

Использование анти-VEGF терапии при ОЦВС и ОБВС: исследования BRAVO и CRUISE Image



## Использование анти-VEGF терапии при ОЦВС и ОБВС: исследования BRAVO и CRUISE

Использование анти-VEGF-препаратов в лечении макулярного отека при [окклюзии вен сетчатки](#) (ОВС) позволяет прервать патофизиологический каскад неоваскуляризации и прогрессирования заболевания на относительно ранних стадиях. Одним из таких препаратов является ранибизумаб, эффективность и безопасность которого продемонстрированы и продолжают исследоваться в серии контролируемых рандомизированных исследований, включивших пациентов отдельно с окклюзией центральной вены сетчатки (ОЦВС)<sup>1-3</sup> или с окклюзией ветви центральной вены сетчатки (ОБВС), а также больных с ОВС вне зависимости от уровня поражения.

Результаты двух крупных исследований — **BRAVO**<sup>4,7</sup> и **CRUISE**<sup>1,8,9</sup> — показали, что терапия ранибизумабом приводит к значимому улучшению остроты зрения через полгода после начала терапии и обеспечивает сохранение достигнутого улучшения с 6 по 12 мес. При этом профиль безопасности препарата соответствовал данным, полученным в ранее проведенных исследованиях III фазы<sup>10</sup>, а новых нежелательных явлений выявлено не было.

### Дизайн исследований

#### Первичные цели:

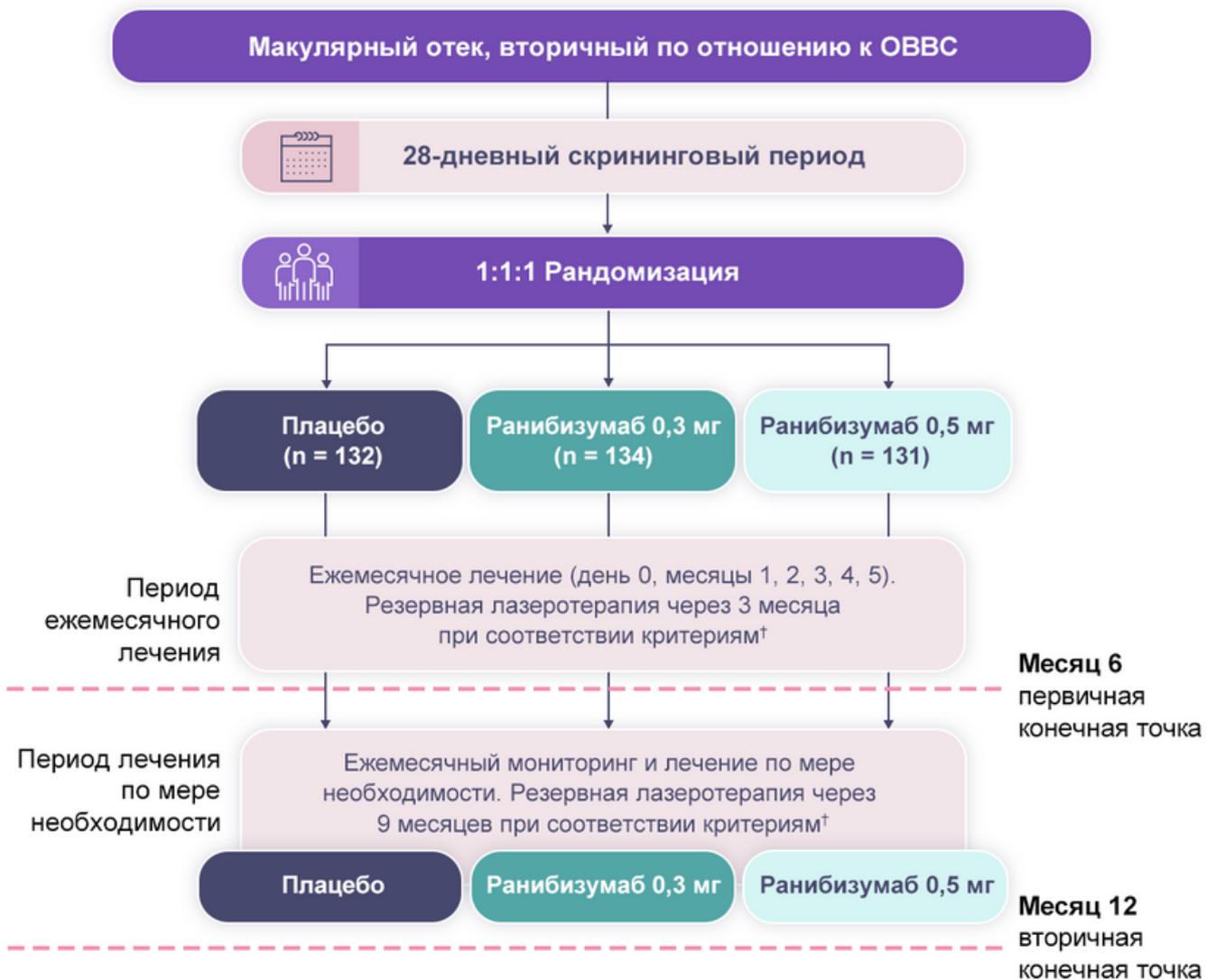
- Оценить эффективность интравитреальных инъекций ранибизумаба, назначавшегося ежемесячно в течение 6 месяцев, на основании среднего изменения максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) от исходного значения до значения через 6 месяцев (первичная конечная точка эффективности).
- Оценить безопасность интравитреальных инъекций ранибизумаба через 6 и 12 месяцев — во время периода ежемесячного лечения и периода лечения по мере необходимости, согласно определенным протоколом критериям возобновления лечения (первичная конечная точка безопасности).

## Вторичные цели:

- Оценить эффективность ранибизумаба в отношении:
  - среднего изменения МКОЗ с течением времени;
  - количества пациентов, достигших улучшения МКОЗ более чем на 15 букв ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) с течением времени;
  - среднего изменения толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС) с течением времени;
  - субъективных исходов зрительной функции с помощью оценки скорости чтения и данных опросника NEI-VFQ 25 (например, общий балл, зрение в целом, показатели, характеризующие деятельность, связанную со зрением вблизи и вдаль).

Дизайн исследований **BRAVO**<sup>4,7</sup> и **CRUISE**<sup>1,8,9</sup> представлен на рис. 1 и 2.

Image



**Рисунок 1.** Дизайн исследования BRAVO

**Примечания.**

† Лечили, если МКОЗ составляла 20/40 или хуже или при средней ТЦЗС  $\geq 250$  мкм.

† Кровоизлияния достаточно рассосались для применения лазеротерапии И ОЗ составляет 20/40 в эквиваленте таблицы Снеллена или хуже, либо при ТЦЗС  $\geq 250$  мкм И МКОЗ, увеличившейся на  $>$  чем 5 букв, либо при ТЦЗС, уменьшившейся на  $>$  чем 50 мкм в сравнении с визитом за 3 месяца перед настоящим визитом.

**OBVS** — окклюзия ветвей центральной вены сетчатки; **PRN** — pro re nata (по мере необходимости).

Image



**Рисунок 2.** Дизайн исследования CRUISE

**Примечание.**

\* Лечили, если МКОЗ составляла 20/40 в эквиваленте таблицы Снеллена или хуже или при средней ТЦЗС  $\geq 250$  мкм.

**Критерии включения и исключения**

Ключевые критерии включения в исследования и исключения обозначены в табл. 1.

**Таблица 1** — Критерии включения и исключения

Image

Критерии включения	Критерии исключения
<ul style="list-style-type: none"><li>• подписанное информированное согласие;</li><li>• возраст <math>\geq 18</math> лет;</li><li>• фовеальный макулярный отек с вовлечением центральной области сетчатки, вторичный по отношению к окклюзии ветви вены сетчатки (ОВВС) в исследовании BRAVO или ОЦВС в исследовании CRUISE, диагностированный в течение 12 месяцев до скрининга*;</li><li>• МКОЗ от 20/40 до 20/400 в эквиваленте таблицы Снеллена*, применяемой к исследуемому глазу;</li><li>• средняя ТЦЗС <math>\geq 250</math> мкм* при скрининге и в день 0.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• предшествующий эпизод ОВС*;</li><li>• лазерная коагуляция по поводу макулярного отека менее чем за 4 месяца до дня 0*;</li><li>• внутриглазное применение кортикостероидов менее чем за 3 месяца до дня 0*;</li><li>• анамнез лечения препаратами, блокирующими VEGF:<ul style="list-style-type: none"><li>— интравитреально менее чем за 6 месяцев до дня 0*;</li><li>— системно менее чем за 6 месяцев до дня 0;</li></ul></li><li>• живой афферентный папиллярный дефект*;</li><li>• улучшение МКОЗ на более чем 10 букв в период между скринингом и днем 0*;</li><li>• инсульт или инфаркт миокарда менее чем за 3 месяца до дня 0.</li></ul>

**Примечание.**

\* Применяется к исследуемому глазу.

## Результаты

### Оценка эффективности

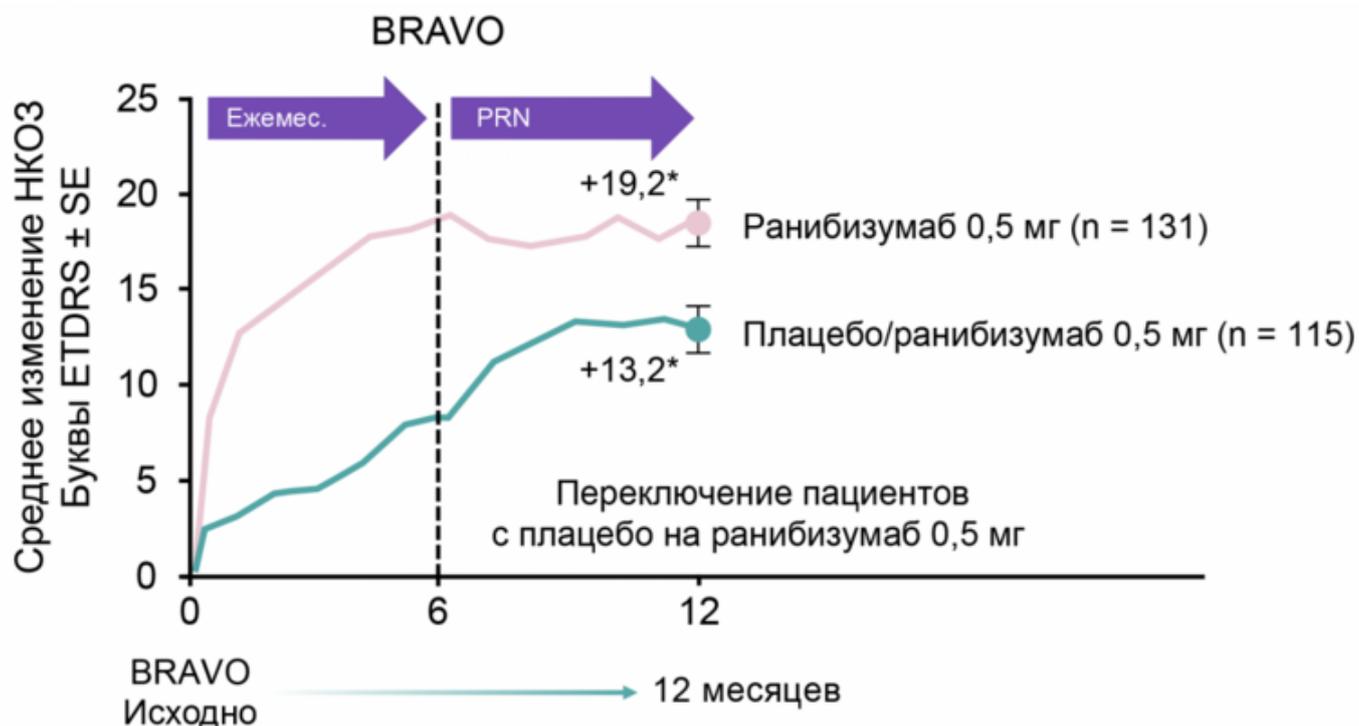
Результаты продемонстрировали значимое улучшение остроты зрения через полгода после начала лечения ранибизумабом по сравнению с исходным уровнем и группой плацебо (первичная конечная точка). Быстрый и значимый функциональный и анатомический ответ наблюдался уже на 7-е сутки. Было зарегистрировано

сохранение достигнутого улучшения зрения с 6 по 12 месяц при переключении с ежемесячного режима на режим PRN. Однако улучшение ОЗ к 12 месяцу было более выражено в группе пациентов, получавших ранибизумаб с самого начала исследования.

У пациентов из группы плацебо, которые с 6-го месяца были переведены на ранибизумаб 0,5 мг, наблюдалось улучшение зрения:

- с +7,3 (6 месяц) до +12,1 (12 месяц) буквы (BRAVO) (рис. 3);
- с +0,8 (6 месяц) до +7,3 (12 месяц) буквы (CRUISE) (рис. 4).

Image

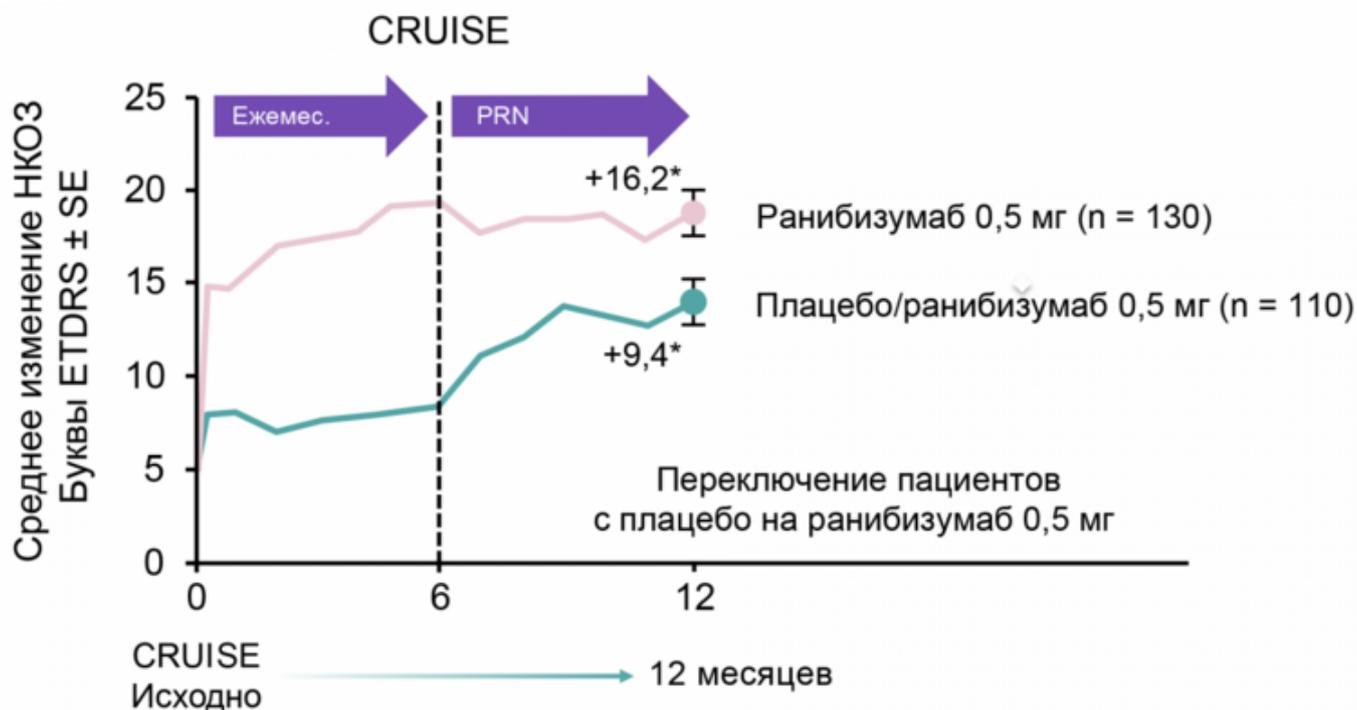


**Рисунок 3.** Динамика улучшения зрения у пациентов с ОВВС в течение 12 месяцев терапии ранибизумабом в исследовании BRAVO

**Примечание.**

**ETDRS** — Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; **SE** — стандартная ошибка.

Image



**Рисунок 4.** Улучшение зрения у пациентов с ОЦВС в течение 12 месяцев терапии ранибизумабом в исследовании CRUISE

### Оценка безопасности

Профиль безопасности соответствовал данным, полученным в ранее проведенных исследованиях ранибизумаба III фазы<sup>10</sup>. У пациентов с ОВВС<sup>7</sup> и ОЦВС<sup>8</sup> не было выявлено каких-либо новых нежелательных явлений (табл. 2).

**Таблица 2** — Обобщение данных по безопасности

BRAVO	CRUISE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ни одного случая эндофтальмита.</li> <li>• Ни одного случая отслойки сетчатки.</li> <li>• Низкая частота серьезных тромбоемболий (2,3%) через 12 месяцев терапии.</li> <li>• Два случая летальных исходов (в группе плацебо и в группе ранибизумаба 0,5 мг).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Один случай эндофтальмита (в группе ранибизумаба 0,5 мг).</li> <li>• Один случай отслойки сетчатки (в группе ранибизумаба 0,3 мг).</li> <li>• Низкая частота серьезных тромбоемболий (0,7-2,35%) через 12 месяцев терапии.</li> <li>• Три случая летальных исходов (в каждой группе лечения).</li> </ul>

### Список литературы

1. [www.clinicaltrials.gov/show/NCT00485836](http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00485836) (CRUISE).
2. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01535261](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01535261) (CRYSTAL).
3. [www.clinicaltrials.gov/show/NCT01396083](http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01396083) (COMRADE-C).
4. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00486018](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00486018) (BRAVO).
5. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01599650](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01599650) (BRIGHTER).
6. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01396057](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01396057) (COMRADE-B).
7. Campochiaro et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010, 117(6):1102-1112.e1.
8. Brown et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010, 117(6):1124-1133.e1.
9. Campochiaro PA et al., Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011 Oct;118(10):2041-9.

10. Brown et.al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011. 118(8):1594-602.

450572/LUC/WEB/052024/1

---

**Source URL:**

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/ophtalmology/retinal-diseases/reviews/anti-vegf-terapiya-pri-ocvs-i-ovvs>