

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-4-86-92>
УДК 617.7-002.18

Раннее переключение с антивазопролиферативной терапии на имплант дексаметазона у пациентов при диабетическом макулярном отеке

Р.Р. Файзрахманов¹, М.М. Шишкин¹, Е.О. Шаталова², А.В. Суханова¹

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

²Клиники доктора Шаталова, Орехово-Зуево, Московская область

РЕФЕРАТ

Диабетическая ретинопатия (ДР) является грозным осложнением течения сахарного диабета, ассоциированным с развитием диабетического макулярного отека (ДМО) и, как следствие, снижением остроты зрения. Основные патогенетические факторы развития ДМО – это воспаление и активация синтеза фактора роста сосудов (Vascular endothelial growth factor – VEGF). Подходы к лечению ДМО постоянно меняются. Известно, что значимого клинического результата при применении антивазопролиферативной терапии удается достигнуть отнюдь не у всех пациентов. Отсутствие или минимальный эффект от проводимого лечения наблюдается у пациентов с персистирующим течением ДМО, что привело к острой необходимости разработки новых протоколов лечения данной группы пациентов. В этом случае добавление интравитреального введения кортикостероидов в схему лечения может быть более эффективным и предсказуемым, чем монотерапия антивазопролиферативными препаратами. Согласно данным международных многоцентровых рандомизированных исследований, у пациентов, которые были переведены с антивазопролиферативной терапии на имплантат с дексаметазоном, наблюда-

Офтальмохирургия. 2020;4: 86–92.

лось статистически достоверное улучшение как функциональных, так и анатомических параметров, что натолкнуло исследователей на мысль об эффективности комбинированного подхода к лечению данной группы пациентов. Важным вопросом также являются эффективность и безопасность интравитреального использования кортикостероидов в качестве терапии первой линии, а также определение четких показаний к их применению. Эти данные позволят определить роль раннего переключения пациентов с ДМО на интравитреальное введение имплантата дексаметазона в аспекте существующего на сегодняшний день алгоритма лечения. Задачей научного сообщества остается разработка оптимальных протоколов комбинированного подхода в лечении пациентов с ДМО, а также поиск критериев и сроков переключения пациентов с антивазопролиферативной терапии на интравитреальное введение имплантата дексаметазона в комплексе с лазерной коагуляцией сетчатки при необходимости.

Ключевые слова: антивазопролиферативное лечение, ДМО, режим лечения. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в отношении содержания настоящего обзора.

ABSTRACT

Early switch from anti-VEGF Therapy to dexamethasone implant in diabetic macular edema

R.R. Fayzrakhmanov¹, M.M. Shishkin¹, E.O. Shatalova², A.V. Suhanova¹

¹Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow;

²Doctor Shatalov Clinics, Orechovo-Zuevo, Moscow region

Diabetic retinopathy (DR) is the one of severe complications of diabetes, associated with macular edema (DME), which is the main course of visual acuity loss in diabetic patients. The main pathological factors in diabetic retinopathy and diabetic macular edema (DME) are the inflammation and increasing of vascular endothelium growth factor activity (VEGF). The treatment of DME remains challenging during the times. We know that not all eyes respond optimally to anti-VEGF therapy.

No clinical effect or minimal one among patients with persistent DME has led to an urgent need to develop new treatment protocols for this group of patients. In this case adding intravitreal corticosteroids to the treatment regimen is the most effective and predictable than continued anti-VEGF therapy alone. According to results of randomized trials the functional and anatomical outcomes in eyes with refractory DME, which were switched to DEX implant had shown statistically significant better outcome, compared



to anti-VEGF therapy alone. Another important question is efficiency and safety of using intravitreal corticosteroids as the first-line therapy in patients with DME. These new findings can help to define better the role of early switch to DEX implant in the current treatment algorithm of eyes with refractory DME. And find the optimal protocol of treatment patients with DME, determine the predictors of switching from anti-VEGF

therapy to steroid intravitreal injections, in DME should be on the agenda of the future studies.

Key words: anti-VEGF, DME, early switch, implant dexamethasone. ■

No author has a financial or proprietary interest in the contents of the present review.

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019;14: 86–92.

Этиопатогенетические аспекты

На территории Российской Федерации, впрочем, как и во всем мире, сахарный диабет (СД) и его грозные осложнения по-прежнему остаются угрозой, темпы роста которой уже приняли масштабы эпидемии [1].

Немаловажным являются и экономические аспекты, так как стремительный рост пациентов с СД ведет за собой значимый социальный ущерб, связанный с высокой инвалидизацией и смертностью от осложнений СД [1] среди работающей части населения, а также высокими экономическими затратами на содержание и лечение данной когорты пациентов. Однако, несмотря на активную профилактическую и просветительскую деятельность современной медицины, по данным Международной федерации диабета (IDF), к 2030 г. доля больных СД будет составлять уже 7,8% жителей всей планеты [1].

Одним из грозных осложнений СД является диабетическая ретинопатия (ДР), в 86% случаев ведущая к полной потере зрительных функций среди населения развитых стран [2, 3]. Доказано, что риски развития ДР имеют четкую корреляцию не только с уровнем глюкозы крови, но и с длительностью СД в анамнезе. Так, среди пациентов со «стажем диабета» более 10 лет ДР диагностируют в 74% случаев [4]. Также процент развития ДР среди пациентов с СД 1-го типа в 2 раза выше, чем с СД 2-го типа (40,9 и 21,9% соответственно).

Основные принципы терапии

Начиная с 70-х годов и до недавнего времени метод лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС), разработан-

ный под руководством F. L'Esperance, считался «золотым стандартом» в лечении ДР [5]. Однако с появлением антивазопролиферативной терапии (от англ. vascular endothelial growth factor – VEGF) произошел прорыв в тактике ведения пациентов с диабетическим макулярным отеком (ДМО), что, в свою очередь, перевело вопрос использования ЛКС как метода лечения первой линии в разряд дискуссионных. Эффективность применения антивазопролиферативной терапии относительно стандартных протоколов ЛКС была доказана в ряде международных рандомизированных клинических исследований [6–9]. Так, в рандомизированном исследовании VISTA – DME & VIVID – DME (Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema), которое проводилось с участием 872 пациентов, была продемонстрирована значительная эффективность проведения блокады вазопротекции у пациентов с СД 1-го и 2-го типа по сравнению с таковой после ЛКС [7]. Мультицентровое плацебо-контролируемое исследование RESTORE (Ranibizumab in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema) подтвердило эффективность применения ранибизумаба как монотерапии или в комбинации с ЛКС. Так, за период наблюдения (12 мес.) прибавка максимальной скорректированной остроты зрения (МКОЗ) составила +6,8 буквы по шкале ETDRS [8] в среднем за 7,4 инъекции ранибизумаба [8].

Хроническая гипергликемия, которая лежит в основе нарушения функции гематоретинального барьера (ГРБ), запускает каскад реакций, ведущих к развитию оксидатив-

ного стресса [10]. В свою очередь, патологическое действие токсичного пероксинитрита, иммунокомплексное повреждение эндотелия сосудистой стенки ведет, в том числе, к нарастающей гипоксии вследствие нарушения тонуса сосудов сетчатки [11], выработке большого количества провоспалительных цитокинов, а длительная гипоксия – к нарастающим изменениям клинической картины глазного дна.

Следующим звеном патогенетической цепочки развития ДР является процесс неоваскуляризации сетчатки как результат активации провоспалительных цитокинов, а также смещение точки баланса между ангиогенными и антиангиогенными факторами роста [11, 10] в сторону накопления фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Кроме всего прочего, стремительно нарастающая проницаемость сосудистой стенки вследствие нарушения работы как внешнего, так и внутреннего ГРБ играет значительную роль в развитии ДМО [12, 13].

Доказанная роль ангиогенных факторов в патогенезе диабетического поражения сетчатки глаза позволила активно применять препараты антивазопролиферативного действия как в исследовательской работе, так и в клинической практике и разрабатывать оптимальные схемы лечения. На сегодняшний день на территории Россий-

Для корреспонденции:

Для корреспонденции:
Шаталова Екатерина Олеговна,
врач-офтальмолог
ORCID ID: 0000-0001-7424-4823
E-mail: katiamdtenax@yandex.ru

ской Федерации официально разрешены к использованию для интравитреального введения при ДМО два ангиангиогенных препарата. Наиболее широко используемый ранибизумаб (Novartis) представляет собой неселективный рекомбинантный антигенсвязывающий фрагмент антитела к VEGF, преимущество которого – это активность в отношении всех изоформ VEGF-A. Афлиберцепт (Bayer) – новый гибридный белок, который обладает более селективным действием по сравнению с ранибизумабом, эффективностью блокирования ангиогенеза [14, 15].

Эффективность и безопасность воздействия антивазопролиферативной терапии на морфологические параметры центрального отдела сетчатки и улучшение функциональных показателей демонстрируют такие многоцентровые исследования, как RESOLVE (Ranibizumab in Diabetic Macular Edema with Center Involvement) и RESTORE (Ranibizumab in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema), показывая значительное уменьшение толщины сетчатки и повышение остроты зрения (ОЗ) у пациентов с макулярным отеком и пролиферативной ДР на фоне антивазопролиферативной терапии в сравнении с контрольной группой [8, 16].

Вопрос о режиме лечения, количестве инъекций, после которых можно оценивать чувствительность и степень ответа на проводимую терапию неоваскулярных заболеваний сетчатки, в частности ДМО, широко обсуждается ретинологами всего мира [17, 18].

В зависимости от интервала между введениями антивазопролиферативного препарата, выделяют фиксированный режим (fixed regimen – FR), основной принцип которого – проведение интравитреальных инъекций анти-VEGF-препаратов через фиксированный промежуток времени вне зависимости от динамики морфофункциональных показателей. Выделяют также режим «по необходимости» (Pro Re Nata – PRN), при котором необходимость в про-

ведении каждой последующей интравитреальной инъекции обусловлена клиническими и морфологическими данными. Однако, учитывая существующую проблему низкого комплаенса ввиду стоимости и длительности данного лечения, более оптимальным является режим «Лечить и увеличивать интервал» (Treat and extend – T&E). При этом проводят ежемесячные загрузочные инъекции и при отсутствии признаков активности процесса удлиняют интервал между последующими инъекциями.

Правомерным является вопрос: какой антивазопролиферативный препарат выбрать для старта терапии? Согласно рекомендациям Европейского общества специалистов-ретинологов (European Society of Retina Specialists – EURETINA), в случае если исходная МКОЗ менее 69 букв (0,5) по шкале ETDRS, то препаратом выбора при ДМО должен быть афлиберцепт [19, 20]. Напротив, при ОЗ 78–69 букв высокую эффективность демонстрирует ранибизумаб [21]. В исследовании «Протокол Т» при проведении сравнительного анализа ранибизумаба, афлиберцепта, бевацизумаба (разрешенного к использованию на территории США) также была подтверждена высокая эффективности интравитреальных инъекций антивазопролиферативной терапии относительно ЛКС [22].

Терапия переключения

Несмотря на доказанную эффективность и безопасность применения антивазопролиферативной терапии в лечение ДМО [8, 16], в литературе описывается существующий процент резистентных к данной терапии пациентов. Данные об эффективности режима монотерапии этими препаратами в публикациях весьма противоречивы. Так, результаты некоторых исследований показывают, что положительную динамику даже после 3 загрузочных инъекций при лечении ДМО ранибизумабом можно получить у 81% пациента, при этом у 5,04% изменений морфологических параметров вы-

явлено не будет [22]. Согласно данным Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) («Протокол Т») в более чем 50% случаев (от 51 до 73% глаз) отмечалось персистирующие утолщение сетчатки на протяжении 12 нед. после проведения анти-VEGF-терапии, а в 32–66% случаев отек сохранялся до 24 нед. [23]. В то же время, по данным дополнительного анализа «Протокол I» (Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data), у 34,2% пациентов сохраняются стойкий отек макулы и улучшение МКОЗ не более 5 букв в течение 3 лет применения ранибизумаба [24].

Можно ли этот факт объяснить явлением тахифилаксии или развитием толерантности к проводимому лечению? Тахифилаксия характеризуется резким снижением ответной реакции на проводимую терапию, причем возникнуть она может, по данным литературы, как после первой интравитреальной инъекции, так и после последующих введений препарата [25, 26]. Причины развития и механизм действия до конца не изучены. При этом, в отличие от толерантности [27], явления тахифилаксии нельзя нивелировать увеличением дозы препарата или кратностью проводимых инъекций. В этом случае эффективным является «Switching» (от англ. Switch – переключение) – замена одного ангиангиогенного препарата на другой (например, ранибизумаба на афлиберцепт), а также «Switch back» (англ. «возвращение») – возврат к первоначально использовавшемуся препарату, что позволяет повысить тропность ткани сетчатки к проводимому лечению [28]. В этом случае эффективность переключения, по всей видимости, может быть обусловлена различной молекулярной массой, особенностями накопления и распределения препарата в сетчатке, а также их способностью блокировать факторы ангиогенеза. Так, по данным литературы, ранибизумаб, в отличие от бевацизумаба, после интравитреального

введения распределяется и накапливается в сетчатке диффузно, что обеспечивается за счет меньшей молекулярной массы [29]. Эффективность раннего переключения с терапии ранибизумабом на интравитреальное введение афлиберцепта была показана в работе российских исследователей [22]. Так, после переключения пациентов с персистирующим отеком уже после первой интравитреальной инъекции афлиберцепта удавалось получить улучшение морфологических параметров, а к 4–5 инъекциям – достигнуть значимой прибавки ОЗ и добиться максимального уменьшения толщины центральной сетчатки [22].

Несмотря на значимость фактора роста сосудов (VEGF) в развитии ДР, известно, что клинически значимый ДМО может возникать на любой стадии ДР, в том числе и не пролиферативной, когда новообразованных сосудов нет и уровень антивазопролиферативного фактора не коррелирует с тяжестью ДР и наличием ДМО [30, 31]. В этом случае ключевым аспектом развития ДМО является воспаление. Механизм развития ДР ассоциирован с активацией системы компонента и накоплением в витреальной полости провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (IL) IL-6, IL-1, факторов некроза опухоли (TNF), молекулы внутриклеточной адгезии (ICAM) 1-го типа), запускающих механизмы формирования макулярного отека [31, 32]. В связи с этим использование монотерапии антивазопролиферативными препаратами не способно воздействовать на все звенья патологической цепи, что обуславливает необходимость подключения кортикостероидов в схему лечения.

Согласно рекомендациям EURETINA по лечению ДМО, интравитреальное введение кортикостероидов оказывают выраженный противовоспалительный эффект посредством блокирования воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН-индуцированный белок-10, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), фактор роста тромбоцитов (PDGF-

AA), также есть данные о способности восстанавливать ГРБ и опосредованно влиять на синтез ангиогенных цитокинов [19]. Таким образом лечение ДМО кортикостероидами является более комплексным и патогенетически обоснованным, что позволяет расширить показания к применению имплантата с дексаметазоном [19]. Результаты итальянских коллег М. Medeiros и соавт. также подтверждают способность кортикостероидов модулировать основные патогенетические механизмы ДМО [32]. В связи с чем применение имплантата с дексаметазоном у пациентов с персистирующим макулярным отеком или минимальным отеком на анти-VEGF-или лазерную терапию считается оправданным [19].

В РФ единственным кортикостероидом, зарегистрированным для интравитреального применения, является «Озурдекс». Он представляет собой имплантат в аппликаторе, предназначенный строго для однократного интравитреального введения. Содержит дексаметазон в дозе 0,7 мг. Дексаметазон, являясь сильнодействующим глюкокортикостероидом, подавляет воспаление, снижая выраженность отека, отложение фибрина, проницаемость капилляров и миграцию фагоцитов к месту воспаления. Глюкортикостероиды подавляют экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, а также предотвращают высвобождение простагландинов, часть из которых является медиаторами цистойдного макулярного отека [33].

В свою очередь, в клинической практике врача-офтальмолога возникает вопрос, когда целесообразно «переключать» пациента с антивазопролиферативной терапии на кортикостероиды? Имеющиеся данные литературы на этот счет отличаются. Большая доказательная база подтверждает эффективность применения стероидов в лечении ДМО [34–38]. Так в исследовании F. Racella и соавт., которое проходило на протяжении 18 мес., после перехода на имплантат с дексаметазоном было

продемонстрировано достоверное улучшение анатомических и функциональных параметров у пациентов резистентных к анти-VEGF-терапии. Для пролонгации терапевтического эффекта было необходимо повторное интравитреальное введение имплантата дексаметазона каждые 6 мес. [37]. Эти данные нашли подтверждение также в работе группы авторов из Испании [38]. В исследовании BEVORDEX (Efficacy of dexamethasone versus bevacizumab on regression of hard exudates in diabetic maculopathy: Data from the BEVORDEX randomised clinical trial) было показано, что для поддержания достигнутого эффекта в течение 12 мес. интравитреальное введение имплантата дексаметазона каждые 6 мес. зачастую бывает не достаточным [39].

А. Martinez и соавт. провели ретроспективный анализ, целью которого было сравнение эффективности терапии раннего и позднего переключения. Учитывая критерии включения и исключения, из 415 пациентов было отобрано 58 (69 глаз), среди которых в группу «раннего переключения» вошли 28 пациентов (31 глаз), а в группу «позднего переключения» – 30 (38 глаз) [37]. В данном исследовании группы были сформированы относительно количества предшествующих ранее инъекций антивазопролиферативного препарата: группа «раннего переключения», где пациенты получили ранее не более 3 загрузочных инъекций анти-VEGF, и группа «позднего переключения», получавшая 6 и более интравитреальных инъекций препарата. Критериями недостаточной эффективности терапии антивазопролиферативных препаратов были снижение толщины сетчатки в центральной зоне (ТСЦЗ) менее 10% от исходного уровня и улучшение МКОЗ не более 5 букв, что соответствовало критериям недостаточной эффективности, указанных в Рекомендациях «Евроретины 2017» [19, 37]. Учитывая данные оптической когерентной томографии (ОКТ), все пациенты также были разделены на подгруппы с учетом морфо-

логических изменений: наличие диффузного или локального ДМО. В ходе данного исследования, которое длилось 24 мес., было выявлено, что в группе «раннего переключения» с антивазопролиферативной терапией на имплантат дексаметазона «ответ» как функциональный, так и морфологический был значительно выше. Так, МКОЗ в 1-й группе повысилась в 2 раза относительно исходных данных (с 0,2 до 0,4 по ETDRS, $p=0,0043$), в то время как во 2-й группе достоверного изменения МКОЗ на фоне проводимого лечения выявлено не было ($p=0,8602$) [37]. Анализ морфологических параметров показал, что в обеих группах достоверно снижались как общий объем ТСЦЗ, так и толщина центральной субфовеолярной сетчатки, однако более выраженного клинического эффекта удавалось достичь в группе с максимально ранним переключением с антивазопролиферативной терапии на кортикостероиды [37].

Эффективность раннего переключения у пациентов с персистирующим ДМО на стероиды (имплантат дексаметазона) сразу после 3 загрузочных инъекций анти-VEGF-препаратов в сравнении с антивазопролиферативной монотерапией подтверждена также исследованием С. Busch и соавт. [40]. С 4-го по 12-й месяц пациенты получили в среднем $4,2 \pm 2,4$ инъекции в сопоставимой группе анти-VEGF-терапии и $1,4 \pm 0,5$ инъекции в группе применения имплантата дексаметазона после перехода с анти-VEGF-терапии. После перехода на имплантат дексаметазона наблюдались статистически значимо более благоприятные результаты в отношении зрения и ТСЦЗ по сравнению с монотерапией анти-VEGF в группе применения дексаметазона было отмечено более выраженное улучшение ОЗ ($-0,4 \pm 10,8$ буквы (группа анти-VEGF и $+6,1 \pm 10,6$ буквы группа имплантата с дексаметазоном, $p=0,004$) и снижение ТСЦЗ ($p<0,001$) на 12-м месяце по сравнению с группой анти-VEGF-терапии: $18,3 \pm 145,9$ и $-92,8 \pm 173,6$ мк соответственно [40].

Исследователи из Испании под руководством J. Ruiz-Medrano (Results of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) in diabetic macular edema patients: Early versus late switch) провели многоцентровое рандомизированное исследование, целью которого было определить роль имплантата с дексаметазоном в лечении пациентов с персистирующим ДМО [38]. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от предшествующей терапии: группа «наивных» пациентов (ранее не получавших лечение), группа, в которой количество предшествующих интравитреальных введений анти-VEGF не превышало 3, и последняя – более 6. Сравнительный анализ полученных результатов показал, что максимальной эффективности и улучшения морфофункциональных параметров удалось достигнуть у пациентов, ранее не получавших никакого лечения. При сопоставлении данных двух других групп достоверное повышение зрительных функций фиксировалось в группе «раннего переключения» (не более 3 инъекций), а при оценке морфологических параметров статистически достоверного отличия между группами, ранее получавшими антивазопролиферативную терапию, выявлено не было [38], что соответствует данным исследования А. Martinez [37].

Данные объединенного анализа исследований, посвященных медикаментозному лечению ДМО, проведенного группой ученых во главе с L. Kodjikian, также показали, что эффективность применения имплантата с дексаметазоном напрямую зависит от стадии заболевания [34]. В частности, имеется прямая корреляция между исходной и конечной ОЗ: чем выше исходная ОЗ, тем выше конечная ОЗ, в связи с чем раннее переключение с антивазопролиферативной терапии на кортикостероиды демонстрирует более выраженный клинически эффект от проводимого лечения [34]. Этот факт подчеркивает значимость применения имплантата с дексаметазоном у так называемых «наивных» пациентов [34].

Тем не менее важно помнить, что у имплантата с дексаметазоном есть строгие показания для терапии пациентов с ДМО. Основываясь на рекомендациях EURETINA, были выделены группы пациентов, которым кортикостероиды для интравитреального введения возможно назначать в качестве терапии первой линии [19].

В первую очередь это пациенты с артификацией, пациенты, перенесшие витректомию по любым показаниям. Также немаловажным является возможность применения имплантата дексаметазона у пациентов, перенесших сосудистые катастрофы (инсульты, инфаркты, тромбозы) за последние 4 мес. [19].

Учитывая, что большое внимание отводится вопросу удобства проводимой терапии для достижения максимальной приверженности пациента лечению, более лояльный режим интравитреальных инъекций дексаметазона (1 раз приблизительно в 6 мес. [33]), в отличие от ежемесячных загрузочных инъекций антивазопролиферативных препаратов, уменьшение количества инъекций при использовании имплантата дексаметазона улучшают качество жизни, облегчают процесс лечения [33], крайне важно использовать имплантат дексаметазона у пациентов, которые не могут соблюдать график частых визитов и/или не имеют возможности посещать лечебное учреждение ежемесячно в течение первых 6 мес. для проведения интравитреального введения препаратов анти-VEGF [19].

Рекомендации итальянских ученых под руководством А. Giovannini (Management of diabetic macular edema with intravitreal dexamethasone implants: Expert recommendations using a Delphi-based approach) также подтверждают эффективность применения имплантата дексаметазона у этих групп пациентов в качестве первой линии терапии [41]. Наиболее оптимальным является режим дозирования PRN.

Подводя итог вышесказанного, можно отметить, что наиболее оптимальной и клинически оправдан-

ной тактикой ведения пациентов с персистирующим ДМО считается проведение загрузочных инъекций анти-VEGF (3 для ранибизумаба, 5 для афлиберцепта) с дальнейшим переключением, в случае недостаточной эффективности проведенной терапии, на интравитреальное введение имплантата дексаметазона. В случае отсутствия функционального и анатомического ответа целесообразно рассмотреть возможность более раннего изменения терапии пациентов с ДМО. В свою очередь, в качестве терапии первой линии лечения пациентов с ДМО имплантат дексаметазона целесообразно применять среди пациентов с авитрией, артификацией, перенесших сосудистые катастрофы или имеющих высокий риск их развития, а также не имеющих возможность придерживаться графика лечения анти-VEGF-препаратами.

Задача, которая на сегодняшний день стоит перед научным сообществом, – поиск оптимальных комбинированных подходов (анти-VEGF, кортикостероиды для интравитреального введения и/или лазерной фотокоагуляцией), обеспечивающих эффективный патогенетически обоснованный терапевтический подход в лечении пациентов с ДМО, направленный на сокращение и оптимизацию количества интравитреальных инъекций.

ЛИТЕРАТУРА

- International Diabetes Federation Diabets Atlas 9th Edition. 2019. Available from: <https://diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html> [Accessed 27th October 2020].
- Мошетова Л.К., Аржиматова Г.Ш., Строков И.А., Яровая Г.А. Современная антиоксидантная терапия диабетической ретинопатии. РМЖ. 2006;1: 36–38. [Moshetova LK, Arzhimatova GSh, Strokov IA, Yarovaia GA. Sovremennaya antioksidantnaya terapiya diabetichekoy retinopatii. RMZH. 2006;1: 36–38. (In Russ.)]
- Klein BEK, Klein K, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91: 1464–1474.
- Щадричев Ф.Е. Диабетическая ретинопатия. Современная оптометрия. 2008;4: 36–42. [Shchadrichiev FE. Diabetichekaya retinopatiya. Sovremennaya optometriya. 2008;4: 36–42. (In Russ.)]
- L'Esperance FA. *Ophthalmic Lasers. Photocoagulation, Photoradiation and Surgery*. St. Louis: Mosby; 1989.
- Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE.

Ophthalmology. 2012;19(4): 789–801. doi: 10.1016/j.optha.2012.07.069

- Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11): 2247–2254. doi: 10.1016/j.optha.2014.09.041
- Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4): 615–625. doi: 10.1016/j.optha.2011.01.031
- Ishibashi T, Li X, Koh A, Lai TYY, Lee F-L, Lee W-K, Ma Z, Ohji M, Tan N, Cha SB, Shamsazar J, Yau CL, REVEAL Study Group. 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. doi: 10.1016/j.optha.2011.01.031
- Distler JW, Hirth A, Kurowska-Stolarska M. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis. *Q J Nucl Med*. 2003;47: 149–161.
- Grant MB, Afzal A, Spoerri P. The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13: 1275–1293.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004;25: 581–611. doi: 10.3390/jims151223024
- Нероев В.В., Сарыгина О.И., Левкина О.А. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе диабетической ретинопатии. Вестник офтальмологии. 2009;2: 58–60. [Neroev VV, Sarygina OI, Levkina OA. Rol' sosudistogo endotelial'nogo faktora rosta v patogeneze diabetichekoy retinopatii. Vestnik Oftalmologii. 2009;2: 58–60. (In Russ.)]
- Stewart MW, Rosenfeld PJ, Penha FM. Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye). *Retina*. 2012;32(3): 434–457. doi: 10.1097/IAE.0B013E31822C290F
- Holash J, Davis S, Papadopoulos N. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proceeding of the National Academy of Sciences*. 2002;99(17): 11393–11398. doi: 10.1073/pnas.172398299
- Massin P, Bandello F, Garweg JG. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11): 2399–2405. doi: 10.2337/dc10-0493
- Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, et al. Rationale for the diabetic retinopathy clinical research network treatment protocol for center-involved diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(12): 5–14. doi: 10.1016/j.optha.2011.09.058
- Jampol L, Glassman A, Bressler N, Wells J, Ayala A. Anti-vascular endothelial growth factor comparative effectiveness trial for diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(12): 1429. doi: 10.1001/jamaophthol.2016.3698
- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237: 185–222. doi: 10.1159/000458539
- Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11): 2376–2385. doi: 10.1016/j.optha.2016.07.032
- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular edema. *New Engl J Med*. 2015;372(13): 1193–1203.
- Фурсова А.Ж., Чубарь Н.В., Тарасов М.С., Сайфуллина И.Ф., Пустовая Г.Г. Эффективность лечения диффузного диабетического макулярного отека в зависимости от структурных изменений макулярной области. Вестник офтальмологии. 2016;132(4): 35–42. [Fursova AJ, Chubar NV, Tarasov MS, Sayfullina IF, Pustovaya GG. Effectiveness of diffuse diabetic macular edema treatment in relation to structural changes in macular region. Vestnik oftalmologii. 2016;132(4): 35–42. (In Russ.)] doi: 10.11716/oftalma2016132435-42
- Bressler NM, Beaulieu WT, Glassman AR, Blinder KJ, Bressler SB, Jampol LM, Melia M, Wells JA 3rd. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Persistent macular thickening following intravitreal aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for central-involved diabetic macular edema with vision impairment: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136: 257–269.
- Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, et al. Early and long-term responses to anti-vascular

endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema: analysis of protocol I data. *Am J Ophthalmol*. 2016;172(12): 72–79. doi: 10.1016/j.ajo.2016.09.012

- Keane PA, Liakopoulos S, Ongchin SC. Quantitative subanalysis of optical coherence tomography after treatment with ranibizumab for neovascular agerelated macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(7): 3115–3120. doi: 10.1167/iov.08-1689
- Almony A, Mansouri A, Shah GK, Blinder KJ. Efficacy of intravitreal bevacizumab after unresponsive treatment with intravitreal ranibizumab. *Can J Ophthalmol*. 2011;46(2): 182C185. doi: 10.3129/ij10-095
- Arjamaa O, Minn H. Resistance, not tachyphylaxis or tolerance. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(8): 1153–1154. doi: 10.2147/DDDT.S97653
- Бобыкин Е.В., Коротких С.А., Буслав П.В. Краткосрочные результаты переключения («switching») и возвращения («switch back») антиангиогенных препаратов в лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Отражение. 2018;1(6): 55–60. Доступно по: <https://eyepress.ru/sbornik.aspx?813> [Ссылка активна на 11.11.2020]. Bobykin EV, Korotkih SA, Buslaev PV. Kratkosrochnye rezultaty pereklyucheniya («switching») i vozvrashcheniya («switch back») antiangiogennykh preparatov v lechenii neovaskulyarnoy vozrastnoy degeneracii. Otrazhenie. 2018;1(6): 55–60. Dostupno po: <https://eyepress.ru/sbornik.aspx?813> [Ssylka aktivna na 11.11.2020]
- Gaudreault J, Fei D, Beyer JC. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina*. 2007;27(9): 1260–1266. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181734eccd
- Gardner TW, Jose RD. The neurovascular unit and the pathophysiology basis of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;255: 1–6.
- Adamis AP, Berman AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *2008;30(2): 65–84. Seminars in Immunopathology*. doi: 10.1007/s00281-008-0111-x
- Medeiros M, Postorino M, Navarro R, Garcia-Arumi J. Dexamethazone intravitreal implant for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2013; 231(3): 141–146. doi: 10.1159/000356413
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Озурдекс». Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/>
- Kodjikian L. Pharmacological management of diabetic macular edema in real-life observational studies. *Biomed Res Int*. 2018;28(8): 8289253. doi: 10.1155/2018/8289253
- Malclès A, Dot C, Voirin N, Agard É, Vié A-L, Bellocq D, Denis P, Kodjikian L. Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: The RELEX study. *Retina*. 2017;37(4): 753–760. doi: 10.1097/IAE.0000000000001234
- Pacella F, Romano MR, Turchetti P. An eighteen-month follow-up study on the effects of intravitreal dexamethasone implant in diabetic macular edema refractory to anti-VEGF therapy. *Int J Ophthalmol*. 2016; 9(10): 1427–1432. doi: 10.18240/ijo.2016.10.10
- Martinez A, Pereira Delgado E, Silva Silva G, et al. Early versus late switch: how long should we extend the anti-vascular endothelial growth factor therapy in unresponsive diabetic macular edema patients? *Eur J Ophthalmol*. 2020; 30(5): 1091–1098. doi: 10.1177/1120672119848257
- Ruiz-Medrano J, Rodríguez-Leor R, Almazán E, Lugo F, Casado-Lopez E, Arias L, Ruiz-Moreno JM. 2020. Results of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) in diabetic macular edema patients: Early versus late switch. *Eur J Ophthalmol*. 2020(6): 1120672120929960. doi: 10.1177/1120672120929960
- Gillies MC, Lim LL, Campain A. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: The BEVORDEX study. *Ophthalmology*. 2014;121(12): 2473–2481. doi: 10.1016/j.optha.2014.07.002
- Busch C, Zur D, Fraser-Bell S. 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: 789–796. doi: 10.1007/s00592-018-1151-x
- Giovannini A, Parravano M, Ricci F. Management of diabetic macular edema with intravitreal dexamethasone implants: Expert recommendations using a Delphi-based approach. *Eur J Ophthalmol*. 2019;29(1): 82–91. doi: 10.1177/1120672118781236.

Поступила 30.09.2020