

**АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ МАКУЛЯРНОМ ОТЁКЕ**© *Ф.Е. Шадричев*^{1,3}, *Н.Н. Григорьева*^{1,4}, *Е.С. Рождественская*²¹ СПбГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1»,

Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр, Санкт-Петербург;

² СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург;³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Для цитирования: Шадричев Ф.Е., Григорьева Н.Н., Рождественская Е.С. Антиангиогенная терапия при диабетическом макулярном отёке // Офтальмологические ведомости. — 2018. — Т. 11. — № 4. — С. 51–66. doi: 10.17816/OV11451-66

Поступила: 03.09.2018

Одобрена: 03.12.2018

Принята: 18.12.2018

✧ Несмотря на то что благодаря улучшению качества обследования и динамического наблюдения в последнее время наблюдается снижение частоты потери зрения, связанной с диабетом, диабетические поражения сетчатки остаются значимой проблемой для мирового здравоохранения. Проблемы со зрением у пациентов, страдающих сахарным диабетом, часто обусловлены развитием макулярного отёка. Ещё недавно золотым стандартом лечения диабетического макулярного отёка являлась лазерная коагуляция сетчатки, которая, как правило, позволяла стабилизировать, но не улучшить остроту зрения. С начала 2000-х гг. наступила фармакологическая эра в терапии этого серьёзного осложнения диабета. Поскольку в патогенезе диабетических поражений сетчатки одну из ключевых ролей играет сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), ингибиторы ангиогенеза стали препаратами выбора при лечении макулярного отёка. В статье приводятся результаты исследований, посвящённых анти-VEGF-терапии диабетического макулярного отёка.

✧ **Ключевые слова:** сахарный диабет; макулярный отёк; лазерная коагуляция сетчатки; VEGF; PlGF; афлиберцепт; бевацизумаб; ранибизумаб.

ANTI-ANGIOGENIC THERAPY FOR DIABETIC MACULAR EDEMA© *F.E. Shadrichev*^{1,3}, *N.N. Grigorieva*^{1,4}, *E.S. Rozhdestvenskaya*²¹ City Consultative-Diagnostical Center No. 1, Regional Diabetes Care Center, Saint Petersburg, Russia;² City Multi-Field Hospital No. 2, Saint Petersburg, Russia;³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;⁴ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Shadrichev FE, Grigorieva NN, Rozhdestvenskaya ES. Anti-angiogenic therapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology Journal*. 2018;11(4):51-66. doi: 10.17816/OV11451-66

Received: 03.09.2018

Revised: 03.12.2018

Accepted: 18.12.2018

✧ Diabetic retinopathy remains one of the greatest challenges for healthcare system worldwide despite the fact that the incidence of visual acuity impairment in diabetic population has decreased due to examination quality improvement and dynamic observation of patients. Visual acuity impairment in diabetic patients is often related to diabetic macular edema. Until recently, laser photocoagulation of the retina was regarded as gold standard for diabetic macular edema treatment. Laser photocoagulation of the retina provides visual acuity stabilization rather than improvement. Since early 2000s, pharmacological approach to this severe disease has been established. As vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the crucial factors

involved in the pathogenesis of diabetic retinal disorders, VEGF inhibitors are now recognized as a treatment of choice for diabetic macular edema. This article considers results of different clinical trials investigating anti-VEGF therapy efficacy in DME treatment.

✦ **Keywords:** diabetes mellitus; macular edema; laser photocoagulation; VEGF; PIGF; aflibercept; bevacizumab; ranibizumab.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — одно из самых распространённых неинфекционных заболеваний в мире. Согласно данным ВОЗ, число людей, страдающих диабетом, с 1980 г. увеличилось почти в четыре раза [1]. В ближайшие годы в мире прогнозируется существенный рост числа больных СД — с 425 миллионов человек в 2017 г. до 629 миллионов к 2045 г. [2]. Продолжает расти заболеваемость СД 1-го типа, а распространённость СД 2-го типа уже достигла масштаба неинфекционной пандемии. Пациенты с диабетом страдают от целого ряда осложнений, связанных с поражением сосудистого русла, которые отрицательно влияют не только на качество жизни, но и, что гораздо важнее, на её продолжительность. Диабетические поражения сетчатки становятся самым частым проявлением микроангиопатии при СД. Хотя в последние годы, благодаря улучшению качества обследования и динамического наблюдения пациентов, наблюдается снижение частоты потери зрения, обусловленной диабетом, диабетическая ретинопатия (ДР) остаётся значимой проблемой для мирового здравоохранения [1–3]. В мире от неё страдает более 100 миллионов человек, и, по прогнозам, заболеваемость будет только увеличиваться [4], поэтому актуальность лечения ДР и диабетического макулярного отёка (ДМО) не может быть переоценена.

Возможности современной офтальмологии в лечении таких угрожающих потерей зрения состояний, как пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР) и ДМО, значительно расширились в последние годы, однако, поскольку диабетические поражения сетчатки занимают одно из первых мест среди причин слепоты в мире, патогенетические механизмы их возникновения продолжают активно изучаться. По современным представлениям, в основе патогенеза ДМО лежит нарушение внутреннего и внешнего гематоретинального барьеров (повышенная проницаемость капиллярной стенки и неспособность пигментного эпителия реабсорбировать излишки жидкости), приводящее к отёку, а следовательно, к увеличению толщины сетчатки в макулярной зоне [2, 5–7]. Проллиферативная ДР характери-

зуется ростом патологических новообразованных сосудов, приводящим к снижению зрительных функций вплоть до полной потери в силу нестойкости их стенки (витреальные и преретинальные кровоизлияния), тракционным воздействиям (отслойка сетчатки) или блокированию оттока внутриглазной жидкости (неоваскулярная глаукома) [8–10]. Недавние работы показали, что СД в значительной мере поражает и нейрональный компонент сетчатки, вызывая, по сути, изолированную нейропатию, с присущими только ей особенностями, связанными с уникальной анатомией ретинальных структур [11, 12]. Полученные знания способствуют определению новых мишеней для таргетной терапии и смене стратегических подходов к профилактике и лечению таких патологических состояний, как нейрональная дисфункция сетчатки, избыточная сосудистая проницаемость, ретинальная ишемия и неоваскуляризация. Всё это, совместно с внедрением превентивной медицины, может обеспечить большую эффективность терапии ДР, включая лечение на более ранних стадиях заболевания и более точный индивидуальный подбор методов и схем лечения в каждом отдельном случае.

ПАТОГЕНЕЗ МАКУЛЯРНОГО ОТЁКА

В патогенезе ДМО имеется огромное количество звеньев, ответственных за разные направления развития патологического процесса. Хроническая гипергликемия приводит к развитию микроангиопатии и дегенеративной нейроретинопатии, при которых возникает повреждение так называемой нейрососудистой единицы, включающей как сосудистые, так и нейрональные и глиальные клетки. При гипергликемии запускаются неблагоприятные для организма внутриклеточные механизмы метаболизма глюкозы — гексозаминовый и полиоловый. Клиническая значимость полиолового механизма реализуется в инсулин-независимых тканях (эндотелий, клетки клубочков почек, нейроны и хрусталик глаза), в которые глюкоза поступает неконтролируемо по градиенту концентрации. В ответ на увеличение содержания глюкозы в клетке резко возрастает скорость синтеза сорбитола. Избыток в клетке осмотических

веществ — сорбитола и фруктозы — приводит к её оводнению, что изменяет форму клеток и их функциональную активность. Накопление сорбитола в нейронах в дальнейшем нарушает проведение нервного импульса. В ходе этих обусловленных гипергликемией биохимических процессов образуются конечные необратимые продукты гликирования, которые наряду с образовавшимися вследствие оксидативного стресса высокорективными соединениями кислорода, активацией протеинкиназы С и экспрессией воспалительных цитокинов вызывают повреждение сосудистой стенки как с внешней, так и с внутренней стороны, приводя к гибели перицитов и эндотелиальных клеток [6].

Поступление жидкости и белков из сосудистого пространства в сетчатку контролируется гематоретинальным барьером. В условиях гипергликемии повреждается как внутренний гематоретинальный барьер (эндотелий ретинальных сосудов), так и внешний (пигментный эпителий). Разрушение плотных контактов между клетками, потеря перицитов и эндотелиальных клеток приводят к повышенной проницаемости капилляров, просачиванию жидкости, электролитов и крупных молекул во внеклеточное пространство, формируя диабетический макулярный отёк.

Оксидативный стресс, высокорективные соединения кислорода и конечные необратимые продукты гликирования индуцируют экспрессию воспалительных цитокинов (таких как IL-6, IL-8, IL-1 β и TNF- α), хемокинов (CCL2, CCL5, CXCL8, CXCL10, CXCL12) и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), которые вызывают миграцию лейкоцитов и лейкостаз [5, 6]. В свою очередь, адгезия лейкоцитов и эндотелиальных клеток обуславливает обструкцию капилляров и ретинальную ишемию, которая запускает повышенную экспрессию эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF — vascular endothelial growth factor), что является одним из самых значимых звеньев в патогенезе макулярного отёка и диабетической ретинопатии. Обнаружено, что у больных с диабетом концентрация VEGF в стекловидном теле более чем в 10 раз выше, чем у людей без диабета [7, 14]. VEGF приводит к росту новообразованных сосудов и нарушению гематоретинальных барьеров, увеличивая сосудистую проницаемость и вызывая развитие макулярного отёка. В семействе VEGF различают несколько видов: А, В, С, D и PlGF (placental growth factor — плацентарный фактор роста) [15–21]. В патогенезе диабетических поражений сетчатки прослеживается участие VEGF-A, VEGF-B и PlGF.

VEGF-A представляет собой гепаринсвязывающий гомодимерный гликопротеин, секретируемый глией, ганглиозными клетками, эндотелиальными клетками, астроцитами и ретинальным пигментным эпителием [15, 22]. Он необходим для физиологического васкуло- и ангиогенеза и также выступает важным фактором выживаемости нейронов [15, 23, 24]. VEGF-A связывается с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецептором-1 VEGF — VEGFR-1 и рецептором-2 VEGF — VEGFR-2), экспрессируемыми эндотелием кровеносных сосудов. Активация рецепторов в конечном счёте приводит к росту и пролиферации эндотелиальных клеток сосуда, выживанию незрелых кровеносных сосудов и нарушению сосудистой проницаемости [6, 15]. VEGFR-2 преимущественно экспрессирован на эндотелиальных клетках и обладает наиболее выраженной митогенной активностью, именно поэтому основная часть патологического ангиогенного ответа реализуется через этот тип рецепторов [25]. VEGF-A представлен пятью изоформами, состоящими из 121, 145, 165, 189 и 206 аминокислот, и способен увеличивать проницаемость сосудов в 1000 раз сильнее гистамина. Разные изоформы отличаются по митогенному потенциалу, хемотаксическим свойствам, транспортной активности, сигнальной трансдукции, по способности связывания рецепторов и тканеспецифичности экспрессии. Уровень VEGF-A в стекловидном теле строго коррелирует с тяжестью ДР и ДМО [15, 18, 26, 27].

Другие члены семейства VEGF играют меньшую роль в физиологическом ангиогенезе, но могут оказывать своё влияние при диабетических поражениях сетчатки. PlGF может усиливать запускаемый VEGF-A патологический ангиогенез и вызывать нарушение гематоретинального барьера через связывание с VEGFR-1, что ведёт к повышению связывающей способности VEGF-A с VEGFR-2 [28, 29]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* была подтверждена роль PlGF при ДР [30]. Существуют данные, что с нарастанием ишемии при диабетических поражениях сетчатки уровень PlGF в стекловидном теле повышается [31].

На сегодняшний день имеется очень мало информации об участии VEGF-B в патогенезе диабетических поражений сетчатки. Возможно, оно также реализуется за счёт связывания с рецептором VEGFR-1, что может приводить к более эффективному связыванию VEGF-A с VEGFR-2. В исследованиях на мышах было показано, что

он способен стимулировать развитие хориоидальной и ретинальной неоваскуляризации, при этом, однако, в других исследованиях при наличии пролиферативной ДР повышенного уровня VEGF-B в стекловидном теле обнаружено не было [32, 33].

Таким образом, повышенная экспрессия эндотелиального фактора роста сосудов является одним из основных звеньев в патогенезе диабетических поражений сетчатки, в частности ДМО, поэтому её подавление при помощи интравитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза можно признать патогенетически оправданной терапией.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

С начала 70-х гг. лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) стала активно применяться для лечения диабетических поражений сетчатки и была основным способом предотвращения слепоты у больных сахарным диабетом. В конце 80-х гг. в крупномасштабных длительных многоцентровых исследованиях Diabetic Retinopathy Study (DRS) и Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) была доказана эффективность ЛКС как способа предотвращения потери зрения.

Так, в исследовании DRS было установлено, что панретинальная коагуляция снижает риск тяжёлой потери зрения при ПДР более чем на 50 % в двухлетний период. Положительный эффект панретинальной коагуляции был пролонгированным и объяснялся исключением зон ишемии и тем самым уменьшением продукции VEGF [34, 35]. В исследовании ETDRS было показано, что коагуляция в макулярной зоне (фокальная или по типу «решётки») уменьшает риск потери зрения при клинически значимом макулярном отёке в половине случаев, однако повышения остроты зрения (ОЗ) более чем на одну строчку удалось добиться только у небольшого количества пациентов [13]. Хотя механизмы влияния ЛКС по типу «решётки» на структуры глазного дна точно не известны, одна из теорий, объясняющих её эффективность, основана на повышении экспрессии фактора пигментного эпителия (pigment epithelium derived factor — PEDF), являющегося контррегулятором VEGF [11, 36–38].

При локальном отёке обычно используют фокальную лазеркоагуляцию, при диффузном просачивании — различные модификации ЛКС по типу «решётки». Эффективность лечения особенно высока, когда ЛКС выполняют на ранней стадии диабетической макулопатии при высоких

зрительных функциях и минимальных отложениях твёрдых эксудатов.

Однако, несмотря на доказанную эффективность ЛКС, часть пациентов продолжает терять зрение. Это может быть связано как с осложнениями лазерного лечения (развитие ползучей атрофии и субретинального фиброза), так и с резистентностью к воздействию. Кроме этого, существует ряд ограничений в применении ЛКС: наличие высокого ДМО, фиброза внутренней пограничной мембраны сетчатки и нарушение витреоретинального контакта. Именно понимание того, что ЛКС не идеальный способ воздействия, привело к активному поиску таких вариантов лечения ДМО, которые имели бы меньше негативных последствий, чему в немалой степени способствовало развитие фармакологии и хирургических технологий.

Таким образом, длительное время именно ЛКС оставалась единственным способом, позволяющим предотвратить слепоту у больных сахарным диабетом, однако с начала 2000-х гг. наступила фармакологическая эра в терапии этого серьёзного осложнения. Именно поэтому в рекомендациях EURETINA по ведению пациентов с ДМО сказано: «Вследствие новых данных, полученных в результате тщательных клинических исследований, лазерная коагуляция более не рекомендуется для лечения диабетического макулярного отёка, и место терапии первой линии заняли анти-VEGF-препараты» [10].

В качестве первых интравитреальных инъекций в лечении ДМО стали использовать кортикостероиды. Бесспорно являясь патогенетически обоснованной терапией, кортикостероиды тем не менее представляют собой препараты второй линии, в основном из-за часто встречающихся побочных эффектов, таких как подъём внутриглазного давления и катаракта [10]. Препаратами первой линии в настоящее время выступают ингибиторы ангиогенеза, реализующие своё влияние через VEGF, уровень которого существенно повышается при диабетических поражениях сетчатки и служит одним из ключевых факторов развития неоваскуляризации и макулярного отёка, ведущих к прогрессирующему снижению зрения. Подавляя его, анти-VEGF-препараты препятствуют росту новообразованных сосудов и развитию макулярного отёка, способствуют стабилизации и улучшению зрительных функций [10].

На данный момент в нашей стране доступны три препарата: ранибизумаб («Луцентис»), бевацизумаб («Авастин») и афлиберцепт («Эйлеа»),

однако официально зарегистрированы для интравитреального введения лишь ранибизумаб и афлиберцепт. Бевацизумаб не зарегистрирован для интравитреального введения и применяется off-label. Ранибизумаб является антигенсвязывающим фрагментом гуманизованного моноклонального антитела к эндотелиальному фактору роста А (VEGF-A) и предотвращает взаимодействие всех изоформ VEGF-A с его рецепторами на поверхности клеток эндотелия (VEGFR-1 и VEGFR-2), что приводит к подавлению пролиферации сосудов, неоваскуляризации и патологического просачивания. Афлиберцепт — это рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGFR-1 и VEGFR-2, соединённых с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G (IgG1). Афлиберцепт действует как растворимый рецептор-ловушка, который связывает VEGF-A, VEGF-B и PlGF с более высокой аффинностью, чем их естественные рецепторы, и, таким образом, может ингибировать связывание и активацию этих родственных VEGF-рецепторов [25]. Такой механизм и объясняет его высокую эффективность в плане подавления сосудистой пролиферации и макулярного отёка.

В настоящее время используются различные режимы введения ингибиторов ангиогенеза. Наиболее популярны две конкурирующие стратегии. Введение препарата *pro re nata* — PRN (по необходимости) осуществляют при выявлении отрицательной динамики в зрительных функциях и/или толщине сетчатки после выполнения от трёх до пяти последовательных «загрузочных» инъекций с фиксированным промежутком времени между ними (один месяц). Данная схема предполагает фиксированную кратность посещения пациентом специалиста, контрольные осмотры каждые четыре недели. Введение по схеме *treat and extend* предполагает выполнение последовательных инъекций через фиксированный промежуток времени вплоть до достижения максимального эффекта, после чего пациент наблюдается с индивидуальной частотой в зависимости от динамики зрительных функций и толщины сетчатки. При отсутствии отрицательной динамики интервал между осмотрами увеличивают, при выявлении прогрессирования — уменьшают. Такая схема даёт возможность уменьшить частоту осмотров, увеличить комплаентность пациентов и повысить экономическую эффективность лечения [39], однако несколько снижает уверенность в дальнейшей стабильности зрительных функций,

поскольку известно, что в высокой доле случаев эффект анти-VEGF-препаратов является временным [40]. Кроме того, могут быть применены режимы, предполагающие выполнение инъекций через фиксированный промежуток времени, например каждый месяц или каждые два месяца.

В исследованиях RESTORE и RESOLVE была подтверждена способность антиангиогенной терапии не только предотвращать снижение ОЗ, но и добиваться её значительного повышения, а также продемонстрирована её безопасность (на примере ранибизумаба) при изолированном применении и в комбинации с ЛКС [6, 10, 15, 41, 42]. В исследовании RISE и RIDE было показано, что интравитреальное введение ранибизумаба имеет значительное преимущество в плане улучшения ОЗ по сравнению с контролем (имитация инъекции). Причём отсроченное использование ранибизумаба (с конца второго года) в группе контроля улучшало результат (максимально скорригированная острота зрения), но он всё равно был значительно хуже, чем в группе пациентов, изначально получавших терапию ранибизумабом. Это указывает на важность как можно более раннего применения ингибиторов ангиогенеза. В исследованиях RISE и RIDE также изучались возможные дозировки ранибизумаба (0,3 и 0,5 мг), и поскольку значимых различий между ними выявлено не было, рекомендованная доза ранибизумаба на территории США составила 0,3 мг (дозировка ранибизумаба 0,3 мг не зарегистрирована на территории Российской Федерации) [43].

Эффективность афлиберцепта была доказана при проведении клинических исследований III фазы VIVID и VISTA [44–46]. К концу первого года исследования VIVID в основных группах (интравитреальное введение 2 мг афлиберцепта каждые 4 недели и каждые 8 недель после пяти ежемесячных загрузочных инъекций) прибавка ОЗ на 10 букв и более отмечалась в 54,4 и 53,3 % случаев, а на 15 букв и более — в 32,4 и 33,3 % случаев соответственно, в то время как в группе лазерного лечения она была зафиксирована лишь в 25,8 и 9,1 % случаев соответственно. Сопоставимые результаты были получены в рамках исследования VISTA [46]. При этом отсроченное добавление терапии афлиберцептом к ЛКС способствовало улучшению функциональных показателей, но оно было менее выраженным, чем в группе пациентов, изначально получавших терапию афлиберцептом [45]. Кроме того, в рамках данных исследований также было показано, что афлиберцепт оказывает значимое положительное

влияние на течение ретинопатии. Эти данные указывают на то, что по функциональным результатам ЛКС бесспорно проигрывает терапии ингибиторами ангиогенеза.

Крупномасштабным проектом, в котором оценивалась эффективность всех основных применяемых для лечения ДМО ингибиторов ангиогенеза, стало исследование, проведённое Diabetic Retinopathy Clinical Research Network — DRCR.net (Протокол Т). Данный протокол является первым и единственным крупномасштабным исследованием, в котором напрямую сравнивалась эффективность и безопасность трёх различных ингибиторов ангиогенеза: ранибизумаба 0,3 мг, бевацизумаба 1,25 мг и афлиберцепта 2 мг при лечении ДМО. Следует отметить, что в режиме монотерапии лечение ДМО в данном исследовании проводилось лишь первые шесть месяцев. По истечении этого срока исследователь мог принять решение о необходимости добавления лазерного лечения [47, 48]. Протокол Т — это одно из многочисленных исследований, осуществлённых DRCR.net, по изучению практически всех имеющихся на данный момент методов лечения ДР и ДМО. В рамках этих проектов изучалась эффективность интравитреального введения различных ингибиторов ангиогенеза и кортикостероидов, как изолированного метода лечения, а также в комбинации с ЛКС.

Протокол Т группы DRCR.net представляет собой многоцентровое слепое рандомизированное клиническое исследование по изучению возможностей анти-VEGF-терапии у пациентов с ДМО [47, 48]. В исследование было включено 660 пациентов с ДМО, затрагивающим анатомический центр макулы (высотой 250 и более микрон по данным OCT, Stratus), и сниженной вследствие макулярного отёка остротой зрения (24–78 букв по шкале ETRDS, что соответствует диапазону от 20/32 до 20/320 по таблицам Снеллена). Остроту зрения проверяли по методике ETDRS, приблизительное соответствие ОЗ проверке по таблицам Снеллена приводится авторами протокола и носит корреляционный характер.

Больные были разделены на группы терапии афлиберцептом, ранибизумабом и бевацизумабом в соотношении 1:1:1. Пациентов осматривали каждый месяц в течение первого года исследования и наблюдали в течение двух лет. На втором году интервал между осмотрами мог быть увеличен до 16 недель (в тех случаях, когда необходимости в повторных введениях не было).

Через два года исследование завершило более 90 % пациентов. После чего в 2015 г. были опубликованы первые результаты. При этом было выполнено 98 % инъекций от общего количества инъекций, запланированных согласно протоколу исследования [48].

В качестве основного критерия оценки эффективности препаратов использовали прибавку максимально скорректированной ОЗ (МКОЗ) к концу первого года лечения, определяемую по шкале ETDRS. Кроме того, в рамках анализа полученных результатов пациенты были стратифицированы по исходной МКОЗ. Также оценивали толщину сетчатки в центральной зоне (ТСЦЗ) по данным оптической когерентной томографии (ОКТ). Дополнительно сравнивали количество инъекций за срок наблюдения и потребность в лазерном лечении [47, 48].

Согласно протоколу исследования инъекции проводили каждые 4 недели до 24-й недели исследования или до достижения ОЗ более 84 букв к осмотру на 24-й неделе (более 20/20 по таблицам Снеллена) при ТСЦЗ менее 250 микрон без какой-либо положительной или отрицательной динамики с момента двух последних инъекций (улучшение или ухудшение состояния оценивали как изменение МКОЗ на 5 или более букв и изменение ТСЦЗ на 10 % или более).

Начиная с шестого месяца терапию продолжали в тех случаях, когда у пациента наблюдалось какое-либо изменение функциональных и морфологических показателей сетчатки вне зависимости от их величины [47].

В случае резистентного отёка после 24-й недели могла быть дополнительно использована фокальная или по типу «решётки» ЛКС, проводимая с интервалом примерно в три месяца. Лазерное лечение выполняли до достижения любого из следующих критериев:

- возможности ЛКС исчерпаны (она выполнена в полном объёме);
- отёк сетчатки при толщине менее 250 микрон по данным ОКТ клинически не визуализируется;
- диагностировано улучшение с предыдущего сеанса ЛКС.

По окончании исследования были получены следующие результаты. В конце первого года во всех группах было выявлено улучшение МКОЗ. В общей когорте и в когорте с исходно низкой ОЗ в конце первого года наилучшие результаты были достигнуты в группе афлиберцепта, в когорте с исходно высокой ОЗ стати-

стических различий между группами не было. У пациентов всех трёх групп Протокола Т улучшение ОЗ, достигнутое в течение первого года, сохранялось на протяжении второго года наблюдения: в группах афлиберцепта, бевацизумаба и ранибизумаба в конце второго года МКОЗ улучшилась на 12,8, 10,0 и 12,3 буквы от исходной соответственно [48]. Спустя один год наблюдения в группе пациентов, получавших афлиберцепт, ОЗ была выше на 2,1 буквы, чем в группе, получавшей ранибизумаб ($p = 0,03$), однако превосходство афлиберцепта над ранибизумабом нивелировалось в течение второго года наблюдения, и статистически значимая разница наблюдалась только при сравнении афлиберцепта и бевацизумаба ($p = 0,02$) [47, 48] (см. рис. 2). При этом скорость достижения функционального эффекта была выше при использовании афлиберцепта.

Наиболее выраженная положительная динамика МКОЗ отмечалась в когорте пациентов с низкой остротой зрения (см. рис. 1). Среднее повышение МКОЗ к концу первого года терапии в когорте пациентов с исходно низкой МКОЗ ($\leq 20/50$) составило: +18,9, +14,2 и +11,8 буквы по шка-

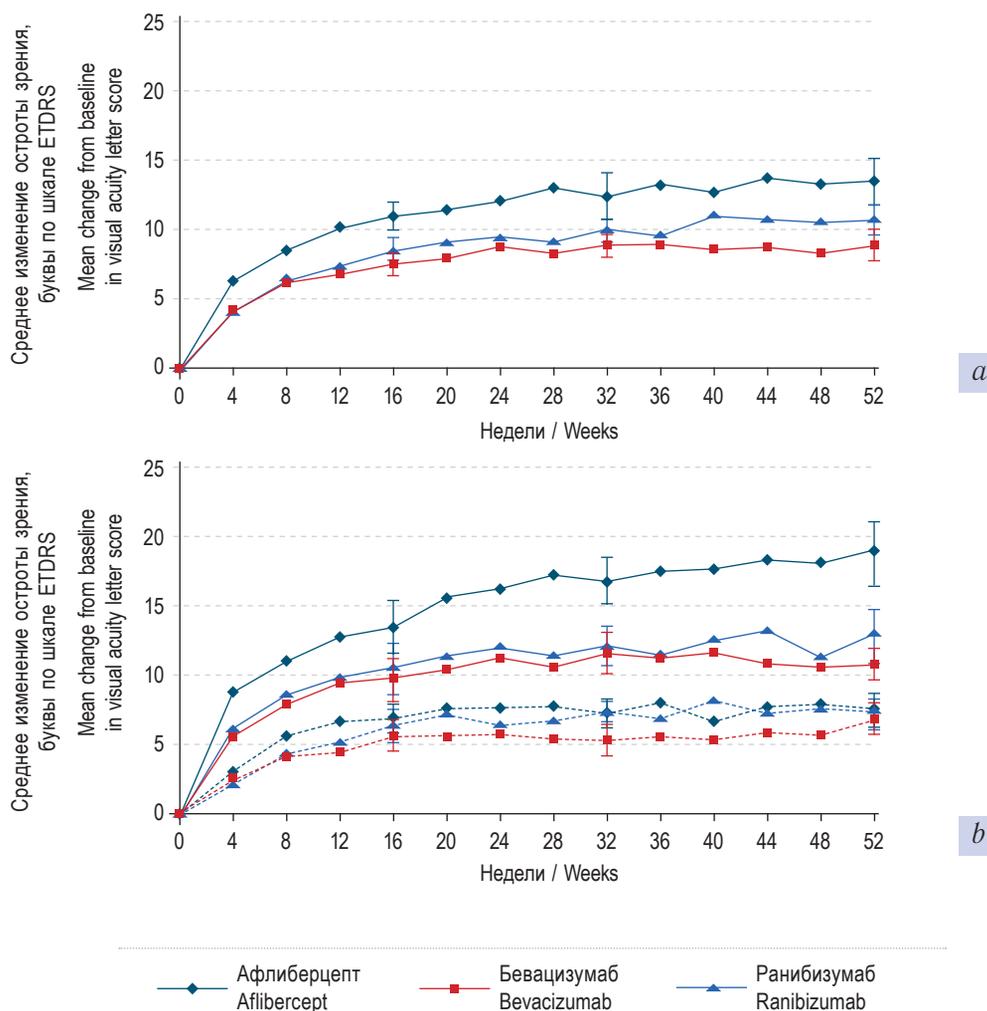


Рис. 1. Протокол Т DRCR.net. Среднее изменение остроты зрения в группах: *a* — значения в общей когорте; *b* — значения в когортах в зависимости от остроты зрения. Сплошные линии иллюстрируют остроту зрения в когортах с исходной остротой зрения не более 20/50; пунктирные линии иллюстрируют когорты с остротой зрения от 20/32 до 20/40. Количество глаз в группах за срок наблюдения составило 195–244 в группе афлиберцепта, 188–218 в группах ранибизумаба и бевацизумаба. Планки погрешностей указывают 95 % доверительный интервал (Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1193-1203 [47])

Fig. 1. Protocol T DRCRnet. Mean change in visual acuity in groups: *a* — Overall cohort; *b* — In cohorts according to baseline visual acuity. Solid lines indicates baseline visual acuity of 20/50 or worse. Dotted lines indicate baseline visual acuity of 20/32 to 20/40. Number of eyes was 195-244 in aflibercept group, 188-218 in ranibizumab and 188-218 bevacizumab groups. Error bars indicated 95% CI. Source: Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1193-1203 [47]

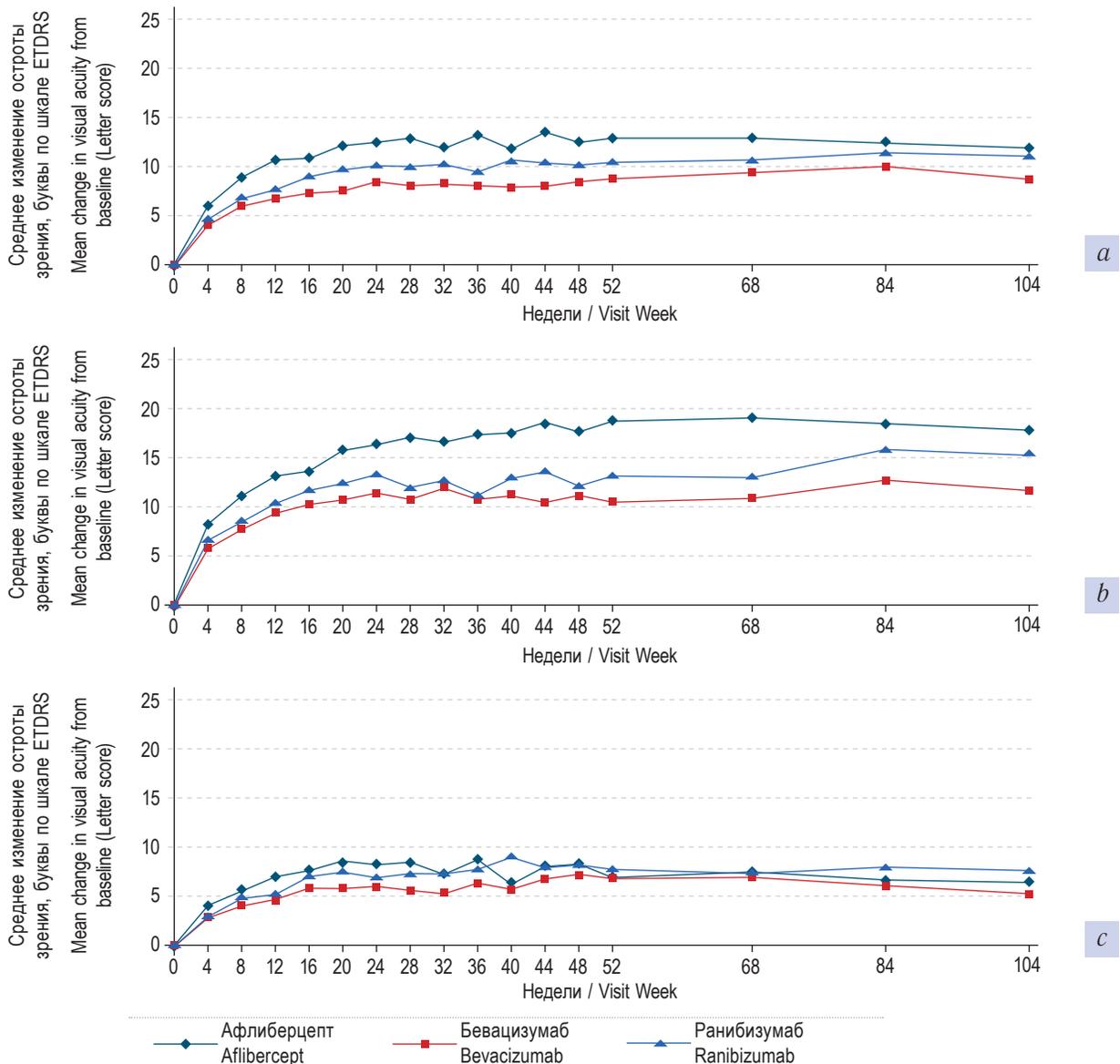


Рис. 2. Среднее изменение остроты зрения с коррекцией в группах Протокола Т (два года от начала исследования): *a* — значения в общей когорте; *b* — значения в когорте с исходной остротой зрения не более 20/50; *c* — значения в когорте с исходной остротой зрения от 20/32 до 20/40. Количество глаз в группах за срок наблюдения составило 195–244 в группе афлиберцепта, 185–218 в группе бевацизумаба, 188–218 в группе ранибизумаба. Планки погрешностей указывают 95 % доверительный интервал (Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123:1351-1359 [48])

Fig. 2. Protocol T DRCRnet 2 year results. Mean change in visual acuity in groups: *a* – Overall cohort; *b* – In cohort with baseline visual acuity of 20/50 or worse; *c* – In cohort with baseline visual acuity of 20/32 to 20/40. Number of eyes was 195-244 in aflibercept group, 188-218 in ranibizumab and 185-218 bevacizumab groups. Error bars indicated 95% CI. Source: Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123:1351-1359 [48]

ле ETDRS при терапии афлиберцептом, ранибизумабом и бевацизумабом соответственно. У пациентов с исходно высокой МКОЗ среднее изменение зрения к концу первого года составило: +8,0 буквы в группе афлиберцепта, +8,3 буквы в группе ранибизумаба и +7,5 буквы в группе бевацизумаба. Среди глаз с высокой ОЗ на базовом визите (от 20/32 до 20/40) среднее улучше-

ние ОЗ оставалось одинаковым и незначительно различалось в трёх группах в конце второго года: в группе афлиберцепта +7,8 буквы, бевацизумаба +6,8 буквы и ранибизумаба +8,6 буквы [48] (см. рис. 2).

Ко второму году исследования у пациентов с высокой ОЗ (от 20/32 до 20/40) в группе бевацизумаба она незначительно ухудшилась (сред-

няя потеря составила $-0,7$ буквы с конца первого года наблюдения), в то время как в группах афлиберцепта и ранибизумаба ОЗ за этот же период практически не изменилась. У пациентов с низкой ОЗ (20/50 и ниже) кривые средней ОЗ сходились в течение второго года (см. рис. 2). В группе афлиберцепта улучшение ОЗ оставалось численно более выраженным (+18,1) по сравнению с обеими другими группами бевацизумаба (+13,3) и ранибизумаба (+16,1) [48]. Однако анализ AUC (area under the curve — площадь под кривой) показал, что при исходной остроте зрения от 20/50 или ниже афлиберцепт имел достоверные преимущества по отношению к другим ингибиторам ангиогенеза в течение всего периода исследования. Таким образом, в данной когорте пациентов среднее повышение МКОЗ в течение двух лет составило: +17,1 буквы в группе афлиберцепта, +13,6 в группе ранибизумаба и +12,1 буквы в группе бевацизумаба [49]. Это особенно важно, поскольку большинство пациентов, обращающихся за помощью к офтальмологу в нашей стране (при отсутствии постоянно действующих скрининговых программ), уже подошли к порогу слабо зрения.

Также после одного года исследования клинический эффект различных препаратов был оценён при сравнении количества глаз с исходно низкой ОЗ (от 20/50 или ниже) и прибавкой МКОЗ в 15 букв по шкале ETDRS. К концу первого года в группе терапии препаратом афлиберцепт 67 % пациентов достигли повышения МКОЗ на 15 букв и более, что было статистически значимо выше по сравнению с показателями в группах ранибизумаба и бевацизумаба (50 и 41 % соответственно) [47]. К концу второго года статистическая значимость различий между группами была утрачена, а абсолютные значения составили 58, 55 и 52 % в группах афлиберцепта, ранибизумаба и бевацизумаба соответственно [48].

При анализе изменения ТСЦЗ согласно данным ОКТ показатели были также стратифицированы по исходной МКОЗ пациентов. Спустя один год ТСЦЗ снизилась в среднем на 147 ± 134 мкм в группе ранибизумаба, 101 ± 121 мкм в группе бевацизумаба и 169 ± 138 мкм в группе афлиберцепта соответственно. Снижение средней ТСЦЗ менее 250 мкм было выявлено в 116 из 201 глаза (58 %), в 74 из 203 глаз (36 %) и в 135 из 205 глаз (66 %) в группах ранибизумаба, бевацизумаба и афлиберцепта соответственно [47]. В течение второго года наблюдения ТСЦЗ снизилась в среднем на 149 ± 141 мкм в группе рани-

бизумаба, 126 ± 143 мкм в группе бевацизумаба и 171 ± 141 мкм в группе афлиберцепта соответственно [48]. Степень снижения также зависела от наличия или отсутствия в схеме лечения ЛКС. Было установлено, что у пациентов с исходной остротой зрения $\leq 20/50$ монотерапия препаратом афлиберцепт приводила к более выраженному снижению толщины сетчатки по сравнению с другими препаратами (рис. 3). Кроме того, в рамках запланированного субанализа было установлено положительное влияние инъекций анти-VEGF-препаратов при терапии ДМО на течение диабетической ретинопатии. Следует отметить, что афлиберцепт был ассоциирован с улучшением течения ДР у большего количества пациентов с исходной ПДР. Таким образом, на первом году 75,9 % пациентов с исходной ПДР достигли улучшения течения ДР в группе афлиберцепта против 31,4 и 55,2 % в группах бевацизумаба и ранибизумаба соответственно. На втором году данный показатель составил 70,4, 30,3 и 37,5 % в группах афлиберцепта, бевацизумаба и ранибизумаба соответственно [50].

Среднее количество инъекций снижалось во всех группах на втором году наблюдения в сравнении с первым годом приблизительно в два раза и не имело статистически значимых различий в группах как за первый, так и за второй год наблюдения. Оно составило 10, 10 и 9 ($p = 0,045$) на первом году исследования и 15, 16 и 15 инъекций за два года наблюдения суммарно ($p = 0,08$) в группах ранибизумаба, бевацизумаба и афлиберцепта соответственно [47, 48].

Таким образом, согласно Протоколу Т к концу первого года афлиберцепт был более эффективен в отношении повышения ОЗ по сравнению с препаратом ранибизумаба. Несмотря на то что результаты второго года демонстрируют сопоставимую эффективность, при терапии препаратом ранибизумаба потребовалось более длительное время для достижения сопоставимого с препаратом афлиберцепт эффекта. Кроме того, данные анализа AUC позволяют констатировать, что афлиберцепт является препаратом выбора для терапии пациентов с ДМО с исходной остротой зрения 20/50 и ниже по шкале ETDRS (0,4 при десятичной шкале). Необходимо помнить, что при использовании афлиберцепта достоверно реже требовалось применение ЛКС (в 41 % случаев в группе афлиберцепта и в 52 и 64 % в группах ранибизумаба и бевацизумаба соответственно).

Говоря о других работах исследовательской группы DRCR.net, нельзя не вспомнить Протокол I,

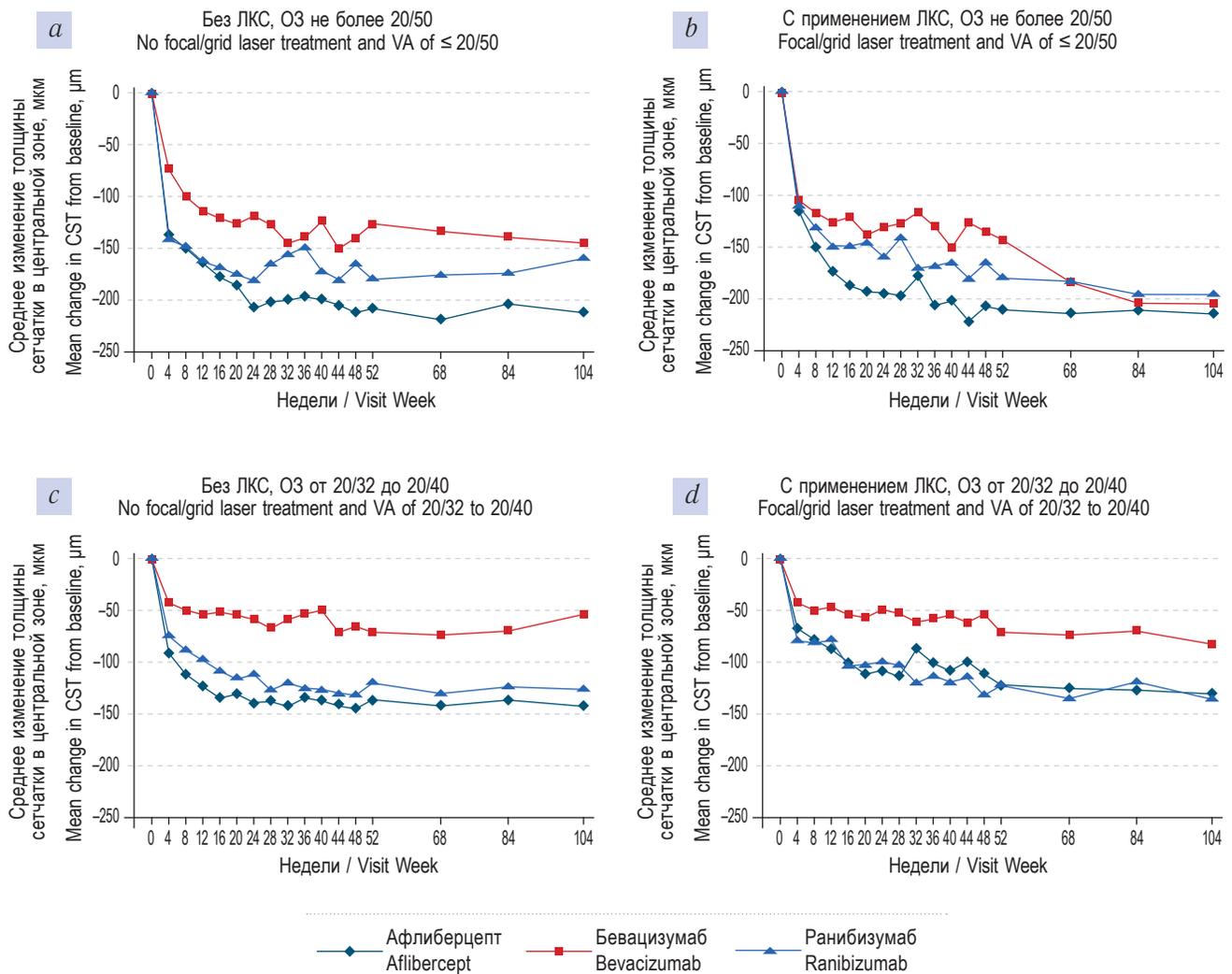


Рис. 3. Изменение средней толщины сетчатки в когортах с различной исходной остротой зрения и невыполненной ЛКС (а, с) или выполненной ЛКС (b, d) (Jampol LM, Glassman AR, Bressler NM. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Comparative Effectiveness Trial for Diabetic Macular Edema: Additional Efficacy Post Hoc Analyses of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(12) [49])

Fig. 3. Mean change in central retinal subfield thickness according to baseline visual acuity and laser photocoagulation: a — No focal/grid laser treatment and VA of $\leq 20/50$; b — Focal/grid laser treatment and VA of $\leq 20/50$; c — No focal/grid laser treatment and VA of 20/32 to 20/40; d — Focal/grid laser treatment and VA of 20/32 to 20/40. Source: Jampol LM, Glassman AR, Bressler NM. 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) [49]

в котором оценивалась эффективность ранибизумаба в комбинации с ЛКС (немедленной и отсроченной), триамцинолона ацетонида с немедленной ЛКС и изолированного лазерного лечения при терапии ДМО. Исследование многоцентровое рандомизированное, двойное, слепое, сравнительное. В протокол было включено 854 глаза 691 пациента с ОЗ от 20/32 до 20/320 и ДМО, вовлекающим центр макулы (77 % пациентов завершили пятилетний период наблюдения). Пациенты были случайным образом распределены на четыре когорты: 1) получавшие ранибизумаб с немедленной или 2) отсроченной лазеркоагуляцией; 3) получавшие имитацию инъекций с немедленной ЛКС; 4) полу-

чавшие интравитреально триамцинолон ацетонид (препарат не зарегистрирован для применения в офтальмологии на территории РФ и применяется off-label) в дозе 4 мг с немедленной ЛКС. Последние две группы могли получать ранибизумаб спустя 74 недели исследования в случае рефрактерности макулярного отёка или ухудшения зрительных функций [51, 52].

Немедленную ЛКС выполняли через 3–10 дней после первой интравитреальной инъекции, отсроченную ЛКС при наличии показаний — спустя 24 недели или более. Показанием к применению ЛКС являлось отсутствие ответа на лечение интравитреальными инъекциями и наличие клини-

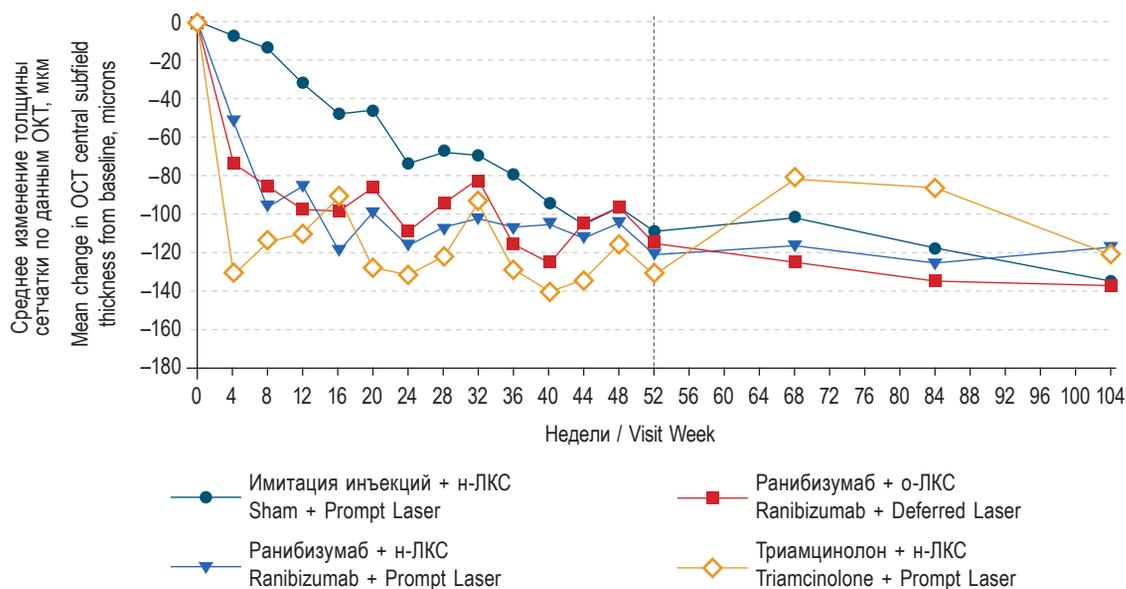


Рис. 4. Среднее изменение толщины сетчатки в когортах. Протокол I DRCR.net (двухлетний период наблюдения). н-ЛКС — немедленная лазеркоагуляция сетчатки; о-ЛКС — отсроченная лазеркоагуляция сетчатки (Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year Follow-up of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):609-614 [52])

Fig. 4. Mean change in central retinal subfield thickness. Protocol I DRCRnet (2 years follow up). Source: Elman MJ, Bressler NM, 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 [52]

чески значимого макулярного отёка. Повторные сеансы ЛКС проводили каждые 13 недель вне зависимости от начала (немедленная или отсроченная ЛКС), при наличии клинически значимого макулярного отёка и условии, что возможности ЛКС не исчерпаны. Критериями оценки эффективности, так же как и в Протоколе Т, служили прибавка МКОЗ, толщина сетчатки в центральной зоне по данным ОКТ, а также количество потребовавшихся за пять лет инъекций [51, 53].

К концу второго года исследования среднее повышение МКОЗ составило +3 буквы в группе лазерного лечения, +2 буквы в группе терапии триамцинолоном ацетонидом в комбинации с ЛКС и +7 и +9 букв в группах терапии ранибизумабом с проведением немедленной и отсроченной ЛКС соответственно [52]. Различия между группами ранибизумаба были статистически значимы по сравнению с группой ЛКС и составили 3,7 и 5,8 буквы в пользу терапии препаратом ранибизумаб в комбинации с немедленной и отсроченной ЛКС соответственно. Различия между группами триамцинолона ацетонида и ЛКС были статистически не значимы и составили 1,5 буквы в пользу лазерного лечения. Снижение толщины сетчатки в указанные сроки показано на графике (рис. 4). Такие данные свидетельствуют, вероятно, об улучшении остроты зрения при применении раниби-

зумаба. Следует также отметить, что триамцинолон ацетонид в большей степени способствует прогрессированию катаракты, чем ранибизумаб, и при оценке результатов в псевдофакичных уже на момент начала исследования глазах преимущество ранибизумаба перед триамцинолоном ацетонидом становится менее выраженным [52]. Тем не менее опубликованные данные позволяют рекомендовать в первую очередь использование ингибиторов ангиогенеза при выборе интравитреальных препаратов для лечения ДМО.

При оценке эффективности различных режимов ЛКС спустя три года были выявлены следующие закономерности: различие в прибавке МКОЗ между группами с немедленной и отсроченной ЛКС составило 2,9 буквы по шкале ETDRS ($p = 0,02$, абсолютные значения изменения МКОЗ составили +6,8 и +9,7 буквы соответственно) (рис. 5). В обеих группах наблюдалась положительная динамика в изменении толщины центральной зоны сетчатки (ЦТС) (рис. 6). Среднее количество инъекций ранибизумаба за три года в когортах равнялось 12 и 15 соответственно. Количество глаз, достигших ЦТС менее 250 мкм, оказалось 36 % в обеих группах. В группе отсроченной ЛКС у 54 % пациентов не было необходимости в выполнении дополнительной ЛКС через три года наблюдения [54]. Результаты позволили предполо-

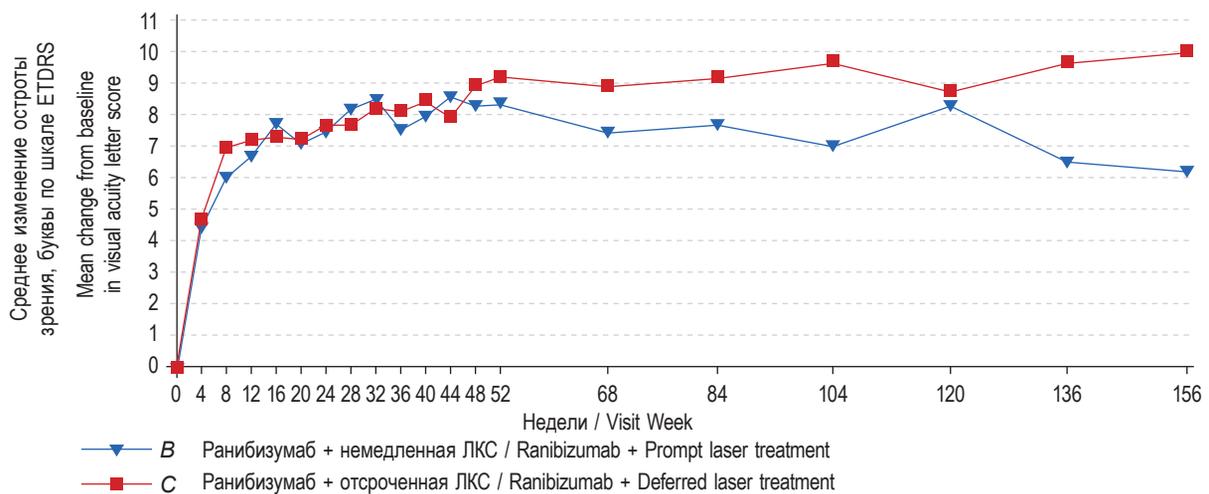


Рис. 5. Протокол I (трёхлетний период наблюдения). Изменение остроты зрения по шкале ETDRS в когортах с немедленной и отсроченной лазеркоагуляцией сетчатки. Количество глаз в группах за три года составило 165–144 в когорте с немедленной ЛКС, 173–147 в когорте с отсроченной ЛКС (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt vs Deferred Laser Treatment: 3-year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2312-2318 [54])

Fig. 5. Protocol I DRCRnet (3 years follow up). Mean change in visual acuity in cohorts with prompt or deferred laser. Number of eyes was 165-144 in cohort with prompt laser photocoagulation and 173-147 in cohort with deferred laser photocoagulation. Source: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt vs Deferred Laser Treatment: 3-year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2312-2318 [54]

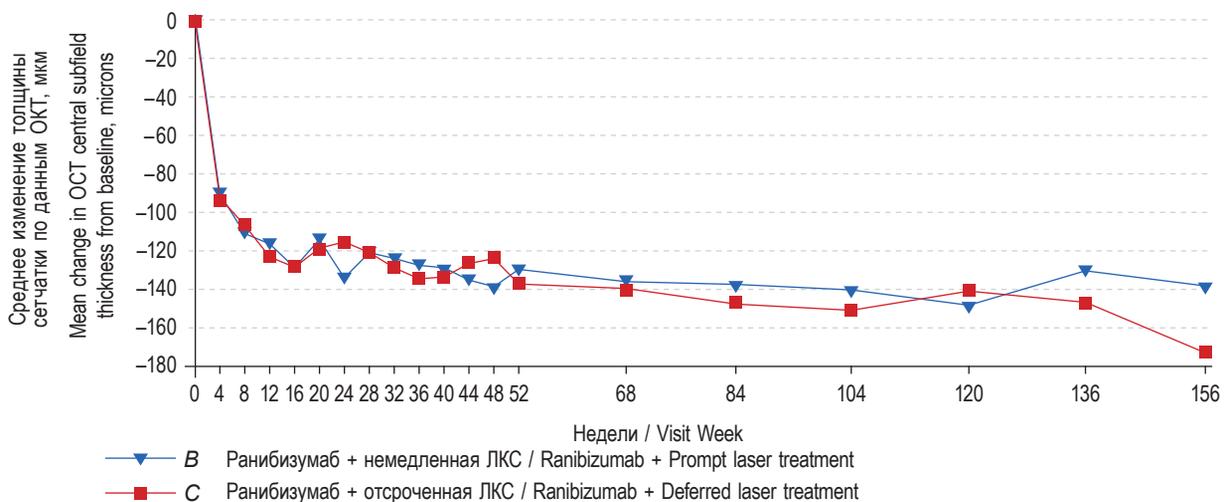


Рис. 6. Протокол I (трёхлетний период наблюдения). Изменение средней толщины сетчатки в макулярной зоне в когортах с немедленной и отсроченной лазеркоагуляцией сетчатки. Количество глаз в группах за три года составило 165–131 в когорте с немедленной ЛКС, 169–128 — в когорте с отсроченной ЛКС (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt vs Deferred Laser Treatment: 3-year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2312-2318 [54])

Fig. 6. Protocol I DRCRnet (3 years follow up). Mean change in central subfield retinal thickening in cohorts with prompt or deferred laser. Number of eyes was 165-131 in cohort with prompt laser photocoagulation and 169-128 in cohort with deferred laser photocoagulation. Source: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt vs Deferred Laser Treatment: 3-year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2312-2318 [54]

жить, что отсроченная фокальная и/или по типу «решётки» ЛКС в комбинации с ранибизумабом является более эффективным вариантом лечения.

Данные, полученные при трёх- и пятилетнем наблюдении DRCR.net (Протокол I), показали,

что отсроченная ЛКС имеет преимущества перед немедленной в плане функционального результата [51, 54]. Таким образом, необходимо максимально откладывать ЛКС, отдавая предпочтение ингибиторам VEGF как терапии первой очереди,

не опасаясь ухудшения показателей ОЗ. Причём экстраполируя результаты DRCR.net (протокол I) на реальную клиническую практику, можно ожидать, что количество глаз с сохраняющимся отёком будет постоянно уменьшаться в первые полгода от начала лечения и достигнет максимума после шести инъекций. Такая тактика позволит добиться значительно более высоких зрительных функций. Эти результаты указывают на необходимость правильного выполнения загрузочной фазы лечения. Сходные данные были получены и в протоколе T: распространённость персистирующего ДМО продолжала снижаться на протяжении всех первых 24 недель на фоне интенсивного (ежемесячного) лечения, причём при применении афлиберцепта вероятность сохранения отёка была меньше по сравнению с другими исследуемыми препаратами [55].

Именно исходя из данных, полученных в Протоколах I и T, были сформулированы рекомендации DRCR.net, основной принцип которых заключается в интенсивной (ежемесячной) анти-VEGF-терапии в первые шесть месяцев с момента выявления ДМО. И только после её проведения (при отсутствии должного эффекта) принимается решение о необходимости выполнения лазерной коагуляции сетчатки. Таким образом, признаётся, что ЛКС перестаёт быть самым эффективным способом сохранения зрения при ДМО с вовлечением анатомического центра макулы и более не является золотым стандартом лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ингибиторы ангиогенеза представляют собой препараты выбора при лечении ДМО, особенно с вовлечением центра макулярной зоны. Применение анти-VEGF-препаратов в качестве монотерапии пациентов с макулярным отёком позволяет значительно повысить ОЗ, а также улучшить течение ДР, поэтому ЛКС уже не может считаться золотым стандартом лечения ДМО.

Данные одного из самых крупных многоцентровых исследований DRCR.net показывают, что при использовании афлиберцепта терапевтический эффект в плане стабилизации и улучшения зрительных функций достигался быстрее в сравнении с ранибизумабом и бевацизумабом. Несмотря на то что в конце второго года исследования достигнутая МКОЗ не имела статистически значимых различий в группе ранибизумаба и афлиберцепта (при сходном количестве инъекций), при помощи анализа

AUC было установлено, что при исходной ОЗ от 20/50 или ниже афлиберцепт имел достоверные преимущества в сравнении с другими ингибиторами ангиогенеза.

Возможно, отдалённые результаты лечения (спустя 5 лет от начала исследования) покажут более значительные различия между группами в пользу афлиберцепта или ранибизумаба, но на данный момент согласно результатам Протокола T ранибизумаб и афлиберцепт демонстрируют сопоставимую эффективность к концу второго года терапии, несмотря на превосходство афлиберцепта в отношении повышения остроты зрения на первом году терапии макулярного отёка. При этом скорость достижения функционального эффекта была выше при использовании афлиберцепта. Это означает расширение возможностей в лечении данного контингента пациентов и позволяет рекомендовать оба препарата, отдавая предпочтение афлиберцепту в случае исходной низкой ОЗ.

При решении вопроса о необходимости лазерного лечения нужно помнить, что немедленное проведение ЛКС не имеет преимуществ перед отсроченным ни в отношении улучшения ОЗ, ни в отношении уменьшения ТСЦЗ. В исследовании Протокол I в группе с отсроченным лазерным лечением при применении ингибиторов ангиогенеза ЛКС не потребовалась на протяжении всего срока исследования 56 % пациентов, терапия сопровождалась хорошими показателями в плане функционального результата, поэтому лечение ДМО необходимо начинать с ингибиторов ангиогенеза, тщательно выполняя загрузочную фазу терапии, и только потом переходить к ЛКС.

Кортикостероиды проигрывают в эффективности ингибиторам ангиогенеза и, как правило, являются препаратами второй линии при лечении пациентов с ДМО. Кроме того, препараты этой группы обладают рядом побочных эффектов, таких как подъём внутриглазного давления и катаракта.

Конфликт интересов.

Опубликовано при поддержке АО «БАЙЕР».

Участие авторов:

Ф.Е. Шадрин — концепция, написание текста.

Н.Н. Григорьева — обработка материала (литературные источники), написание текста.

Е.С. Рождественская — обработка материала (литературные источники), написание текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Geneva: WHO; 2018.
2. International Diabetes Federation. Atlas of diabetes. 8th ed. Brussels: IDF; 2017.
3. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015;2:17. doi: 10.1186/s40662-015-0026-2.
4. Zheng Y, He M, Congdon N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2012;60(5):428-431. doi: 10.4103/0301-4738.100542.
5. Amoaku WM, Saker S, Stewart EA. A review of therapies for diabetic macular oedema and rationale for combination therapy. *Eye (Lond)*. 2015;29(9):1115-1130. doi: 10.1038/eye.2015.110.
6. Miller K, Fortun JA. Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Pharmacologic Treatment Options, and Developing Therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018;7(1):28-35. doi: 10.22608/APO.2017529.
7. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, et al. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2156273. doi: 10.1155/2016/2156273.
8. Beaulieu WT, Bressler NM, Melia M, et al. Panretinal Photocoagulation Versus Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: Patient-Centered Outcomes from a Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*. 2016;170:206-213. doi: 10.1016/j.ajo.2016.08.008.
9. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017;2(14). doi: 10.1172/jci.insight.93751.
10. 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. doi: 10.1159/000458539.
11. Ogata N, Wang L, Jo N, et al. Pigment epithelium derived factor as a neuroprotective agent against ischemic retinal injury. *Curr Eye Res*. 2001;22(4):245-252. doi: 10.1076/ceyr.22.4.245.5506.
12. Simo R, Hernandez C, European Consortium for the Early Treatment of Diabetic R. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(1):23-33. doi: 10.1016/j.tem.2013.09.005.
13. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-1806. doi: 10.1001/archophth.1985.01050120030015.
14. Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema: The leading cause of diabetes blindness. *World J Diabetes*. 2011;2(6):98-104. doi: 10.4239/wjd.v2.i6.98.
15. Bahrami B, Hong T, Gilles MC, et al. Anti-VEGF Therapy for diabetic eye diseases. *Asia-Pac J Ophthalmol*. 2017;6:535-545.
16. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature*. 1996;380(6573):439-442. doi: 10.1038/380439a0.
17. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int*. 1999;56(3):794-814. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00610.x.
18. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur Cytokine Netw*. 2009;20(4):158-163. doi: 10.1684/ecn.2009.0170.
19. Freedman SB, Isner JM. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2002;136(1):54-71. doi: 10.7326/0003-4819-136-1-20021010-00011.
20. Jin K, Zhu Y, Sun Y, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(18):11946-11950. doi: 10.1073/pnas.182296499.
21. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(3):227-241. doi: 10.1042/CS20040370.
22. Wang J, Xu X, Elliott MH, et al. Muller cell-derived VEGF is essential for diabetes-induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes*. 2010;59(9):2297-2305. doi: 10.2337/db09-1420.
23. Witmer AN, Blaauwgeers HG, Weich HA, et al. Altered expression patterns of VEGF receptors in human diabetic retina and in experimental VEGF-induced retinopathy in monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(3):849-857.
24. Zhang X, Bao S, Lai D, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits breakdown of the blood-retinal barrier through differential regulation of VEGF-A and its receptors in early diabetic rat retinas. *Diabetes*. 2008;57(4):1026-1033. doi: 10.2337/db07-0982.
25. 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. doi: 10.1007/s10456-011-9249-6.
26. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1480-1487. doi: 10.1056/NEJM199412013312203.
27. Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, et al. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2006;113(2):294-301. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.10.030.
28. Autiero M, Waltenberger J, Communi D, et al. Role of PlGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1. *Nat Med*. 2003;9(7):936-943. doi: 10.1038/nm884.
29. Bry M, Kivela R, Leppanen VM, Alitalo K. Vascular endothelial growth factor-B in physiology and disease. *Physiol Rev*. 2014;94(3):779-794. doi: 10.1152/physrev.00028.2013.

30. Nguyen QD, De Falco S, Behar-Cohen F, et al. Placental growth factor and its potential role in diabetic retinopathy and other ocular neovascular diseases. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(1):e1-e9. doi: 10.1111/aos.13325.
31. Kovacs K, Marra KV, Yu G, et al. Angiogenic and Inflammatory Vitreous Biomarkers Associated With Increasing Levels of Retinal Ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(11):6523-6530. doi: 10.1167/iovs.15-16793.
32. Kinoshita S, Noda K, Saito W, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor-B in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(6): e521-523. doi: 10.1111/aos.12969.
33. Zhong X, Huang H, Shen J, et al. Vascular endothelial growth factor-B gene transfer exacerbates retinal and choroidal neovascularization and vasopermeability without promoting inflammation. *Mol Vis.* 2011;17:492-507.
34. Bressler NM, Beck RW, Ferris FL, 3rd. Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2011;365(16):1520-1526. doi: 10.1056/NEJMct0908432.
35. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology.* 1981;88(7):583-600. doi: 10.1016/S0161-6420(81)34978-1.
36. Duh EJ, Yang HS, Suzuma I, et al. Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(3):821-829.
37. Hattenbach LO, Beck KF, Pfeilschifter J, et al. Pigment-epithelium-derived factor is upregulated in photocoagulated human retinal pigment epithelial cells. *Ophthalmic Res.* 2005;37(6):341-346. doi: 10.1159/000088263.
38. Ogata N, Ando A, Uyama M, Matsumura M. Expression of cytokines and transcription factors in photocoagulated human retinal pigment epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001;239(2):87-95. doi: 10.1007/s004170000235.
39. Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R, et al. Treat-and-extend regimens with anti-VEGF agents in retinal diseases. *Retina.* 2015;35(8):1489-1506. doi: 10.1097/IAE.0000000000000627.
40. Lanzetta P, Loewenstein A, Vision Academy Steering C. 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. doi: 10.1007/s00417-017-3647-4.
41. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. 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.
42. 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. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031.
43. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012;119(4):789-801. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039.
44. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology.* 2015;122(10):2044-2052. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.017.
45. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et al. 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.ophtha.2016.07.032.
46. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2247-2254. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006.
47. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1193-1203. doi: 10.1056/NEJMoa1414264.
48. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, 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. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022.
49. Jampol LM, Glassman AR, Bressler NM, 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). doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.3698.
50. Bressler SB, Liu D, Glassman AR, et al. Change in Diabetic Retinopathy Through 2 Years: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(6):558-568. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0821.
51. Bressler SB, Glassman AR, Almkhatar T, et al. Five-Year Outcomes of Ranibizumab With Prompt or Deferred Laser Versus Laser or Triamcinolone Plus Deferred Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol.* 2016;164:57-68. doi: 10.1016/j.ajo.2015.12.025.
52. Elman MJ, Bressler NM, 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. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.12.033.
53. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, 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. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.02.031.
54. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Qin H, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial

- results. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2312-2318. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.08.022.
55. Bressler NM, Beaulieu WT, Glassman AR, et al. Persistent Macular Thickening Following Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Central-Involvement Diabetic Macular Edema with Vision Impairment: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(3):257-269. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.6565.

Сведения об авторах

Федор Евгеньевич Шадричев — заведующий офтальмологическим отделением, СПбГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1», Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр, Санкт-Петербург; канд. мед. наук, ассистент кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: shadrichev_dr@mail.ru.

Нюргуяна Николаевна Григорьева — врач-офтальмолог, СПбГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1», Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр, Санкт-Петербург; канд. мед. наук, ассистент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: grinur@mail.ru.

Елизавета Станиславовна Рождественская — врач-офтальмолог. СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2». Санкт-Петербург. E-mail: shorie48@gmail.com.

Information about the authors

Fedor E. Shadrichev — Head, Ophthalmology Department, Saint Petersburg Regional Diabetes Care Center, St. Petersburg, Russia; PhD., Assistant Professor of Pphthalmology Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: shadrichev_dr@mail.ru.

Nyurguyana N. Grigor'eva — Ophthalmologist, Saint Petersburg Regional Diabetes Care Center, St. Petersburg, Russia; PhD, Assistant Professor of Otorhinolaryngology and Ophthalmology Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: grinur@mail.ru.

Elizaveta S. Rozhdestvenskaya — Ophthalmologist. Saint Petersburg City Multifield Hospital No 2, St. Petersburg, Russia. E-mail: shorie48@gmail.com.