

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-1-67-76>
УДК 617.735

Современные подходы к лечению диабетического макулярного отёка

Е.В. Бобыкин

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

РЕФЕРАТ

Несмотря на безусловные достижения в области лечения глазных проявлений сахарного диабета, диабетический макулярный отёк (ДМО) остаётся распространённой причиной потери зрения. До недавнего времени лечение ДМО основывалось на сочетании тщательного метаболического контроля и применения лазерной коагуляции. Такой подход способствовал стабилизации, но не улучшению зрительных функций. При этом лазерная коагуляция, несмотря на эффективность, рассматривается как деструктивный по форме и сопряжённый с побочными эффектами вид лечения. Ограниченные возможности терапии диабетической ретинопатии обусловили активное изучение препаратов, способных включаться в сложные патогенетические механизмы развития и прогрессирования данного заболевания. Современный мировой опыт лечения позволяет констатировать сдвиг па-

радигмы в лечении ДМО: на первую роль выдвинулась антиангиогенная терапия (интравитреальные инъекции ингибиторов VEGF-сосудистого эндотелиального фактора роста), эффективность и безопасность которой позволили ей отодвинуть на второй план лазерную коагуляцию сетчатки, терапию стероидами и витреоретинальную хирургию. В статье рассмотрена современная доказательная база применения при ДМО анти-VEGF-терапии, лазерного лечения и интравитреальных стероидов. Приводятся данные о сравнительной эффективности и возможности совместного применения различных методов лечения, а также сопоставляются основные антиангиогенные средства и режимы их применения.

Ключевые слова: диабетический макулярный отёк; лазерная коагуляция сетчатки; анти-VEGF-терапия; афлиберцепт; ранибизумаб; дексаметазон. ■

Офтальмохирургия. 2019;1:67–76.

ABSTRACT

Current approaches to the treatment of diabetic macular edema. A literature review

E.V. Bobykin

The Ural State Medical University, Yekaterinburg

Despite advances in treatment of diabetes eye complications, diabetic macular edema (DME) remains a common cause of vision loss. Until recently, DME treatment was based on a combination of careful metabolic control and the use of laser photocoagulation. This approach helped to stabilize, but not improve visual function. Also, laser coagulation, despite its effectiveness, is considered as destructive and associated with complications method of treatment. Limited treatment options of diabetic retinopathy led to active research of drugs that can affect complex pathogenetic mechanisms of this disease. The current global experience in treatment allows us to state a paradigm shift in the treatment of DME: antiangiogenic therapy (intravitreal injections of

vascular endothelial growth factor-VEGF-inhibitors) is now established as first line therapy. Its effectiveness and safety allowed it to sideline retinal laser coagulation, steroid therapy and vitreoretinal surgery. The article describes the current evidence base for use of anti-VEGF therapy, laser treatment and intravitreal steroids in DME. Article provides data on comparative efficacy and possibility of joint use of various methods of treatment as well as comparison of main anti-angiogenic agents and their treatment regimens.

Key words: diabetic macular edema; retinal laser coagulation; anti-VEGF therapy; aflibercept; ranibizumab; dexamethasone. ■

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019;1:67–76.

Для корреспонденции:

Бобыкин Евгений Валерьевич, канд. мед. наук, доцент,
доцент кафедры офтальмологии.
ORCID ID: 0000-0001-5752-8883
E-mail: oculist.ev@gmail.com



АКТУАЛЬНОСТЬ

Диабетическая ретинопатия (ДР) и диабетический макулярный отёк (ДМО) являются специфическими поздними осложнениями сахарного диабета (СД) и распространёнными причинами слепоты среди лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах [1]. Наиболее значимыми причинами развития и прогрессирования ДР и ДМО являются стаж заболевания, высокий уровень гликемии, повышенное артериальное давление и нарушение липидного обмена. Среди других факторов риска отмечены возраст пациента, тип СД, состояние свертывающей системы крови, наличие нефропатии, а также низкая физическая активность [2, 3]. Исследования патогенеза ДМО указывают на то, что ведущую роль в развитии данного заболевания играют фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и провоспалительные цитокины [4].

Снижение зрения и слепота, вызванные диабетическими поражениями сетчатки, представляют собой серьезную социально-экономическую проблему. Это связано с тем, что зависимость человека от посторонней помощи, потенциальный риск утраты трудоспособности и более высокая потребность в социальных услугах коррелируют со степенью ухудшения зрения [5]. Учитываемый рост распространенности СД, потеря зрения вследствие ДР и ДМО рассматривается как тяжёлое экономическое бремя для большинства стран. Уменьшение числа случаев слепоты благодаря повышению эффективности лечения может иметь значительный как финансовый, так и гуманитарный эффект. Таким образом, оптимальная офтальмологическая помощь должна способствовать экономии средств за счет уменьшения социальных выплат, а также поддержанию качества жизни пациентов [6, 7].

Эволюция подходов к лечению ДМО

В крупных исследованиях DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial; Исследование

контроля диабета и его осложнений), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study; Проспективное исследование диабета в Великобритании), WESDR (Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy; Висконсинское исследование эпидемиологии диабетической ретинопатии) было доказано, что оптимальный контроль гликемии и артериального давления (АД) снижает риск прогрессирования ДР как у больных СД 1, так и у больных СД 2, но не предотвращает ее развитие [8, 9].

Исследования DRS (Diabetic Retinopathy Study; Исследование по диабетической ретинопатии) и ключевое исследование ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; Исследование раннего начала терапии диабетической ретинопатии) продемонстрировали позитивное влияние лечения лазером на зрительные функции у пациентов с высоким риском пролиферативной ретинопатии и отеком макулы, после чего лазерная коагуляция прочно утвердилась в качестве стандарта лечения диабетической макулопатии [10]. Возможно, именно широкое внедрение лазера в сочетании с более активным контролем таких важных сопутствующих факторов риска, как гипертония и гиперлипидемия, способствовали существенному уменьшению распространенности пролиферативной ретинопатии и/или тяжелой потери зрения. В частности, метаанализ, сравнивший эпидемиологию ДР за 1986-2008 гг. с данными за 1975-85 гг., показал, что частота прогрессирования ретинопатии до пролиферативной стадии снизилась в 7,5 раза, а частота тяжелой потери зрения – примерно на две трети [11].

Несмотря на безусловные достижения в области лечения диабетических поражений глаз, сохраняется большое количество нерешённых проблем, а ДМО остаётся основной причиной потери зрения у пациентов с ДР [12]. Лазерная коагуляция при всей своей эффективности рассматривается как деструктивный по форме и сопряженный с побочными эффектами вид лечения. Ограниченные возможности терапии ДР обусловили активное изучение препаратов, способных включаться в сложные патоген-

етические механизмы развития и прогрессирования данного осложнения [13, 14]. Наибольшие успехи лечения ДМО были достигнуты при интравитреальном применении анти-VEGF-препаратов и кортикостероидов, что подтверждается обширной доказательной базой. Современное понимание патогенеза и мировой опыт лечения ДМО позволяют констатировать сдвиг парадигмы в терапии ДМО: антиангиогенное лечение (интравитреальные инъекции ингибиторов VEGF) заняло место терапии первой линии, отодвинув на второй план лазерную коагуляцию сетчатки, терапию стероидами и витреоретинальную хирургию [15].

Лазерное лечение

В ставшем классическим исследовании ETDRS была сформулирована тактика применения лазера для лечения макулярной патологии. Используются две техники – фокальная и по типу «решётки», которые выполняются в пределах 500-3000 мкм от фovea, но не ближе 500 мкм от диска зрительного нерва. Фокальная лазерная коагуляция используется для очаговых поражений, таких как микроаневризмы, интратретинальные микрососудистые аномалии (ИРМА) и небольшие капилляры с локальным просачиванием красителя при флуоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГД). «Решётка» предпочтительна при отёке макулы с диффузной утечкой красителя или при потере капилляров [10, 16]. Возможно применение следующих типов лазеров: аргонового зелёного (514 нм), жёлтого (577 нм), криптонового красного (647 нм), а также диодного (810 нм).

В исследовании ETDRS было показано, что глаза с клинически значимым макулярным отёком (КЗМО), получавшие немедленное лазерное лечение, имели более низкие показатели потери зрения по сравнению с группой, в которой проводилась отсроченная лазерная коагуляция: 12% против 24% через 3 года. В то же время лишь у 3% пациентов удалось получить существенное (на 3 строки и более) повышение остроты зрения (ОЗ) [17]. Таким образом, было доказано, что лазеркоагуляция, фокальная или по типу

«решётки», уменьшает потерю зрения вследствие ДМО на 50% и более. Благодаря этим результатам метод стал «золотым стандартом», с которым до настоящего времени сравнивались новые методы лечения [10]. Следует отметить, что в исследовании ETDRS не оценивалась безопасность лечения. В настоящее время известно, что лазерная коагуляция в макуле сопряжена с рядом осложнений и побочных эффектов, среди которых потеря зрения, связанная с ненамеренной коагуляцией центральной ямки сетчатки, усугубление макулярногo отёка, ограничение поля зрения, нарушение цветовосприятия, сумеречного зрения и контрастной чувствительности, а также вторичная хориоидальная неоваскуляризация и субретинальный фиброз [15, 18]. При этом нежелательные явления могут носить отсроченный характер. В частности, лазерные коагуляты, расположенные близко к точке фиксации, со временем могут увеличиваться и влиять на функции фoveа, приводя к вторичной потере центрального зрения, образованию центральных скотом и нарушению цветовосприятия [19]. Для профилактики осложнений предложен ряд усовершенствованных техник, таких как модифицированная методика лазерной терапии («мягкая решётка»), а также подпороговая микроимпульсная коагуляция [18, 20]. Следует также отметить, что возможность и эффективность применения лазерного лечения макулы напрямую зависят от предшествующей диагностики, ключевым методом которой продолжает оставаться ФАГД.

Таким образом, несмотря на эффективность в отношении предотвращения дальнейшей потери зрения и предлагаемые усовершенствования методики, лазерная коагуляция в настоящее время утратила позиции первой линии лечения ДМО, уступив современным фармакологическим препаратам – ингибиторам ангиогенеза и кортикостероидам, применяемым интравитреально.

Интравитреальные стероиды

Эффективность и безопасность разрешенного для применения в офтальмологии на территории РФ имплантата дексаметазона для интра-

витреального введения были изучены в исследованиях MEAD. В рамках данного исследования 1048 пациентов с ДМО были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для лечения имплантатами дексаметазона 0,7 и 0,35 мг или для получения имитации процедуры и наблюдались в течение 3 лет. Среднее количество манипуляций, выполненных за 3 года, составило соответственно 4,1, 4,4 и 3,3. Процент пациентов с улучшением максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) на 15 и более букв от исходного к концу исследования был выше при использовании имплантатами дексаметазона 0,7 мг (22,2%) и 0,35 мг (18,4%), чем в группе имитации лечения (12,0%; $p \leq 0,018$). Наиболее распространённым нежелательным явлением лечения стала катаракта, выявленная в 67,9, 64,1 и 20,4% факических глаз в группах дексаметазона 0,7 мг, дексаметазона 0,35 мг и имитации лечения соответственно [21]. Повышение внутриглазного давления (ВГД) у пациентов, получавших лечение имплантатами дексаметазона 0,7 мг, было отмечено в более чем 30% случаев, при этом у 5 чел. (1,5%) выполнялись антиглаукомные операции. В группе имитации лечения повышение ВГД зафиксировано у 4,3% испытуемых и выполнена 1 операция (0,3%) [21].

Целесообразным представляется рассмотреть результаты метаанализа, оценивавшего эффективность и безопасность лечения ДМО имплантатами дексаметазона в сравнении с терапией ингибиторами ангиогенеза по результатам четырех рандомизированных клинических исследований (РКИ), включавших в общей сложности 521 глаз. К 12-ому мес. терапии не отмечалось статистически значимых различий в отношении изменения центральной толщины сетчатки (ЦТС) по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) у пациентов, получавших терапию ингибиторами ангиогенеза, в сравнении с терапией дексаметазоном. В то же время к окончанию первого года лечения зафиксировано статистически значимо более выраженное повышение МКОЗ при терапии ингибиторами ангиогенеза ($P < 0,00001$). Достоверных различий с точки зрения серьезных не-

желательных явлений обнаружено не было. Кроме того, использование интравитреального дексаметазона было сопряжено с более высоким риском повышения ВГД и развития катаракты, чем анти-VEGF терапия. Авторы заключили, что имплантат дексаметазона может рассматриваться в качестве терапии первого выбора только в некоторых случаях, например, при артерификации, резистентности к антиангиогенной терапии или при нежелании пациента получать частые интравитреальные инъекции [22].

Тактика лечения пациентов с ДМО с недостаточным ответом на предшествующую терапию ингибиторами ангиогенеза остается актуальным вопросом для изучения. Возможная выгода при переводе пациентов с рефрактерным ДМО с анти-VEGF-терапии на имплантат дексаметазона была показана в ретроспективном многоцентровом исследовании «случай-контроль», основанном на данных рутинной клинической практики [23]. При этом 24-месячное многоцентровое исследование IRGREL-DEX продемонстрировало, что результаты применения имплантата дексаметазона у пациентов, резистентных к антиангиогенной терапии, были достоверно ниже, чем на глазах, ранее не получавших лечения [24]. В то же время результаты исследования Протокол U, проведенного DRCR.net (The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network – Сеть клинических исследований диабетической ретинопатии – независимая группа исследователей, ориентированная на содействие многоцентровому клиническому исследованию ДР, ДМО и связанных с ними состояний), показали отсутствие преимуществ в отношении улучшения зрения при добавлении дексаметазона к анти-VEGF-терапии у пациентов со стойким макулярным отеком [25].

Результаты описанных исследований нашли отражение в европейских клинических рекомендациях: введение имплантата дексаметазона преимущественно рекомендовано в качестве второй линии терапии ДМО у пациентов с недостаточным ответом на предшествующее лечение [15].

Ингибиторы ангиогенеза (анти-VEGF-препараты)

Целесообразность применения для лечения ДМО антиангиогенных препаратов, подавляющих избыточную экспрессию VEGF-тканями, испытывающими ишемию на фоне микроангиопатии, обусловлена патогенетической направленностью их действия.

В настоящее время наиболее широко применение нашли следующие ингибиторы ангиогенеза. Бевацизумаб, являющийся моноклональным IgG1-антителом к VEGF с молекулярной массой 149 кДа, лицензирован для использования в онкологической практике для снижения васкуляризации и угнетения роста новообразований. В России для применения в офтальмологии препарат не зарегистрирован. Ранибизумаб схож с бевацизумабом по строению, но имеет меньшие размеры за счет отсутствия Fc-фрагмента (молекулярная масса 48 кДа). Препарат обладает высокой аффинностью к VEGF и способностью проникать во все слои сетчатки после введения в стекловидное тело [26, 27]. Афлиберцепт для интравитреального введения – рекомбинантный гибридный белок, состоящий из VEGF-связывающих доменов VEGFR-1 и VEGFR-2, соединенных с Fc-фрагментом иммуноглобулина G. По механизму действия афлиберцепт является «рецептором-ловушкой» VEGF, имитирующим нативные рецепторы [14, 27]. Следует отметить, что аффинность афлиберцепта к VEGF-A приблизительно в 100 раз выше, чем у препарата ранибизумаб. Кроме того, афлиберцепт способен связывать PlGF (плацентарный фактор роста; от англ. placental growth factor), также вовлеченный в патогенез ДР и ДМО [14, 27].

В существующей доказательной базе антиангиогенной терапии ДМО интерес представляют различные аспекты, некоторые из которых рассмотрены ниже.

1. Сравнение эффективности анти-VEGF-препаратов и лазерной коагуляции

В 2010 г. были опубликованы первые результаты исследования «Протокол I DRCR.net», сравнивавшего следующие варианты лечения: имитацию инъекций в сочетании с не-

медленным лазером, ранибизумаб 0,5 мг в сочетании с немедленным лазером (в течение 3-10 дней после инъекции), ранибизумаб 0,5 мг в сочетании с отсроченным (спустя 24 или более недель) лазером, а также триамцинолон 4 мг (препарат не зарегистрирован для терапии ДМО на территории РФ) в сочетании с немедленным лазером. В исследовании участвовали 854 глаза с ДМО. Через 1 год наиболее выраженное повышение зрения по сравнению с исходным уровнем зафиксировано в группах терапии препаратом ранибизумаб (в среднем +9 букв по шкале ETDRS, в то время как в группах монотерапии лазером и терапии триамцинолоном прирост ОЗ составил соответственно +3 и +4 буквы). В подгруппе псевдофакичных глаз улучшение остроты зрения в группе триамцинолона с немедленным лазером было сходным с таковым в группах ранибизумаба. Полученные результаты сохранялись на втором году терапии [28-30]. К 5-му году исследования под наблюдением оставались 67% глаз. В то время как группы ранибизумаба продолжали лечиться в соответствии с первоначальным протоколом, пациенты, получавшие исходно имитацию инъекций и триамцинолон в сочетании с лазером, могли дополнительно получать ранибизумаб через 74 недели от начала исследования для лечения стойкого отека, сопровождающегося снижением зрения. Среднее изменение МКОЗ в сравнении с исходным уровнем составило: +5, +8, +10 и +7 букв для групп, получавших изначально монотерапию лазером, ранибизумаб в сочетании с немедленным лазером, ранибизумаб в сочетании с отсроченным лазером и триамцинолон в сочетании с лазером соответственно [30].

Результаты исследования «Протокол I» свидетельствуют о преимуществе применения ранибизумаба в комбинации с лазерной коагуляцией сетчатки перед монотерапией лазером в отношении достижения значимого и устойчивого повышения зрения у пациентов с ДМО.

Эффективность и безопасность афлиберцепта в сравнении с лазерной коагуляцией сетчатки изучалась в рамках исследований VIVID-DME и VISTA-DME, в которых 872 глаза

были рандомизированы на лечение афлиберцептом 2 мг каждые 4 недели, афлиберцептом 2 мг каждые 8 недель после 5 ежемесячных загрузочных инъекций или фокальную / по типу «решетки» лазеркоагуляцию. Среднее улучшение ОЗ от исходного уровня до 100-ой недели было значимо ниже при терапии лазером (+0,7 буквы по шкале ETDRS) по сравнению с показателями, полученным в обеих группах афлиберцепта (+11,5 буквы в группе афлиберцепта каждые 4 недели; +9,4 буквы в группе афлиберцепта каждые 8 недель) в исследовании VIVID. Аналогичные результаты были получены в исследовании VISTA. Доля глаз, улучшивших ОЗ на 15 букв или более от первоначального уровня к 100-ой неделе, была также выше в группах афлиберцепта и составила 31-38% против 12-13% для групп лазерного лечения ($p < 0,0001$). Более выраженное улучшение анатомических показателей было получено при терапии препаратом афлиберцепт [31]. Кроме того, в обеих группах, получавших афлиберцепт, был выявлен достоверно больший процент глаз с улучшением течения ретинопатии на ≥ 2 ступени по шкале DRSS (шкала тяжести диабетической ретинопатии; англ. diabetic retinopathy severity scale) [31]. Полученные результаты сохранялись и на 3-м году терапии [32].

Таким образом, РКИ VIVID/VISTA продемонстрировали значимо большую эффективность препарата афлиберцепт в отношении улучшения функциональных и анатомических характеристик к концу 2-го года терапии по сравнению с лазерной коагуляцией сетчатки. Следует отметить, что превосходство афлиберцепта в отношении улучшения зрения наблюдалось уже спустя 4 недели после первой инъекции и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Кроме того, частота нежелательных явлений соответствовала известному профилю безопасности препарата афлиберцепт [31, 32].

Значительное количество проведенных рандомизированных исследований позволяет уверенно говорить о преимуществах анти-VEGF-препаратов перед монотерапией лазером. Антиангиогенная терапия обеспечивает лучшие ре-

зультаты в отношении повышения ОЗ, а также способствует более выраженному уменьшению толщины макулы. В этой связи лазерная коагуляция сетчатки больше не считается «золотым стандартом» терапии ДМО, а применение ингибиторов ангиогенеза стало терапией первой линии, что нашло своё отражение в актуальных клинических рекомендациях [15, 33].

Что касается лазерной коагуляции, то в рекомендациях Европейского общества ретинальных специалистов (EURETINA) среди показаний для ее возможного применения указаны вазогенный подвид ДМО (клинически характеризующийся сгруппированными микроаневризмами с капиллярным ликеджем), ДМО с ЦТС менее 300 мкм или терапия глаз с сохраняющейся витреомакулярной адгезией (когда ожидаемые результаты использования лазера и антиангиогенной терапии сопоставимы) [15]. Подпороговая лазерная коагуляция может использоваться для лечения глаз с ранним диффузным отеком и сохраняющейся высокой остротой зрения [15].

2. Сравнение эффективности различных анти-VEGF-препаратов

Наиболее значимым прямым сравнительным клиническим исследованием трех анти-VEGF-препаратов, применяемых при ДМО, является «Протокол T DRRCR.net». В исследовании приняли участие 660 пациентов с ДМО, получавших афлиберцепт 2 мг, бевацизумаб 1,25 мг или ранибизумаб 0,3 мг (зарегистрированной на территории РФ дозированной ранибизумаба является 0,5 мг) в режиме PRN («по потребности»; лат. Pro re nata) [34]. Следует отметить, что начиная с 6-го мес. исследования в случае резистентного отека в каждой из групп терапии, могло быть добавлено проведение лазерной коагуляции сетчатки. Значительное повышение МКОЗ было зарегистрировано во всех исследуемых группах. К концу 1-го года терапии статистически достоверно более выраженное повышение МКОЗ отмечалось при терапии препаратом афлиберцепт в сравнении с группами ранибизумаба и бевацизумаба. ЦТС в среднем уменьшилась на 169 мкм при терапии афлиберцептом, на 101 мкм – бевацизумабом и

на 147 мкм – ранибизумабом [34]. При анализе исходов терапии в зависимости от исходной ОЗ пациента было установлено, что у пациентов с исходной МКОЗ 78-69 букв по шкале ETDRS (приблизительно 0,6-0,5 по Снеллену) средняя прибавка МКОЗ была сопоставима во всех исследуемых группах. Значимые преимущества афлиберцепта были выявлены в подгруппе пациентов с исходной МКОЗ ниже 69 букв (приблизительно менее 0,5 по Снеллену), где средний прирост ОЗ составил +18,9 буквы, что было достоверно больше, чем в группах бевацизумаба и ранибизумаба (+11,8 и +14,2 буквы соответственно) [34]. На втором году терапии достигнутое улучшение функциональных и анатомических показателей сохранялось во всех исследуемых группах. Тем не менее, следует отметить, что между группами афлиберцепта и ранибизумаба была утрачена статистическая значимость различий. Разница между результатами в группах афлиберцепта и бевацизумаба оставалась статистически значимой в пользу препарата афлиберцепт. Среднее повышение МКОЗ в подгруппе пациентов с исходной МКОЗ ниже 0,5 составило +18,1 буквы в группе афлиберцепта, +13,3 – в группе бевацизумаба и +16,1 – в группе ранибизумаба [35]. С другой стороны, доступны результаты анализа AUC (площадь под кривой; англ. Area under the curve), позволяющего оценить среднее изменение МКОЗ на протяжении 2 лет терапии. Согласно данному анализу у пациентов с исходной МКОЗ ниже 0,5 среднее повышение остроты зрения на протяжении двух лет при терапии афлиберцептом составило +17,1 буквы, что было статистически значимо более выраженным по сравнению с группами бевацизумаба и ранибизумаба (+12,1 и +13,6 буквы соответственно) [36].

Таким образом, прямое сравнительное исследование «Протокол T» продемонстрировало существенно большую эффективность афлиберцепта в отношении повышения МКОЗ по сравнению с ранибизумабом и бевацизумабом. Несмотря на сопоставимые результаты, полученные к концу 2 года терапии, препарату ранибизумаб потребовалось более длительное время для дости-

жения сопоставимого с афлиберцептом эффекта [15, 34-37]. Результаты исследования «Протокол T» нашли отражение в европейских клинических рекомендациях по терапии ДМО, согласно которым афлиберцепт является препаратом выбора для терапии пациентов с исходно низкой – менее 0,5 – ОЗ [15]. При этом важным недостатком «Протокола T DRRCR.net» явилось то, что оценивался ранибизумаб в дозе 0,3 мг, утверждённой в США, а не 0,5 мг, применяемой в Европе и РФ.

В условиях недостатка РКИ с прямым сравнением препаратов представляет интерес рассмотрение метаанализов различных исследований. Наиболее современными работами, посвященными терапии ДМО, являются Кокрейновский метаанализ (независимый обзор базы данных Cochrane) 2017 г. [38] и сетевой метаанализ, проведенный Muston D. и опубликованный в 2018 г. [39]. В первом были рассмотрены результаты 24 исследований, объединившие в общей сложности данные 6007 пациентов с ДМО. В рамках метаанализа было установлено, что анти-VEGF-терапия превосходит по эффективности лазерную коагуляцию сетчатки. В частности, при терапии лазером на каждые 10 пациентов повышение МКОЗ ≥ 3 строк отмечается только у одного пациента, в то время как при терапии анти-VEGF-препаратами – у 3-х пациентов. Кроме того, было установлено, что афлиберцепт демонстрирует значимое преимущество в отношении улучшения зрения и анатомии макулы по сравнению с другими препаратами (средний уровень доказательности): в частности, при применении препарата афлиберцепт вероятность улучшения ОЗ на 3 строки и более примерно на 30% выше по сравнению с ранибизумабом и бевацизумабом. Различий между препаратами в отношении общей безопасности обнаружено не было. С точки зрения недостатков исследования авторы указали на ограниченное количество долгосрочных наблюдений [38].

В 2018 г. были опубликованы результаты сетевого метаанализа, направленного на сравнение эффективности ингибиторов ангиогенеза и лазерной коагуляции при ДМО.

Его отличие от ранее проводившихся аналитических работ заключается в использовании индивидуальных данных на уровне пациента (individual patient-level data, IPD), позволяющих обеспечить более надежную корректировку данных [39]. Важной особенностью данного исследования стало то, что сопоставлялись результаты лечения с применением утвержденных в Европе (включая Россию) дозировок и режимов введения препаратов, а именно: афлиберцепт 2 мг каждые 2 мес. после 5 ежемесячных загрузочных инъекций; ранибизумаб 0,5 мг в режиме PRN; ранибизумаб 0,5 мг в режиме «Лечи и продлевай» (Treat and Extend, T&E), в том числе в комбинации с лазерной коагуляцией. Анализировали изменение МКОЗ (буквы по шкале ETDRS), а также процент пациентов с изменением ОЗ ≥ 10 и ≥ 15 букв за 12 мес. В анализ были включены данные 13 исследований. В результате было установлено, что афлиберцепт превосходит лазер по всем анализируемым параметрам. Кроме того, афлиберцепт продемонстрировал значительное превосходство по сравнению с ранибизумабом 0,5 мг в режиме PRN в отношении среднего повышения МКОЗ и числа пациентов, добавивших ≥ 15 букв. При этом у меньшего числа пациентов, получавших терапию афлиберцептом, отмечалось снижение МКОЗ ≥ 10 букв. Афлиберцепт не превосходил ранибизумаб 0,5 мг в режиме T&E в отношении среднего изменения МКОЗ, однако было отмечено меньшее число пациентов с потерей ≥ 10 букв при терапии препаратом афлиберцепт [39]. Приведенные выше результаты могут служить полезным дополнением к прямому сравнительному клиническому исследованию «Протокол Т».

Таким образом, результаты доступных на сегодняшний день исследований свидетельствуют о возможности более высокой эффективности афлиберцепта по сравнению с другими ингибиторами ангиогенеза. Данные крупного независимого исследования «Протокол Т» показали, что более выраженный терапевтический эффект афлиберцепта в отношении улучшения зрения может быть достигнут быстрее по сравнению с другими анти-VEGF-препара-

тами [34-37]. Несмотря на отсутствие значимых различий между группами афлиберцепта и ранибизумаба к концу 2-го года исследования, данные анализа AUC свидетельствуют о том, что на протяжении двух лет наблюдения среднее улучшение зрения у пациентов с исходно более низкой МКОЗ было выше при применении афлиберцепта [36, 37]. Возможное преимущество афлиберцепта находит подтверждение в результатах ряда метаанализов и клинических рекомендациях Европейского общества ретинологов [15, 38, 39].

3. Оценка целесообразности сочетания лазерной коагуляции и анти-VEGF-терапии в лечении ДМО

Актуальным вопросом остается целесообразность комбинированного подхода в лечении ДМО с точки зрения достижения более выраженного улучшения функциональных и анатомических показателей пациентов, а также уменьшения количества необходимых инъекций ингибиторов ангиогенеза. Эффективность применения комбинации ингибиторов ангиогенеза и лазеркоагуляции в сравнении с монотерапией изучалась в рамках многочисленных исследований. Следует отметить, что результаты исследований довольно противоречивы.

Так, в клиническом исследовании READ-2 комбинированная терапия не показала достоверных различий по сравнению с монотерапией лазером и ранибизумабом к 6-му мес. наблюдений [40]. После 6-го мес. исследования все пациенты могли получить лечение ранибизумабом 0,5 мг в режиме PRN, при этом за следующие 18 мес. наблюдения в группе комбинированного лечения потребовалось меньше инъекций (2,9) по сравнению с группами, в которых исходно применяли только ранибизумаб (5,3) или только лазер (4,4). Несмотря на достижение лучших анатомических результатов при комбинированной терапии, значимых различий в отношении функциональных результатов между группами к 24-ому мес. исследования отмечено не было [41]. К 36-ому мес. наблюдения наибольшее улучшение МКОЗ было зафиксировано в группе ранибизумаба. Изменения в группах лазерного и комбинированного лечения не были

статистически значимыми по сравнению с результатами двух лет наблюдения. Динамика ЦТС показала большее снижение при комбинированной терапии (-243 мкм), чем при использовании лазера в качестве монотерапии в начале лечения с последующим добавлением ранибизумаба (-193 мкм) или монотерапии ранибизумабом (-132 мкм). Среднее количество инъекций ранибизумаба было достоверно больше в группе ранибизумаба по сравнению с группой, где исходно проводилось лечение лазером (5,4 против 2,3 инъекций, $p=0,008$), но оказалось сопоставимым с группой, получавшей комбинированное лечение изначально (3,3, $p=0,11$) [42].

С другой стороны, исследование RESTORE показало отсутствие значимых различий между монотерапией ранибизумабом и ранибизумабом в комбинации с лазером. В данное испытание были включены 345 пациентов с ДМО, получавших один из трех вариантов терапии: монотерапию ранибизумабом 0,5 мг (группа 1); ранибизумаб 0,5 мг в комбинации с лазерной коагуляцией (группа 2); имитацию инъекций и лазер (группа 3). Ранибизумаб вводился ежемесячно в течение первых 3 мес., а затем в режиме PRN; лазер выполняли в начале исследования, а затем дополняли по мере необходимости. К концу 12-ого мес. наблюдений среднее изменение МКОЗ в группах монотерапии ранибизумабом и комбинации ранибизумаба с лазеркоагуляцией составило +6,1 и +5,9 букв соответственно. Динамика ЦТС была также сопоставима между группами: -119 мкм в группе монотерапии ранибизумабом и -128 мкм в группе комбинированного лечения. Среднее число инъекций составило 7,0 и 6,8 соответственно [43]. К концу 3-его года функциональные и анатомические результаты были также сопоставимы, а разница в количестве инъекций была незначительна - 14,2 и 13,5 инъекции в группах монотерапии и комбинированного лечения соответственно [44].

Схожие результаты были получены в исследовании REVEAL, проведенном с участием пациентов из Азии: улучшение функциональных показателей в группе монотерапии препаратом ранибизумаб 0,5 мг зна-

чимо не отличалось от результатов, полученных при терапии ранибизумабом 0,5 мг в комбинации с лазерной коагуляцией сетчатки, несмотря на более выраженное снижение ЦТС в группе комбинированного лечения (-134,6 мкм против -171,8 мкм). При этом среднее количество инъекций ранибизумаба составило 7,8 и 7 в группах монотерапии и комбинированного лечения соответственно [45].

В исследовании TREX-DME сравнивались три группы пациентов с ДМО, получавших ранибизумаб в дозировке 0,3 мг: в фиксированном ежемесячном режиме, а также в режиме T&E в качестве монотерапии или в сочетании с ангиографически-направляемой макулярной лазерной фотокоагуляцией (angiography-guided macular laser photocoagulation, GILA), применявшейся на первом месяце наблюдения и далее каждые три месяца при необходимости. Результаты первого года наблюдения не позволили выявить каких-либо преимуществ комбинированного лечения перед монотерапией ранибизумабом в режиме T&E [46].

Тем не менее, лазерная коагуляция макулы все еще может играть важную роль в качестве дополнительной терапии ДМО, так как в исследованиях продемонстрирован возможный синергетический эффект при сочетании лазера с антиангиогенными препаратами. Эффект от лазерного воздействия развивается медленнее, чем действие ингибиторов ангиогенеза, но может сохраняться дольше и, по-видимому, со временем усиливается. С другой стороны, комбинированная терапия способствует уменьшению количества лазерных коагулятов в макуле, поскольку быстрый эффект антиангиогенной терапии снижает требуемую интенсивность лазерного воздействия. С другой стороны, происходит развитие офтальмологических лазерных систем и внедрение новых технологий. Так, уже сегодня системы лазеркоагуляции с визуальным контролем и короткоимпульсные лазеры позволяют улучшить результаты лечения [47].

Зарубежные клинические рекомендации также не дают однозначного ответа на вопрос о целесообразности комбинированного под-

хода к терапии ДМО. Так, согласно рекомендациям EURETINA, проведение лечения ингибиторами ангиогенеза в комбинации с лазером не рекомендуется в связи с тем, что в клинических исследованиях не было показано преимуществ такого подхода перед монотерапией ингибиторами ангиогенеза [15]. В рекомендациях Американской академии офтальмологии (American Academy of Ophthalmology, AAO) возможность применения последующего или отсроченного фокального лазерного лечения предусматривается в качестве варианта дополнения анти-VEGF-терапии при её недостаточной эффективности [33].

Другим немаловажным, но до сих пор не решенным вопросом остается выбор сроков применения лазера. В выше описанном исследовании «Протокол I» исследовалась эффективность ранибизумаба 0,5 мг в комбинации с немедленной (в течение 3-10 дней после инъекции) и отсроченной (спустя 24 или более недель) лазеркоагуляцией. К концу 5-го года наблюдения среднее повышение МКОЗ в группе с отсроченным лазером составило +9,8 буквы, в то время как в группе с немедленным лазером повышение МКОЗ составило +7,2 буквы, а среднее число инъекций 17 и 13 соответственно [30]. Тем не менее, было показано, что у пациентов с исходной ОЗ 0,4 и ниже раннее добавление лазерной коагуляции (до 10 дней после начала лечения) приводило к менее выраженному повышению ОЗ по сравнению с группой пациентов, которым лазерную терапию добавляли спустя 24 недели после начала лечения антиангиогенными препаратами: +10 букв против +17 букв ($P < 0,001$) к 5-ому году терапии соответственно [30]. Таким образом, раннее добавление лазерной коагуляции сетчатки не несет дополнительных преимуществ в отношении улучшения зрения, однако может привести к снижению возможного прироста остроты зрения [15, 30].

4. Выбор оптимального режима анти-VEGF-терапии ДМО

Наиболее широко распространёнными как в клинических исследованиях, так и в реальной практике являются следующие режимы антиангиогенной терапии: фиксирован-

ный, «по потребности» (PRN) и «лечи и продлевай» (T&E).

Фиксированный режим – проактивная (упреждающая) стратегия, предполагающая регулярное выполнение интравитреальных инъекций (ежемесячно, каждые 2 мес. или ежеквартально) вне зависимости от функциональных и анатомических результатов лечения; мониторинг между процедурами не требуется.

PRN – реактивный режим, предполагающий регулярные мониторинговые визиты и проведение лечения по факту выявления активности заболевания; состоит из двух фаз: начальной («загрузочной» или инициальной), включающей три последовательные ежемесячные инъекции, и фазы мониторинга, предполагающей контрольные визиты пациента в клинику с периодичностью один раз в месяц для выявления рецидивов заболевания, являющихся показанием для проведения однократных дополнительных инъекций.

T&E – проактивный режим, нацеленный на подбор интервалов между инъекциями индивидуально для каждого пациента с учетом изменения остроты зрения и анатомических характеристик и ориентированный на выполнение инъекций при каждом плановом визите. Режим T&E предполагает постепенное увеличение интервалов между посещениями и интравитреальными инъекциями при достижении стабильной ОЗ. Считается максимально близким к современным критериям (эффективность, проактивность и удобство), поскольку позволяет добиваться оптимальных результатов лечения при минимальном количестве инъекций и посещений [49, 50].

Важным вопросом при назначении инъекций ингибиторов ангиогенеза является необходимость проведения интенсивной загрузочной фазы. Значение загрузочных инъекций оценивалось в ходе ретроспективного анализа данных исследований VIVID и VISTA. Было показано, что прирост МКОЗ на 5 и более букв продолжался на протяжении всей фазы загрузочных инъекций. Таким образом, несмотря на то, что 60% пациентов достигли улучшения зрения на 5 и более букв уже

после первой инъекции афлиберцепта, у 15 и 16% пациентов улучшение МКОЗ происходило после 4-ой и 5-ой инъекции соответственно. В общей сложности 80% пациентов достигли клинически значимого повышения ОЗ после проведения пяти ежемесячных загрузочных инъекций [51]. Сопоставимые результаты были получены в рамках субанализа исследования «Протокол I DRCR.net»: после проведения 5-ой и 6-ой ежемесячных инъекций ранибизумаба у 17 и 15% пациентов соответственно продолжали улучшаться ОЗ и анатомические показатели макулы [52]. Следует отметить, что при оценке отдаленных результатов исследования «Протокол I» было показано, что за 5 лет наблюдения в группе с отсроченной лазеркоагуляцией проведение лазерного лечения не потребовалось в 56% случаев. Кроме того, 54 и 45% пациентов не получали инъекций в течение 4-го года, а 62 и 52% участников не получали инъекций в течение 5-го года в группах с немедленной и отсроченной лазеркоагуляцией соответственно [30].

Таким образом, проведение ежемесячных загрузочных инъекций позволяет, с одной стороны, добиваться максимального улучшения функциональных показателей у пациентов с ДМО, а с другой – способствует снижению риска недостаточного лечения. Кроме того, интенсивное начало антиангиогенной терапии может способствовать уменьшению числа необходимых инъекций и вероятности лазерного воздействия в долгосрочной перспективе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные, полученные в ходе современных исследований, нашли отражение в фундаментальных принципах ведения пациентов с ДМО. Так, в актуальных клинических рекомендациях роль терапии первой линии отведена интравитреальному введению ингибиторов ангиогенеза. При этом афлиберцепт рассматривается как препарат выбора для лечения пациентов с ДМО с исходно низкой остротой зрения (ниже 0,5). В тоже время интравитреаль-

ное введение дексаметазона в виде имплантата рассматривается как терапия второй линии, а лазерной коагуляции сетчатки отводится роль дополнительного лечения [15, 33].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ciulla T.A., Amador A.G., Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. 2003;26(9): 2653-2664. Available from: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.9.2653>.
2. Davis M.D., Fisher M.R., Gangnon R.E. et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 18. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1998;39: 233-252.
3. Зайнуллина С.А., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. Диабетический макулярный отек, клиника, диагностика (обзор литературы). *Восток-Запад*. 2012. с.275. [Zaynullina S.A., Fayzrahmanov R.R., Yarmukhametova A.L. Diabetic macular edema, clinical manifestations, diagnostic (literature review). *Vostok-Zapad*; 2012; p.275. (In Russ.)]
4. Funatsu H., Noma H., Mimura T. et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116(1): 73-79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.09.037>.
5. Coyne K.S., Margolis M.K., Kennedy-Martin T. et al. The impact of diabetic retinopathy: perspectives from patient focus groups. *Fam. Pract.* 2004. 21(4): 447-453.
6. American Diabetes Association. Screening for diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1997;20: 28-30.
7. Шадричев Ф.Е. Диабетическая ретинопатия (взгляд офтальмолога). *Сахарный диабет*. 2008;3: 8-11. [Shadrachev F.E. Diabetic Retinopathy (ophthalmologist view). *Sakharnyi diabet*. 2008;3: 8-11 (In Russ.)]
8. Singh R., Ramasamy K., Abraham C. et al. Diabetic retinopathy: An update. *Indian J. Ophthalmol*. 2008;56(3): 179-188.
9. Shaya F.T., Aljawadi M. Diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2007;1(3): 259-265.
10. Distefano L.N., Garcia-Arumi J., Martinez-Castillo V. et al. Combination of Anti-VEGF and Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: A Review. *J. Ophthalmol*. 2017;2407037. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/2407037>.
11. Wong T.Y., Mwamburi M., Klein R. et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(12): 2307-2313.
12. Au A., Singh R.P. A multimodal approach to diabetic macular edema. *J. Diabetes Complicat*. 2016;30: 545-553. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.11.008>.
13. Демидова Т.Ю., Трахтенберг Ю.А. Современные возможности терапии диабетической ретинопатии. *Сахарный диабет*. 2014;17(3): 122-128. [Demidova T.Y., Trakhtenberg Y.A. Current approaches to the management of diabetic retinopathy. *Diabetes mellitus*. 2014;17(3):122-128. (in Russ.)]. Available from: <https://doi.org/10.14341/DM20143122-128>.
14. Охочимская Т.Д., Зайцева О.В. Афлиберцепт в лечении заболеваний сетчатки. Обзор клинических исследований. *Российский офтальмологический журнал*. 2017;10(2): 103-111. [Okhocsymyskaya T.D., Zayceva O.V. Aflibercept in treatment of retinal diseases. *Clinical studies review. Rossiiskii oftalmologicheskii zhurnal*. 2017;10(2): 103-111. (In Russ.)]. Available from: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-103-111>.
15. Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F. et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4): 185-222. Available from: <https://doi.org/10.1159/000458539>.
16. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: early treatment diabetic retinopathy study report number 3. *International Ophthalmology Clinics*. 1987;27(4): 254-264.
17. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

report number 1. *Arch. Ophthalmol*. 1985;103(12): 1796-1806.

18. Luttrull J.K., Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr. Diabetes Rev*. 2012;8(4): 274-284. Available from: <https://doi.org/10.2174/157339912800840523>.

19. Schatz H., Madeira D., McDonald H.R. et al. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch. Ophthalmol*. 1991;109(11): 1549-1551.

20. Fong D.S., Strauber S.F. et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Archives Arch. Ophthalmol*. 2007;125(4): 469-480. Available from: <https://doi.org/10.1001/archoph.125.4.469>.

21. Boyer D.S., Yoon Y.H., Belfort Jr.R. et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10): 1904-1914. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.024>.

22. He Y., Ren X.J., Hu B.J. et al. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. *BMC Ophthalmology*. 2018;18(1): 121. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0779-1>.

23. Busch C., Zur D., Fraser-Bell S. et al. Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta diabetologica*. 2018;55(8): 789-796. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1151-x>.

24. Igllicki M., Busch C., Zur D. et al. Dexamethasone implant for diabetic macular edema in naive compared with refractory eyes: The International Retina Group Real-Life 24-Month Multicenter Study. *The IRGREL-DEX Study. Retina*. 2019;39(1): 44-51. Available from: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002196>.

25. Maturi R.K., Glassman A.R., Liu D. et al. Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema: A DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(1): 29-38. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.4914>.

26. Kodjikian L., Decullier E., Souied E.H. et al. Bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: an updated meta-analysis of randomised clinical trials. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2014;252(10): 1529-1537. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00417-014-2764-6>.

27. Papadopoulos N., Martin J., Ruan Q. et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012;15(2): 171-185. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10456-011-9249-6>.

28. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman M. J., Aiello L. P., et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6): 1064-1077.e35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.02.031>.

29. Elman M.J., Bressler N.M., Qin H. et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4): 609-614. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.12.033>.

30. Elman M.J., Ayala A., Bressler N.M. et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt vs. Deferred Laser Treatment: 5-year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*. 2015;122(2): 375-381. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.047>.

31. Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2015;122(10): 2044-2052. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.06.017.1>.

32. Heier J.S., Korobelnik J.F., Brown E. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11): 2376-2385. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.07.032>.

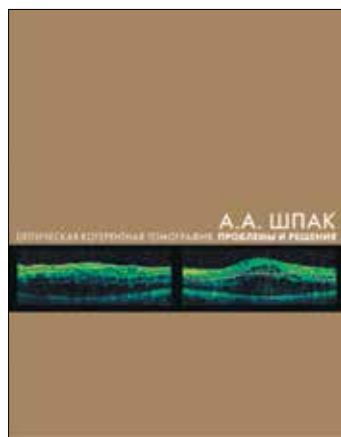
33. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. *Diabetic Retinopathy*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2017.

34. Wells JA, Glassman A.R., Ayala A.R. et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(13): 1193-1203. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414264>.
35. Wells JA, Glassman A.R., Ayala A.R. et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2016; 123(6): 1351-1359. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.02.022>.
36. Jampol L.M., Glassman A.R., Bressler N.M. et al. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Comparative Effectiveness Trial for Diabetic Macular Edema: Additional Efficacy Post Hoc Analyses of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(12). Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.3698>.
37. Шадричев Ф.Е., Григорьева Н.Н., Рождественская Е.С. Антиангиогенная терапия при диабетическом макулярном отеке. *Офтальмологические ведомости.* 2018;11(4): 51-66. [Shadrichev F.E., Grigoryeva N.N., Rozhdstvenskaya E.S. Antiangiogenic therapy of diabetic macular edema. *Ophthalmological vedomosti.* 2018;11(4): 51-66. (In Russ.)] Available from: doi: 10.17816/OV11453-68.
38. Virgili G., Parravano M., Evans J.R. et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;(6). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007419.pub5>.
39. Muston D., Korobelnik J.F., Reason T. et al. An efficacy comparison of anti-vascular growth factor agents and laser photocoagulation in diabetic macular edema: a network meta-analysis incorporating individual patient-level data. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1): 340. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12886-018-1006-9>.
40. Nguyen Q.D., Shah S.M., Heier J.S. et al. Primary end point (six months) results of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 2009;116(11):2175-2181.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.04.023>.
41. Nguyen Q.D., Shah S.M., Khwaja A.A. et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 2010;117(11): 2146-2151. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.08.016>.
42. Do D.V., Nguyen Q.D., Khwaja A.A. et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmology.* 2013;131(2): 139-145. Available from: <https://doi.org/10.1001/2013.jamaophthalmol.91>.
43. Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U. et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4): 615-625. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.031>.
44. Schmidt-Erfurth U., Lang G.E., Holz F.G. et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology.* 2014;121(5): 1045-1053. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.11.041>.
45. Ishibashi T., Li X., Koh A. et al. The REVEAL study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy in Asian patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2015;122(7): 1402-1415. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.02.006>.
46. Payne J.F., Wykoff C.C., Clark W.L. et al. Randomized trial of treat and extend ranibizumab with and without navigated laser for diabetic macular edema: TREX-DME 1 year outcomes. *Ophthalmology.* 2017;124(1): 74-81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.09.021>.
47. Barteselli G., Kozak I., El-Emam S. et al. 12-month results of the standardised combination therapy for diabetic macular oedema: intravitreal bevacizumab and navigated retinal photocoagulation. *Br. J. Ophthalmol.* 2014;98(8): 1036-1041. Available from: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304488>.
48. Nguyen Q.D., Brown D.M., Marcus D.M. et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012;119(4): 789-801. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.12.039>.
49. Бобыкин Е.В. Режимы применения антиангиогенной терапии для лечения заболеваний макулы в офтальмологии. Обзор литературы. *Практическая медицина.* 2018;16(5): 104-111. [Bobykin E.V. Antiangiogenic therapy for treatment of macular disorders in ophthalmology. Literature review. *Prakticheskaya meditsina.* 2018;16(5): 104-111. (In Russ.)] Available from: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-5-104-111>.
50. Lanzetta P., Loewenstein A., Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017;255(7): 1259-1273. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3647-4>.
51. Ziemssen F., Schlottman P.G., Lim J.I. et al. Initiation of intravitreal aflibercept injection treatment in patients with diabetic macular edema: a review of VIVID-DME and VISTA-DME data. *Int. J. retina vitreous.* 2016; 2(1): 16. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40942-016-0041-z>.
52. Aiello L.P., Beck R.W., Bressler N.M. et al. Rationale for the diabetic retinopathy clinical research network treatment protocol for center-involved diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(12): e5-14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.09.058>.

Поступила 14.12.2018

Опубликовано при поддержке
АО «БАЙЕР» (PP-EYL-RU-0021-1)

КНИГИ



Шпак А.А. «Оптическая когерентная томография: проблемы и решения»

Оптическая когерентная томография: проблемы и решения / Шпак А.А. – М.: Офтальмология, 2019. – 148 с.: ил.

В книге рассмотрены основные проблемы, возникающие при оценке количественных результатов измерений, выполняемых методом оптической когерентной томографии. Освещены вопросы точности, повторяемости и воспроизводимости измерений. Изложены принципы сопоставления с нормативными базами данных и дан сравнительный анализ нормативных баз на приборах для оптической когерентной томографии разных производителей. Выработаны рекомендации по оценке измерений оптической когерентной томографии у детей и подростков и у пациентов с аномалиями рефракции. Изучена роль артефактов оптической когерентной томографии и предложена их рабочая классификация.

Книга предназначена для врачей-офтальмологов, специалистов в области оптической когерентной томографии.

Адрес издательства «Офтальмология»:
127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.
Тел.: 8 (499) 488-89-25. Факс: 8 (499) 488-84-09.
E-mail: publish_mntk@mail.ru