

# Лечение полипoidalной хориоидальной васкулопатии: фотодинамическая терапия, анти-VEGF терапия или их комбинация? Обзор современных клинических исследований



Е.К. Педанова



А.В. Дога

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2019;16(2):151–158

Полипoidalная хориоидальная васкулопатия считается редким подтипом неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации, специфическим признаком которой является хориоидальная ветвящаяся сосудистая сеть с аневризматическими расширениями на ее окончаниях (полипами), диагностировать которые стало возможным благодаря индоцианин-зеленой ангиографии. От типичной ВМД полипoidalную васкулопатию отличают некоторые офтальмоскопические проявления и данные диагностических методов исследования, таких как ОКТ с возможностью визуализации хориоидеи, ОКТ-ангиография и ангиография сосудов глазного дна, а также различия в экспрессии VEGF-фактора. Несмотря на разный ответ на антиангиогенную терапию, наличие патологической неоваскуляризации объясняет необходимость применения анти-VEGF молекул для лечения обеих форм ВМД. В статье приводится обзор современных литературных данных, посвященных методам лечения полипoidalной хориоидальной васкулопатии: монотерапии анти-VEGF препаратами, фотодинамической монотерапии, а также их комбинации. Основной акцент сделан на результаты проведенных мультицентровых рандомизированных клинических исследований с большим количеством пациентов по оценке эффективности Ранибизумаба и Афлиберцепта (EVEREST 2 и PLANET). В статье описаны краткосрочные и долгосрочные результаты лечения с учетом применяемых режимов дозирования, количества требуемых инъекций и необходимости комбинации монотерапии анти-VEGF препаратами с фотодинамической терапией. Результаты рандомизированных клинических исследований предоставляют доказательную базу, которая может быть использована клиническими специалистами для выбора оптимальной тактики лечения полипoidalной хориоидальной васкулопатии.

**Ключевые слова:** полипoidalная хориоидальная васкулопатия, возрастная макулярная дегенерация, ранибизумаб, афлиберцепт, фотодинамическая терапия, режимы дозирования

**Для цитирования:** Педанова Е.К., Дога А.В. Лечение полипoidalной хориоидальной васкулопатии: фотодинамическая терапия, анти-VEGF терапия или их комбинация? Обзор современных клинических исследований. *Офтальмология*. 2019;16(2): 151–158. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-2-151-158>

**Конфликт интересов:** компания «Bayer» обеспечивала финансовую поддержку публикации, а также техническую редакцию статьи и обеспечила взаимодействие между авторами настоящей публикации.

## Polypoidal Choroidal Vasculopathy Treatment: Photodynamic Therapy, Anti-VEGF Monotherapy or Combination. Review of Clinical Studies

E.K. Pedanova, A.V. Doga

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation



E.K. Pedanova, A.V. Doga

Contact information: Pedanova Elena H. elenamntk@mail.ru

Polypoidal Choroidal Vasculopathy Treatment: Photodynamic Therapy, Anti-VEGF Monotherapy or Combination...

**ABSTRACT****Ophthalmology in Russia. 2019;16(2):151–158**

Polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) is a rare subtype of neovascular age-related macular degeneration (AMD), its specific features are abnormal branching vascular network with aneurysmal dilatations (polyps), it can be diagnosed in indocyanine green angiography. PCV differs from typical AMD by some ophthalmoscopic manifestations, multimodal imaging data as angiography, OCT with the ability to visualize the choroid, OCT-angiography and expression of VEGF. Despite the different response to antiangiogenic therapy, the presence of pathological neovascularization requires anti-VEGF treatment for both AMD types. In this review, we summarize the latest literature data on the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy: anti-VEGF monotherapy, photodynamic monotherapy, and their combinations. Special attention is paid to the results of multicenter randomized clinical trials with a large number of patients evaluating efficacy of Ranibizumab and Aflibercept (EVEREST 2 and PLANET). The short-term and long-term results of treatment are presented, taking into account the dosing regimens, the number of required injections and the requirement for a combination of anti-VEGF monotherapy with photodynamic therapy. The results of randomized clinical trial are providing high level evidence to guide clinical specialists in choosing the most appropriate therapy for PCV.

**Keywords:** polypoid choroidal vasculopathy, age-related macular degeneration, Ranibizumab, Aflibercept, photodynamic therapy, dosing regimens

**For citation:** Pedanova E.H., Doga A.V. Polypoidal Choroidal Vasculopathy Treatment: Photodynamic Therapy, Anti-VEGF Monotherapy or Combination. Review of Clinical Studies. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(2): 151–158. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-2-151-158>

**Information Concerning Conflict of Interest:** Bayer, JSC provided financial support of the publication as well as technical editorial support and facilitated interactions between the Authors of current paper.

**ВВЕДЕНИЕ**

Полипоидная хориоидальная васкулопатия (ПХВ) считается редким подтипом неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД), специфическим признаком которой является хориоидальная ветвящаяся сосудистая сеть (ВСС) с аневризматическими расширениями на ее окончаниях (полипами), диагностировать которые стало возможным благодаря индоцианин-зеленой ангиографии (ИЗАГ) [1]. Распространенность ПХВ достигает в азиатском населении 56 % среди всех случаев ВМД и до 13 % у европеоидного населения [2, 3]. Однако, учитывая, что ИЗАГ не проводится в рутинной практике во многих европейских странах, считается, что распространенность ПХВ среди европеоидов недооценена. Несмотря на то что первое упоминание о ПХВ датируется еще 1982 годом, когда Lawrence Yannuzzi представил его на Macula Society Meeting в Майами, споры относительно принадлежности этой формы к ВМД или о проявлении самостоятельного заболевания продолжают до настоящего времени. После первых описаний данной патологии в ряде публикаций Yannuzzi и соавт. ввели термин «идиопатическая ПХВ», так как природа данных изменений была непонятна [4–6]. В работе были представлены основные специфические изменения у 11 пациентов, преимущественно афроамериканцев: геморрагическая и экссудативная отслойка пигментного эпителия в перипапиллярной зоне. С учетом предположения, согласно которому в основе изменений лежит патология собственных сосудов хориоидеи и неоваскуляризация хориоидального происхождения, было сделано заключение, что ПХВ является не разновидностью ВМД, а самостоятельной патологией сосудистой оболочки [7]. Позднее ряд авторов стал относить полипоидную васкулопатию к разновидности хориоидальной неоваскуляризации [8–10]. Даже проведенные в разные годы гистопатологические исследования не смогли до конца ответить на вопрос о природе пато-

логических сосудов при этой патологии [11, 12]. Новые данные были получены при мультимодальном использовании ИЗАГ и спектральной оптической томографии (ОКТ). А. Kawamura и соавт. при обследовании 31 глаза с ПХВ выявили два подтипа: 1-й тип — хориоидальная неоваскуляризация с питающим и дренирующим сосудом (13 глаз) и 2-й тип — аномалии собственно хориоидальных сосудов (18 глаз) [13]. В работе Khan и соавт. было показано, что аневризматические расширения (полипы) могут быть выявлены при самых разных формах неоваскулярной макулопатии (10). Впоследствии Yannuzzi на 5-м Международном конгрессе по ОКТ-ангиографии в Риме (2017) дал более точное название этой патологии — «аневризматическая неоваскуляризация 1-го типа», а позже в совместной публикации с Dansingani в 2018 году предложил считать ее не отдельной нозологической формой, а разновидностью хориоидальной неоваскуляризации, наиболее частым проявлением которой являются неоваскулярная форма ВМД и пахи-хориоидальные состояния [14].

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПХВ**

Полипоидная васкулопатия как подтип ВМД имеет с ней некоторые общие признаки. Так, обоим заболеваниям свойственно билатеральное течение и наличие патологической неоваскуляризации, приводящей к экссудативной макулопатии и витреоретинальным кровоизлияниям [15]. Соответственно подходы к лечению у них также сходные. В то же время имеются и существенные отличия, касающиеся как расовой принадлежности (преимущественно азиатская раса), так и офтальмокопических проявлений, а также данных диагностических методов исследования [16, 17]. Между двумя формами доказана разница в уровне выделяемого VEGF фактора. Так, по сравнению с контролем, при ПХВ уровень VEGF в водянистой влаге повышен, однако он значительно меньше такового при типичной ВМД, этим, вероятно,

и объясняется разный ответ на анти-VEGF терапию двух заболеваний [18–20]. В соответствии с этим ключевым моментом является дифференциальная диагностика ПХВ от других форм ВМД и определение ее четких диагностических критериев.

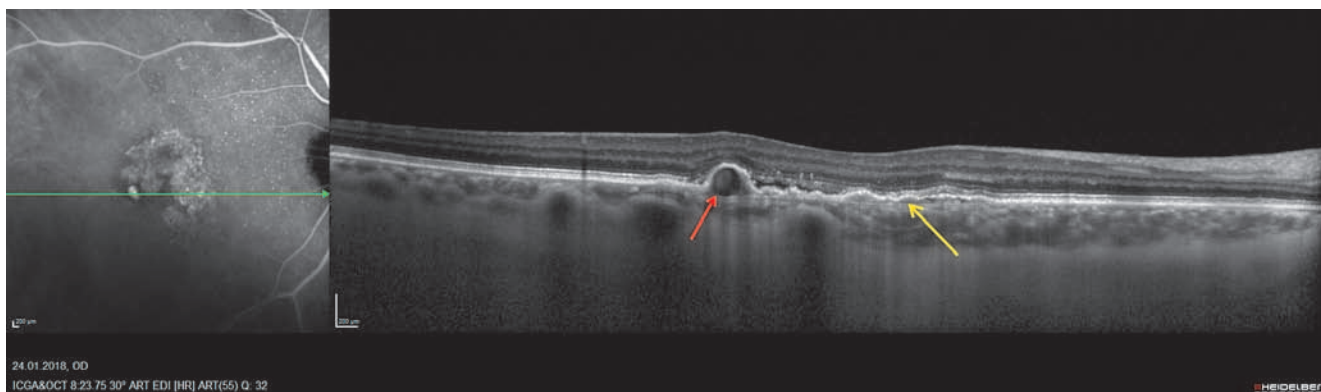
Косвенные признаки ПХВ, отличающие ее от типичной ВМД, можно оценить офтальмоскопически и с помощью неинвазивных методов исследования. Для ПХВ наличие друз в заднем полюсе не характерно, в большинстве случаев определяются обширные куполообразные отслойки РПЭ (рис. 1), также иногда визуализируются и сами полипы в виде красно-оранжевых узелков.

Большой вклад в диагностику ПХВ вносит оптическая когерентная томография (ОКТ). У большинства пациентов с ПХВ, помимо куполообразной отслойки РПЭ, на сканах ОКТ можно увидеть признак «зубца» — небольшую остроконечную отслойку РПЭ с оптически плотным содержимым и небольшим просветом внутри, представляющим собой полип, а также признак «двойного слоя», гиперрефлективные линии, соответствующие РПЭ и мембране Бруха, с содержимым средней рефлективности между ними, что соответствует сети новообразованных сосудов (рис. 2).



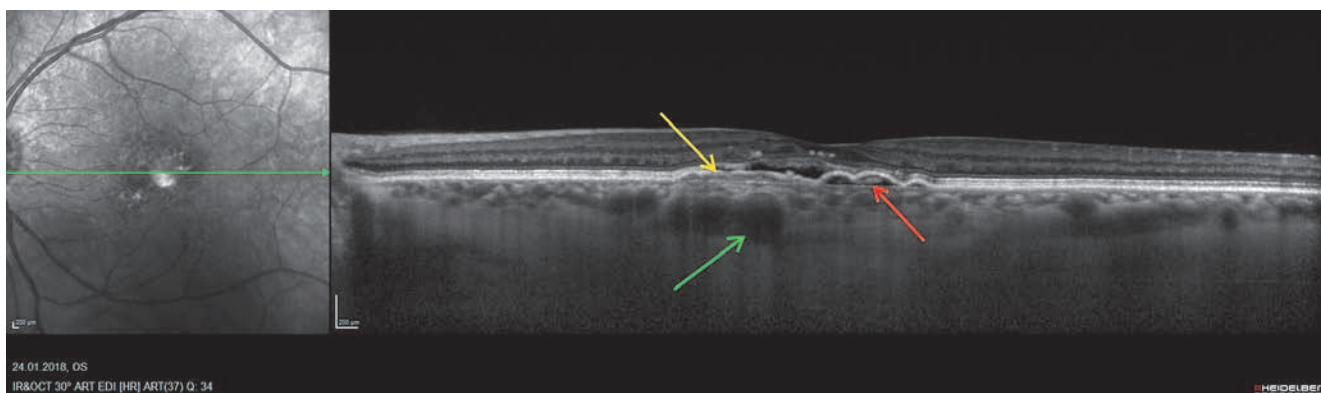
**Рис. 1.** Пациент Л. Фото глазного дна. Куполообразные отслойки РПЭ

**Fig. 1.** Patient L., Fundus photo. Dome-shaped RPE detachments



**Рис. 2.** Пациент П. ОКТ-скан. Зубцеобразная отслойка РПЭ с оптически плотным содержимым — полипом (красная стрелка), признак двойного слоя — ветвистая сосудистая сеть (желтая стрелка)

**Fig. 2.** Patient P. OCT-scan. Peak-shape RPE detachment — polyp (red arrow), “double layer sign” — branching vascular network (yellow arrow)



**Рис. 3.** Пациентка И. ОКТ с функцией EDI. Полип (красная стрелка), ветвящаяся сосудистая сеть (желтая стрелка), расширенные сосуды слоя Галлера в хориоиде

**Fig. 3.** Patient I. OCT-EDI. Polyp (red arrow), branching vascular network (yellow arrow), dilated Haller vessels in choroid



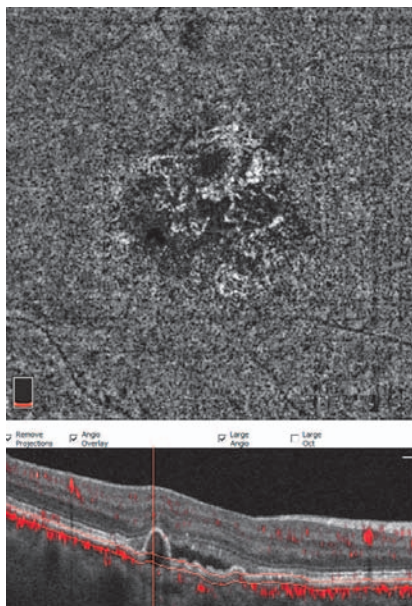
Исследования с помощью ОКТ-приборов с возможностью визуализации хориоидеи (функция EDI — улучшенного глубокого изображения или SWEPT source ОКТ) демонстрируют важную отличительную особенность ПХВ: у большинства пациентов имеется утолщенная сосудистая оболочка с расширенным слоем сосудов Галлера (пахихориоидальный фенотип) (рис. 3), в отличие от типичной ВМД, при которой сосудистая оболочка резко истончена [21].

Неинвазивный метод аутофлюоресценции позволяет в ряде случаев увидеть признак «кольца», паттерн локальной гипоаутофлюоресценции, окруженной гипераутофлюоресцентным кольцом, что соответствует полипу [22]. ОКТ-ангиография с высокой долей чувствительности показывает наличие ветвящейся сосудистой сети, однако сами полипы обычно не визуализируются (рис. 4) [23].

Все неинвазивные методы диагностики дают возможность предположить диагноз, однако методом, позволяющим окончательно подтвердить ПХВ, является лишь ИЗАГ, при которой полипы в виде гиперфлюоресцентных узелков видны в течение первых минут после введения индоцианин-зеленого красителя (рис. 5).

Результаты исследований, посвященных изучению ПХВ, были позже реализованы в виде диагностических алгоритмов, позволяющих поставить диагноз, как, например, алгоритм EVEREST study [24], либо провести отбор пациентов с подозрением на ПХВ для проведения ИЗАГ для окончательного подтверждения диагноза [25].

При этом следует принимать во внимание, что на территории Российской Федерации проведение ИЗАГ не является процедурой, выполняемой в рутинной практике.



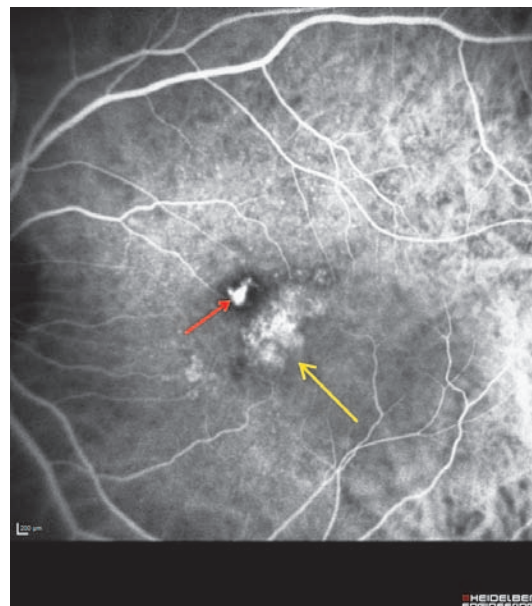
**Рис. 4.** Пациент Ф. ОКТ-ангиография. Сосудистая сеть на уровне хориокапилляров, полип не визуализируется

**Fig. 4.** Patient F. OCT-angiography. Vascular network in choriocapillaris layer, polyp is not visualized

Таким образом, диагноз ПХВ часто подтверждается уже в ходе пересмотра первичного диагноза (например, при неэффективности одного из методов лечения). Тем важнее практикующему врачу пользоваться теми подходами к терапии, которые потенциально подойдут любому пациенту с неоваскулярной ВМД, вне зависимости от ее подтипа.

## ФДТ МОНОТЕРАПИЯ

Фотодинамическая терапия с Визудином была первым методом, показавшим высокую эффективность терапии ПХВ в краткосрочном периоде. Через 12 месяцев после лечения повышение или сохранение остроты зрения было получено у 80 % пациентов с ПХВ (15). В проспективном исследовании Gomi и соавт., проведенном на азиатских пациентах, прибавка зрения 15 букв ETDRS была достигнута у 25 % пациентов с ПХВ, в то время как у пациентов с ВМД — лишь в 6 % случаев, что в очередной раз продемонстрировало разный ответ на лечение при двух заболеваниях [26]. Однако в исследовании с более длительным периодом наблюдений, проведенном Akaza, на сроке 24 месяца среди 31 пациента с ПХВ у 10 наблюдалась возвратная активность полипов, что сопровождалось снижением зрения и необходимостью выполнения дополнительных сеансов ФДТ [27]. Проведенный в 2015 году систематический обзор 29 долгосрочных исследований ПХВ, в котором были проанализированы результаты ФДТ у более чем 300 пациентов, показал, что прибавка зрения на 5,5 буквы ETDRS к 1 году снижалась до 1,5 буквы к сроку 2 года и была ниже на 3 буквы, чем исходные значения МКОЗ на сроке 3 года от начала лечения [28]. Снижение зрения могло быть обуслов-



**Рис. 5.** Пациент Н. Индоцианин-зеленая ангиография. Гиперфлюоресцентный полип (красная стрелка), ветвящаяся сосудистая сеть (желтая стрелка)

**Fig. 5.** Patient H. Indocyanine Green Angiography. Hyperfluorescent polyp (red arrow), branching vascular network (yellow arrow)

лено возвратной активностью полипов и появлением новых полипов из сохраненной ВСС, поскольку ФДТ не оказывает на нее влияния [29]. Возможные офтальмологические нежелательные явления ФДТ, такие как субретинальные кровоизлияния и разрывы ретинального пигментного эпителия, а также риск кумулятивного повреждения сосудов хориоидеи и РПЭ при повторных сеансах ФДТ, могут оказывать влияние на исход и ограничивать применение монотерапии ФДТ с Визудином для лечения ПХВ.

### АНТИ-VEGF МОНОТЕРАПИЯ

Уже в самых первых публикациях, касающихся применения анти-VEGF препаратов (Бевацизумаба и Ранибизумаба) в терапии ПХВ, было продемонстрировано снижение экссудации и стабилизация зрения, однако частота регресса полипов при этом была невысокой (25–40 %) [30–33]. Результаты открытого исследования PEARL 1 (0,5 мг Ранибизумаба) показали, что количество пациентов, прибавивших 15 букв ETDRS, достигло 23 % [34]. В исследовании LAPTOP при монотерапии Ранибизумабом в режиме «по потребности» прибавка остроты зрения была совсем небольшой (4 буквы), но при этом значимо ( $p = 0,004$ ) превышала результаты ФДТ с Вертепорфином (потеря 2 букв от исходной) [35, 36]. Однако во всех перечисленных исследованиях частоту закрытия полипов после лечения не изучали, в отличие от исследования EVEREST. В данном, одном из крупнейших мультицентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ) по лечению ПХВ, при сравнении группы монотерапии Ранибизумабом с группой монотерапии ФДТ была отмечена прибавка остроты зрения к 6 месяцам на 9,2 и 7,5 букв, соответственно, разница в закрытии полипов была существенной. Так, при монотерапии Ранибизумабом полное закрытие полипов было отмечено лишь в 28,6 % случаев, тогда как в группе ФДТ оно достигало 71,4 % ( $p < 0,01$ ) [37].

Возможность применения препарата Афлиберцепт для лечения ПХВ была впервые оценена в ходе post hoc analysis РКИ VIEW 2, в которое был включен 101 пациент из Японии [38]. При этом Афлиберцепт показал одинаковую эффективность по прибавке остроты зрения и снижению толщины сетчатки как при типичной ВМД (43 пациента), так и при полипoidной васкулопатии (24 пациента). Дальнейшие исследования, проведенные в 2015–2017 годах на небольших группах пациентов, показали сходные результаты по повышению остроты зрения на 5,5–10,8 букв, но процент регресса полипов при монотерапии Афлиберцептом оказался значительно выше, чем при монотерапии Ранибизумабом, и достигал 48–74 %, что в этом отношении оказалось сопоставимо с ФДТ [39–42]. В настоящее время все больший интерес вызывают исследования по изучению эффективности анти-VEGF терапии у пациентов с ПХВ в европеоидной популяции. Одно из таких исследований было проведено В. Wolff и соавт. в 2018 году (34 пациента). После

6 месяцев терапии Афлиберцептом в режиме 1 раз в два месяца при трех ежемесячных инъекциях среднее изменение МКОЗ составило +13 букв, у 62 % пациентов отмечалась резорбция полипов и у 67 % пациентов — полная резорбция субретинальной жидкости [43].

### КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Учитывая различный механизм действия основных методов лечения ПХВ (ФДТ обуславливает индуцированный фототромбоз сосудов и анти-VEGF терапия — снижение проницаемости сосудов), было сделано предположение о потенциальном усилении эффекта в случае комбинации обоих методов. Первые публикации по комбинации ФДТ с Визудином и анти-VEGF терапией при лечении азиатской популяции показали возможность получать более высокие зрительные результаты, чем при монотерапии ФДТ, а также снижать вероятность ФДТ-индуцированных осложнений [44–46]. Сходные результаты были получены и у европеоидных пациентов при комбинации анти-VEGF терапии и ФДТ с препаратом Фотолон [47].

В настоящее время выполнено два наиболее крупных рандомизированных клинических исследования по лечению полипoidной васкулопатии, включавших более 300 пациентов, у которых проводили сравнение моно- и комбинированной терапии ПХВ — EVEREST 2 и PLANET (таблица).

Исследование EVEREST 2, включавшее 322 пациента с ПХВ, длилось 2 года и было организовано с целью получения ответа на вопрос «является ли комбинация Ранибизумаб + ФДТ с Визудином более эффективной, чем монотерапия ФДТ, на основании прибавки остроты зрения и частоты регресса полипов». Через 12 месяцев после начала лечения в группе комбинированной терапии повышение остроты зрения достигло в среднем 8,3 буквы против 5,1 буквы в группе монотерапии Ранибизумабом ( $p = 0,013$ ). Частота полного закрытия полипов составила в группе комбинированной терапии 69,3 %, тогда как при монотерапии она была в два раза меньше (34,7 %,  $p < 0,01$ ). Аналогичная тенденция прослеживалась и относительно активности полипов — 79,5 и 50 %, соответственно. ФДТ также позволила снизить количество инъекций у пациентов, так, в группе комбинации их было проведено 5,2, в группе монотерапии — 7,3 за 12 месяцев [48].

Дизайн исследования PLANET предусматривал рандомизацию пациентов на группы после проведения трех загрузочных инъекций Афлиберцепта. Всем пациентам в течение первого года препарат вводили один раз в 8 недель, в случае отсутствия повышения зрения более 5 букв и появления признаков активности полипов проводили так называемую «терапию спасения»: переход на режим ежемесячного введения препарата и выполнение имитации ФДТ в одной группе, активной ФДТ с Визудином — в другой группе. Таким образом, предметом сравнения стала монотерапия Афлиберцептом и комбинация Афлиберцепта с активной ФДТ. Одним из важных итогов

**Таблица.** Дизайн рандомизированных клинических исследований EVEREST 2 и PLANET

	EVEREST 2	PLANET
Количество пациентов	322	318
Исследовательский вопрос	Является ли комбинация Ранибизумаб + ФДТ более эффективной, чем монотерапия ФДТ	Является ли монотерапия Афлиберцептом не менее эффективной, чем комбинация Афлиберцепт + активная ФДТ (в качестве терапии спасения в глазах с субоптимальным ответом)
Группы сравнения	Ранибизумаб монотерапия Ранибизумаб + ФДТ	Афлиберцепт + терапия спасения (Афлиберцепт 1 раз в 4 недели + имитация ФДТ) Афлиберцепт + терапия спасения (Афлиберцепт 1 раз в 4 недели + ФДТ)
Режим анти-VEGF	3 ежемесячные инъекции, затем режим «по потребности»	1 год: 3 ежемесячные инъекции, затем 1 раз в 8 недель 2 год: Режим «Лечить и увеличивать интервал»

**Table.** Study design: EVEREST 2 and PLANET

	EVEREST 2	PLANET
Number of patients	322	318
Question	Are there any differences in treatment outcomes between combination therapy with intravitreal ranibizumab and verteporfin photodynamic therapy compared with ranibizumab monotherapy in polypoidal choroidal vasculopathy?	For polypoidal choroidal vasculopathy, is monotherapy with intravitreal aflibercept injection (IAI) noninferior to IAI when photodynamic therapy (PDT) is added for eyes that have a suboptimal response?
Study groups	ranibizumab monotherapy ranibizumab + PDT	aflibercept + rescue therapy (aflibercept q4 + sham PDT) aflibercept + rescue therapy (aflibercept q4 + active PDT)
Anti-VEGF treatment regimen	3 monthly injections followed by PRN regimen	1 <sup>st</sup> year: 3 monthly injections followed by injections every 8 weeks; 2 <sup>nd</sup> year: Treat and Extend regimen

РКИ стало определение количества пациентов, которым терапия спасения потребовалась. К 12 месяцу в группе монотерапии их было всего 12,1 %, в группе комбинации — 14,3 % ( $p = 0,84$ ). В обеих группах повышение остроты зрения было значительным и достигало 10,7 и 10,8 буквы соответственно. Разницы по количеству пациентов с полным закрытием полипов между группами не выявлено (38,9 и 44,8 %,  $p = 0,32$ ), при этом более чем в 80 % глаз отсутствовали признаки активности полипов [49]. Такая же тенденция сохранялась и на второй год терапии после перехода на режим дозирования «лечить и увеличивать интервал». В 82 % случаев потребности в терапии спасения не было. Повышение остроты зрения в группе монотерапии Афлиберцептом было сопоставимым с группой комбинированного лечения (10,7 и 9,1 буквы соответственно). Отсутствие активности полипов демонстрировали 82,1 % пациентов в группе монотерапии Афлиберцептом и 85,6 % пациентов в группе комбинированной терапии. При более детальном анализе результатов подгруппы пациентов, которым все же потребовалось проведение терапии спасения в обеих группах исследования, обращает на себя внимание отсутствие дополнительных преимуществ при добавлении в лечение ФДТ. Так, у пациентов группы, получавшей терапию спасения Афлиберцептом, отмечалась средняя прибавка остроты зрения в 2,5 буквы. Такие же результаты наблюдались в подгруппе пациентов, получавших терапию спасения Афлиберцептом в комбинации с ФДТ. Режим «лечить и увеличивать интервал» способствовал уменьшению необходимого количества инъекций при сохранении полученных результатов. Так, в обеих группах количество инъекций, выполненных за первый год, составило 8,1, а за второй год это количество снизилось до 4,6 [50]. Таким образом, согласно результатам исследования PLANET, Афлиберцепт, в отличие от Ра-

нибизумаба, при применении в качестве монотерапии не уступает в эффективности применению в комбинации с ФДТ. В группе комбинированного лечения не отмечалось преимуществ как по повышению остроты зрения, так и по количеству инъекций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При полипозной хориоидальной васкулопатии, которая является разновидностью возрастной макулярной дегенерации, имеются одинаковые подходы к лечению. Однако из-за особенностей строения сосудистой оболочки, характера неоваскуляризации и некоторых офтальмоскопических проявлений ответ на терапию у них разный. Следовательно, необходимо своевременно выявлять ПХВ с помощью современных диагностических методик и назначать лечение согласно принципам доказательной медицины, основываясь на данных рандомизированных клинических исследований.

Несмотря на положительные краткосрочные результаты ФДТ в качестве монотерапии, метаанализ показал, что после трехлетнего периода наблюдений острота зрения пациентов оказывается ниже исходного уровня из-за возвратной активности процесса и возможных ФДТ-индуцированных осложнений (28). Монотерапию ФДТ с Визудином, особенно у пациентов с исходно высокой остротой зрения, следует применять с большой осторожностью.

В настоящее время для лечения ПХВ широко применяются анти-VEGF препараты, приводящие к снижению активности заболевания и повышению зрительных функций. Однако следует принимать во внимание, что у пациентов может отмечаться различный ответ на лечение в зависимости от выбранного анти-VEGF препарата. Так, 20–25 % случаев неоваскулярной ВМД с недостаточным ответом на терапию Ранибизумабом



могут относиться к ПХВ [3]. Прямого сравнения зарегистрированных анти-VEGF препаратов в терапии ПХВ не проводилось, однако, согласно данным РКИ, Ранибизумаб в качестве монотерапии данной патологии демонстрирует меньшую эффективность по сравнению с комбинированным лечением с использованием ФДТ [48]. Афлиберцепт, в свою очередь, демонстрировал сопоставимые показатели эффективности как при применении в виде монотерапии, так и в комбинации с ФДТ [49]. Однако следует учитывать и режимы дозирования, которые применялись в исследованиях: Афлиберцепт в фиксированном проактивном режиме, а Ранибизумаб — «по потребности», что относится к реактивным режимам с ожидаемо худшим функциональным результатом.

Результаты комбинации Ранибизумаба с фотодинамической терапией значительно превосходят Ранибизумаб в качестве монотерапии как по остроте зрения, так и по проценту закрытия полипов (69,3 и 34,7 % соответственно). Комбинация с ФДТ позволяет также снизить потребность пациента в инъекциях до 5,2 в год [48].

В свою очередь, при монотерапии Афлиберцептом более 85 % пациентов не нуждаются в дополнительном назначении ФДТ в качестве терапии спасения. Частота полного закрытия полипов в 33,1 %, среднее повышение остроты зрения на 10,7 буквы и отсутствие активности у 82,1 % пациентов сохраняются на сроке до 24 месяцев. Применяемый на втором году режим «лечить и увеличи-

вать интервал» позволяет при этом снизить необходимое количество инъекций до 4,6 в год без дополнительного включения ФДТ [49]. Добавление фотодинамической терапии не обладает дополнительными преимуществами для достижения функционального и анатомического результата при применении в качестве «терапии спасения», что позволяет использовать Афлиберцепт как монотерапию ПХВ.

Учитывая то, что ИЗАГ, являющаяся единственным достоверным методом диагностики ПХВ, не проводится в условиях рутинной клинической практики всем пациентам с ВМД, необходимо выбирать такой метод лечения, который обладает наибольшим потенциалом в отношении достижения максимального эффекта у любого пациента, вне зависимости от наличия у него ПХВ. В данное время основным методом терапии неоваскулярной ВМД является анти-VEGF терапия. При этом, согласно результатам клинических исследований, имеются все основания полагать, что монотерапия препаратом Афлиберцепт, в отличие от других анти-VEGF препаратов, может использоваться у любого пациента с неоваскулярной ВМД, вне зависимости от ее подтипа.

#### УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Педанова Е.К. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, подготовка иллюстраций;

Доба А.В. — концепция и дизайн исследования, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Spaide R.F., Yannuzzi L.A., Slakter J.S., Sorenson J., Orlach D.A. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 1995;15(2):100–110.
- Honda S., Matsumiya W., Negi A. Polypoidal choroidal vasculopathy: clinical features and genetic predisposition. *Ophthalmologica*. 2014;231(2):59–74. DOI: 10.1159/000355488
- Hatz K., Prunte C. Polypoidal choroidal vasculopathy in Caucasian patients with presumed neovascular age-related macular degeneration and poor ranibizumab response *Br J Ophthalmol*. 2014 Feb;98(2):188–194. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303444
- Yannuzzi L., Sorenson J., Spaide R.F., Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCVC). *Retina*. 1990;10(1):1–8.
- Stern R.M., Zakov Z.N., Zegarra H., Gutman F.A. Multiple recurrent serosanguineous retinal pigment epithelial detachments in black women. *Am J Ophthalmol*. 1985 Oct 15;100(4):560–569.
- Kleiner R.C., Brucker A.J., Johnston R.L. The posterior uveal bleeding syndrome. *Retina*. 1990;10(1):9–17.
- Yannuzzi L.A., Ciardella A., Spaide R.F., Rabb M., Freund K.B., Orlock D.A. The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1997 Apr;115(4):478–85.
- Yannuzzi L.A., Wong D.W., Sforzolini B.S., Goldbaum M., Tang K.C., Spaide R.F., Freund K.B., Slakter J.S., Guyer D.R., Sorenson J.A., Fisher Y., Maberley D., Orlock D.A. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1999 Nov;117(11):1503–1510.
- Lim T.H., Laude A., Tan C.S. Polypoidal choroidal vasculopathy: an angiographic discussion. *Eye (Lond)*. 2010 Mar;24(3):483–490. DOI: 10.1038/eye.2009.323
- Khan S., Engelbert M., Imamura Y., Freund K.B. Polypoidal choroidal vasculopathy: simultaneous indocyanine green angiography and eye-tracked spectral domain optical coherence tomography findings. *Retina*. 2012 Jun;32(6):1057–1068. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31823beb14
- Rosa R.H. Jr, Davis J.L., Eifrig C.W. Clinicopathologic Correlation of Idiopathic Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Arch Ophthalmol*. 2002 Apr;120(4):502–508.
- Nakashizuka H., Mitsumata M., Okisaka S., Shimada H., Kawamura A., Mori R., Yuzawa M. Clinicopathologic findings in polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Nov;49(11):4729–4737. DOI: 10.1167/iovs.08.2134
- Kawamura A., Yuzawa M., Mori R., Haruyama M., Tanaka K. Indocyanine green angiographic and optical coherence tomographic findings support classification of polypoidal choroidal vasculopathy into two types. *Acta Ophthalmol*. 2013 Sep;91(6):e474–e481. DOI: 10.1111/aos.12110
- Dansingani K.K., Gal-Or O., Sadda S.R., Yannuzzi L.A., Freund K.B. Understanding aneurysmal type 1 neovascularisation (polypoidal choroidal vasculopathy): a lesson in the taxonomy of “expanded spectra”. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Mar;46(2):189–200. DOI: 10.1111/ceo.13114
- Imamura Y., Engelbert M., Iida T., Freund K.B., Yannuzzi L.A. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol*. 2010 Nov-Dec;55(6):501–515. DOI: 10.1016/j.survophthal.2010.03.004
- Chung S.E., Kang S.W., Lee J.H., Kim Y.T. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2011 May;118(5):840–845. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.09.012
- Laude A., Cackett P.D., Vithana E.N., Yeo I.Y., Wong D., Koh A.H., Wong T.Y., Aung T. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration: same or different disease? *Prog Retin Eye Res*. 2010 Jan;29(1):19–29. doi: 10.1016/j.preteyeres.2009.10.001.
- Tong J.P., Chan W.M., Liu D.T., Lai T.Y., Choy K.W., Pang C.P., Lam D.S. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:456–462.
- Matsuoka M., Ogata N., Otsuji T., Nishimura T., Takahashi K., Matsumura M. Expression of pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in choroidal neovascular membranes and polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2004 Jun;88(6):809–815.
- Lee M.Y., Lee W.K., Baek J., Kwon O.W., Lee J.H. Photodynamic therapy versus combination therapy in polypoidal choroidal vasculopathy: changes of aqueous vascular endothelial growth factor. *Am J Ophthalmol*. 2013 Aug;156(2):343–348. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.04.001
- Cheung C.M.G., Lai T.Y.Y., Ruamviboonsuk P., Chen S.J., Chen Y., Freund K.B., Gomi F., Koh A.H., Lee W.K., Wong T.Y. Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Definition, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Ophthalmology*. 2018 May;125(5):708–724. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.11.019
- Майорова А.М., Доба А.В., Педанова Е.К., Володин П.Л. Аутофлуоресценция глазного дна в комплексной диагностике полипозной хориоидальной васкулопатии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;4:141–143. [Mayorova A.M., Doga A.V., Pedanova E.K., Volodin P.L. Autofluorescence of the fundus in the complex diagnosis of polypoid choroidal vasculopathy. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2017;4:141–143 (In Russ.)].
- Панова И.Е., Шаимов Т.Б., Шаимова В.А. Неинвазивная диагностика полипозной хориоидальной васкулопатии как варианта течения возрастной

- макулярной дегенерации. *Офтальмология*. 2018;15(2S):273–280. [Panova I.E., Shaimov T.B., Shaimova V.A. Non-Invasive Diagnosis of Polypoidal Choroidal Vasculopathy as a Variant of the Course of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology in Russia = Ophthalmologia*. 2018;15(2S):273–280 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-2S-273-280
24. Tan C.S., Ngo W.K., Chen J.P., Tan N.W., Lim T.H.; EVEREST Study Group. EVEREST study report 2: imaging and grading protocol, and baseline characteristics of a randomised controlled trial of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2015 May;99(5):624–628. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305674
  25. Шаймов Т.Б., Панова И.Е., Шаймова В.А. Ангиография с индоцианин-зеленым в алгоритме диагностики полипoidalной хориоидальной васкулопатии при возрастной макулярной дегенерации. *Практическая медицина*. 2017;2(9,110):253–258. [Shaimov T.B., Panova I.E., Shaimova V.A. Indocyanine green angiography in the algorithm of diagnostics of polypoidal chorioidal vasculopathy in age-related macular degeneration. *Practical medicine = Prakticheskaya meditsina*. 2017;2(9,110):253–258 (In Russ.)].
  26. Gomi F., Ohji M., Sayanagi K., Sawa M., Sakaguchi H., Oshima Y., Ikuno Y., Tano Y. One-year outcomes of photodynamic therapy in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology*. 2008;115(1):141e146 DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.02.031
  27. Akaza E., Yuzawa M., Mori R. Three-year follow-up results of photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2011 Jan;55(1):39–44. DOI: 10.1007/s10384-010-0886-x
  28. Wong C.W., Cheung C.M., Mathur R., Li X., Chan C.M., Yeo I., Wong E., Lee S.Y., Wong D., Wong T.Y. Three-year results of polypoidal choroidal vasculopathy treated with photodynamic therapy: retrospective study and systematic review. *Retina*. 2015 Aug;35(8):1577–1593. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000499
  29. Tsuchiya D., Yamamoto T., Kawasaki R., Yamashita H. Two-year visual outcomes after photodynamic therapy in age-related macular degeneration patients with or without polypoidal choroidal vasculopathy lesions. *Retina*. 2009 Jul-Aug;29(7):960–955. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181a3b7c5
  30. Gomi F., Sawa M., Sakaguchi H., Tsujikawa M., Oshima Y., Kamei M., Tano Y. Efficacy of intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2008 Jan;92(1):70–73.
  31. Lai T.Y., Lee G.K., Luk F.O., Lam D.S. Intravitreal ranibizumab with or without photodynamic therapy for the treatment of symptomatic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2011 Sep;31(8):1581–1588. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31820d3f3f
  32. Ogino K., Tsujikawa A., Yamashiro K., Ooto S., Oishi A., Nakata I., Miyake M., Yoshimura N. Intravitreal injection of ranibizumab for recovery of macular function in eyes with subfoveal polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 May 1;54(5):3771–3779. DOI: 10.1167/iiov.12-11494
  33. Kang H.M., Koh H.J. Long-term visual outcome and prognostic factors after intravitreal ranibizumab injections for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2013 Oct;156(4):652–660. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.05.038
  34. Kokame G.T., Yeung L., Teramoto K., Lai J.C., Wee R. Polypoidal choroidal vasculopathy exudation and hemorrhage: results of monthly ranibizumab therapy at one year. *Ophthalmologica*. 2014;231(2):94–102. DOI: 10.1159/000354072
  35. Oishi A., Kojima H., Mandai M., Honda S., Matsuoka T., Oh H., Kita M., Nagai T., Fujihara M., Bessho N., Uenishi M., Kurimoto Y., Negi A. Comparison of the effect of ranibizumab and verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy: 12-month LAPTOP study results. *Am J Ophthalmol*. 2013 Oct;156(4):644–651. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.05.024
  36. Oishi A., Miyamoto N., Mandai M., Honda S., Matsuoka T., Oh H., Kita M., Nagai T., Bessho N., Uenishi M., Kurimoto Y., Negi A. LAPTOP study: a 24-month trial of verteporfin versus ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):1151–1152. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.12.037
  37. Koh A., Lee W.K., Chen L.J., Chen S.J., Hashad Y., Kim H., Lai T.Y., Pilz S., Ruamviboonsuk P., Tokaji E., Weisberger A., Lim T.H. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2012 Sep;32(8):1453–1464.
  38. Ogura Y., Terasaki H., Gomi F., Yuzawa M., Iida T., Honda M., Nishijo K., Sowade O., Komori T., Schmidt-Erfurth U., Simader C., Chong V. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept injection in wet age-related macular degeneration: outcomes in the Japanese subgroup of the VIEW 2 study. *Br J Ophthalmol*. 2015 Jan;99(1):92–97. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305076
  39. Yamamoto A., Okada A.A., Kano M., Koizumi H., Saito M., Maruko I., Sekiryu T., Iida T. One-year results of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology*. 2015 Sep;122(9):1866–1872. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.05.024
  40. Oishi A., Tsujikawa A., Yamashiro K., Ooto S., Tamura H., Nakanishi H., Ueda-Arakawa N., Miyake M., Akagi-Kurashige Y., Hata M., Yoshikawa M., Kuroda Y., Takahashi A., Yoshimura N. One-year result of aflibercept treatment on age-related macular degeneration and predictive factors for visual outcome. *Am J Ophthalmol*. 2015 May;159(5):853–860.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.01.018
  41. Inoue M., Yamane S., Taoka R., Arakawa A., Kadonosono K. Aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy: as needed versus fixed interval dosing. *Retina*. 2016 Aug;36(8):1527–1534. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000933
  42. Arakawa A., Inoue M., Sato S., Yamane S., Kadonosono K. Efficacy of intravitreal aflibercept injections for Japanese patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Clin Ophthalmol*. 2017 Apr 27;11:797–802. DOI: 10.2147/OPHTH.S129164
  43. Wolff B., Vasseur V., Cahuzac A., Coscas F., Castelnovo L., Favard C., Michel G., François C., Salomon L., Mauguet-Fajssé M. Aflibercept Treatment in Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Results of a Prospective Study in a Caucasian Population. *Ophthalmologica*. 2018;240(4):208–212. DOI: 10.1159/000488808
  44. Gomi F., Sawa M., Wakabayashi T., Sasamoto Y., Suzuki M., Tsujikawa M. Efficacy of intravitreal bevacizumab combined with photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2010 Jul;150(1):48–54.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.02.008
  45. Tomita K., Tsujikawa A., Yamashiro K., Ooto S., Tamura H., Otani A., Nakayama Y., Yoshimura N. Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy with photodynamic therapy combined with intravitreal injections of ranibizumab. *Am J Ophthalmol*. 2012 Jan;153(1):68–80.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.07.001
  46. Sato T., Kishi S., Matsumoto H., Mukai R. Comparisons of outcomes with different intervals between adjunctive ranibizumab and photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2013 Jul;156(1):95–105.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.02.006
  47. Майорова А.М., Догa А.В., Педанова Е.К. Клинико-функциональные результаты комбинированной терапии полипoidalной хориоидальной васкулопатии. *Практическая медицина*. 2018.3;(114):114–117. [Mayorova A.M., Doga A.V., Pedanova E.K. Clinical and functional outcomes of combined treatment for polypoidal choroidal vasculopathy. *Practical medicine = Prakticheskaya meditsina*. 2018.3;(114):114–117 (In Russ.)].
  48. Koh A., Lai T.Y., Takahashi K., Wong T.Y., Chen L.J., Ruamviboonsuk P., Tan C.S., Feller C., Margaron P., Lim T.H., Lee W.K. Efficacy and safety of ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Nov 1;135(11):1206–1213. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.4030
  49. Lee W.K., Iida T., Ogura Y., Chen S.J., Wong T.Y., Mitchell P., Cheung G.C.M., Zhang Z., Leal S., Ishibashi T.; PLANET Investigators. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in the PLANET Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(7):786–793. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.1804
  50. Wong T.Y., Ogura Y., Lee W.K., Iida T., Chen S.-J., Mitchell P., Gemmy Cheung C.M., Zhang Z., Leal S., Ishibashi T., On Behalf Of The Planet Investigators. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy: 2-Year Results of the PLANET Study. *American Journal of Ophthalmology*. (2019), Publication stage: In Press Accepted Manuscript Published online: March 5, 2019. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.02.027

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России  
Педанова Елена Константиновна  
кандидат медицинских наук, научный сотрудник  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация  
orcid.org/0000-0001-5191-3385

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России  
Догa Александр Викторович  
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе  
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация  
orcid.org/0000-0003-2519-8941

## ABOUT THE AUTHORS

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Pedanova Elena K.  
PhD, researcher  
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation  
orcid.org/0000-0001-5191-3385

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution  
Doga Alexander V.  
MD, professor, deputy CEO for Scientific and Clinical work  
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation  
orcid.org/0000-0003-2519-8941