2-й Тверской-Ямской пер., 10, Москва, 125047, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency
Academy of postgraduate education of FMBA
Likhvantseva Vera G.,
MD, Professor of the Ophthalmology Department
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3175-9592>

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency
Academy of postgraduate education of FMBA
Trubilin Vladimir N.
MD, Professor, head of the Ophthalmology Department
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency
Academy of postgraduate education of FMBA
Kapkova Svetlana G.
PhD, Assistant Professor of the Ophthalmology Department
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

Academy of postgraduate education of FMBA
Academician Roitberg Clinic JSC "Medicine"
Gevorgyan Armine S.
ophthalmologist
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation
2nd Tverskoy-Yamskoy lane, 10, Moscow, 125047, Russia