

# Современные возможности терапии диабетической ретинопатии

Демидова Т.Ю.<sup>1</sup>, Трахтенберг Ю.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва  
(ректор — академик РАН Л.К. Моштова)

<sup>2</sup>ООО «Центр перинатальной профилактики», г. Москва  
(директор — проф. С.И. Слепцова)

*Статья отражает современное состояние проблемы терапии диабетической ретинопатии: представлены данные наиболее крупных исследований по эпидемиологии, скринингу, изучению факторов риска ДР. Представлены современные подходы к лечению ДР, перечень основных лекарственных препаратов, применяемых в данной области; описаны подробные сведения о фенофибровой кислоте, механизме ее действия и опыте применения по данным литературы; описание средств для интравитреального введения, тормозящих рост новообразованных сосудов в сетчатке.*

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия; факторы риска; диабетический макулярный отек; фактор роста эндотелия сосудов; фенофибровая кислота

## Current approaches to the management of diabetic retinopathy

Demidova T.Y.<sup>1</sup>, Trakhtenberg Y.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Postdegree Education, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Center of Perinatal Care, Moscow, Russian Federation

*This review reflects the current status of the diabetic retinopathy treatment problem and describes the results of the largest trials on epidemiology, screening and the risk factors for complications. In addition, this article describes the current approaches and treatment options for diabetic retinopathy, including a description of fenofibric acid with its mechanism of action and data from clinical trials. This article also contains information on antiangiogenic agents for intravitreal administration.*

**Keywords:** diabetic retinopathy; risk factors; diabetic macular oedema; VEGF; fenofibric acid

DOI: 10.14341/DM20143122-128

**В** современном научно-медицинском сообществе продолжается поиск наиболее значимых механизмов повреждения сосудистой стенки, выявляются новые молекулы, участвующие в патологических реакциях, и, таким образом, совершенствуются подходы к диагностике и лечению сахарного диабета (СД) и его осложнений. Несмотря на то, что процессы формирования поздних осложнений диабета довольно хорошо изучены, данная область по-прежнему представляет огромный интерес для множества исследовательских групп. Так, результаты исследований, проведенных в последние годы, существенно повлияли на подходы к терапии диабетической ретинопатии (ДР). В качестве альтернативы лазерному лечению появляются методы лекарственной терапии, применяемые на начальном этапе осложнения и обладающие достаточной эффективностью и безопасностью. Современные эффективные лазерные методики применяются на поздних стадиях заболевания, когда, как правило, зрение значительно снижено. В связи с этим ведется постоянный поиск новых возможностей медикаментозного лечения, которое позволило бы сохранить

высокую остроту зрения, затормозив развитие ретинопатии. Первостепенное значение по-прежнему придается воздействию через системные факторы, или так называемые модифицируемые факторы риска — контроль гликемии, артериального давления, липидов.

## Эпидемиология и скрининг диабетической ретинопатии

По данным ВОЗ, распространенность СД в 2013 г. составила 347 млн человек; быстрый рост заболеваемости СД 2 типа (СД2) связан с увеличением продолжительности жизни и высокой распространенностью ожирения в современном мире. Несмотря на определенные достижения последних десятилетий, ДР остается ведущей причиной слепоты среди трудоспособного населения развитых стран. По прогнозам National Eye Institute, в США количество пациентов с ДР достигнет 7,2 млн к 2020 г. [1]. По данным крупных эпидемиологических исследований, у 14% пациентов с СД в течение 10 лет развивается диабетический макулярный отек (ДМО);

Таблица 1

Распространенность ДР по данным модуля «Диабет центр»			
	Общая распространенность, %	СД1, %	СД2, %
Скрининг	43,8	53,6	43,2
Государственный регистр	22,9	45,7	21,4

при появлении ДМО темпы снижения зрения составляют, в среднем, потерю одной строчки в год [2, 3].

Интересные данные по эпидемиологии были опубликованы в 2009 г. в журнале *Diabetes Care* — мета-анализ распространенности и темпов прогрессирования ДР, частоты развития пролиферативной ретинопатии и/или тяжелой потери зрения по результатам различных исследований за период с 1975 по 2008 гг. [4]. Были проанализированы данные более чем 27 тысяч пациентов, участвовавших в различных исследованиях за указанный отрезок времени. Динамика прогрессирования ретинопатии оценивалась у различных категорий пациентов — те, у кого исходно не было признаков ретинопатии, и пациенты с уже развившимся осложнением. Системный анализ показал, что пролиферативная ДР развилась у 19,5% пациентов за период с 1975 по 1985 гг. и только у 2,6% в исследованиях с 1986 по 2008 гг. В отношении тяжелой потери зрения также отмечена четкая тенденция: 9,7% случаев в период 1975–1985 гг. и 3,2% случаев в период 1986–2008 гг. Такая динамика в распространенности поздних стадий ДР отражает значительное улучшение медицинской помощи больным СД за последние 30 лет. Кроме этого, полученная в мета-анализе положительная тенденция объясняется более активным контролем в последние годы таких важных сопутствующих факторов риска, как гипертония и гиперлипидемия.

Несмотря на безусловные достижения в области лечения ДР, одной из главных проблем по-прежнему остается позднее выявление осложнения. Данные федеральной целевой программы «Сахарный диабет» с использованием мобильного лечебно-диагностического модуля «Диабет центр» показали, что фактическая распространенность ДР в 1,5–2 раза выше регистрируемой, особенно среди больных СД2 (результаты представлены в табл. 1).

Ранняя диагностика и своевременное начало терапии СД играют ключевую роль как в первичной профилактике ДР, так и в предотвращении развития тяжелых, угрожающих зрению стадий. Как и при других хронических осложнениях диабета, изменения в сетчатке развиваются задолго до появления первых симптомов или жалоб, что приводит к позднему выявлению и, соответственно, позднему началу терапии.

Учеными-диабетологами и специалистами в области организации здравоохранения были разработаны критерии и методы **ранней диагностики** как самого СД, так и его осложнений. Это позволило добиться значительных результатов в снижении риска слепоты. В тех странах, где хорошо организован **скрининг** ДР, тяжелая потеря зрения у больных диабетом стала относительной ред-

костью. Первичное обследование, включающее оценку остроты зрения, а также фотографирование стандартных полей глазного дна может проводиться на доврачебном этапе. В Великобритании скрининг ДР организован таким образом, что пациентам с СД регулярно (раз в год) выполняются цифровые фундус-фото, которые затем, на основании стандартных алгоритмов, оценивает специально обученный персонал. На основании четкой градации по баллам (grading) принимается решение о необходимости направления к офтальмологу и сроках следующего фотографирования [5, 6].

В США также внедрены эффективные программы скрининга ДР. Например, в Joslin Diabetes Center в Бостоне организована центральная лаборатория по оценке изображений, там находится база данных, а снимки присылаются из удаленных клиник для оценки, градации и хранения. Использование ежегодного фотографирования позволяет вовремя выявить развитие угрожающих форм ретинопатии, в том числе макулярного отека [7].

В нашей стране пока сложно говорить о хорошо организованном скрининге ДР. Однако в определенных регионах программы ранней диагностики и своевременной помощи пациентам находятся на достаточно высоком уровне. В 2003 г. на базе офтальмологического отделения Санкт-Петербургского территориального диабетологического центра, под руководством к.м.н. Шадричева Ф.Е. был открыт пункт скрининга ДР. Основным методом обследования, используемым в отделении, является фотографирование стандартных полей сетчатки; только за 2003–2005 гг. скрининг прошли 5004 больных СД1 и 2249 больных СД2, получающих инсулин [8].

Российские «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» дают следующие рекомендации в отношении частоты осмотров в зависимости от стадии ДР (табл. 2).

Скрининг ДР является одной из самых экономически выгодных процедур в практическом здравоохранении и основным методом профилактики слепоты у пациентов с диабетом.

## Факторы риска ДР

Важнейшими факторами, в наибольшей степени влияющими на возникновение и прогрессирование ретинопатии, являются длительность СД и уровень гли-

Таблица 2

Рекомендованная частота офтальмологических осмотров при различных стадиях ДР [8]	
Стадия ДР	Частота осмотра
ДР нет	Не менее 1 раза в год
Непролиферативная ДР	Не менее 2 раз в год
Непролиферативная ДР с макулопатией	По показаниям, но не менее 3 раз в год
Препролиферативная ДР	3–4 раза в год
Пролиферативная ДР	По показаниям, но не менее 3–4 раз в год
Терминальная ДР	По показаниям
Регресс после ЛКС	По показаниям, но не менее 3–4 раз в год

кемического контроля. Однако, по мнению многих исследователей, длительность диабета является лишь относительным предиктором развития изменений в сетчатке, а тяжесть ретинопатии определяется в первую очередь контролем гликемии.

До 90-х годов, когда были получены и опубликованы результаты исследований DCCT (1993 г.) Diabetes Control and Complication Trial) и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (1998 г.), значение метаболического контроля было предметом обсуждений. Результаты этих и множества других исследований доказали, что оптимальный метаболический контроль может уменьшить риск возникновения и прогрессирования ретинопатии у пациентов с СД 1 и СД2, однако не позволяет полностью предотвратить развитие данного осложнения [10, 11]. Кроме того, блестящие результаты DCCT, касающиеся микрососудистых осложнений, были достигнуты ценой трехкратного увеличения частоты тяжелых гипогликемических реакций.

В ходе Висконсинского эпидемиологического исследования диабетической ретинопатии (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, WESDR) также изучалась распространенность этого осложнения и связанных с ним факторов риска. По данным программы WESDR при длительности диабета 20 лет практически все пациенты имели различные признаки ретинопатии, и почти у половины из них определялась пролиферативная стадия осложнения. Кроме этого, по результатам исследования было установлено, что снижение уровня  $HbA_{1c}$  с 11% до 9% замедляет в 2 раза скорость прогрессирования ДР.

**Высокий уровень артериального давления** является мощным независимым фактором риска развития ДР, в равной степени у пациентов с СД1 и СД2. Наиболее крупными исследованиями, в ходе которых изучалось влияние артериальной гипертензии на развитие ДР, были программы EUCLID (EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, (1998 г.) и UKPDS (1998 г.). В рамках этих программ сравнивались группы пациентов интенсивного и традиционного контроля артериального давления. Результаты показали значительное уменьшение риска слепоты и снижение темпа прогрессирования ретинопатии на фоне интенсивного контроля АД [12]. Так, в исследовании UKPDS, в группе интенсивного контроля, где средний уровень АД составил 144/82 мм рт.ст. было получено снижение на 47% риска значительного ухудшения зрения (на 3 строчки) и на 34% риска прогрессирования ретинопатии по сравнению с группой стандартного контроля АД (средний уровень 154/87 мм рт.ст.).

Одним из наиболее перспективных направлений в профилактике и лечении ДР в течение долгого времени были **блокаторы ренин-ангиотензиновой системы**. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) участвует в регуляции множества физиологических параметров организма: тонуса сосудов и уровня артериального давления, ключевых метаболических процессов и гомеостаза электролитов. На основании результатов множества крупных контро-

лируемых исследований, ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов вошли во все Европейские, Американские и Российские рекомендации как препараты выбора для лечения диабетической нефропатии при СД1 и СД2. В конце 80-х гг. прошлого века были опубликованы работы, подтверждающие присутствие компонентов РАС в различных структурах глаза. Экспрессия в сетчатке генов ренина, ангиотензиногена и АПФ свидетельствует о наличии локальной внутриглазной РАС, не зависящей от уровня циркулирующего ренина и других пептидов, компонентов системы РАС [13].

Ангиотензин II относят к числу наиболее активных «медиаторов» прогрессирования сосудистой патологии в целом и ДР в частности. Механизмы патогенного действия ангиотензина II при СД обусловлены не только его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и тромбогенной активностью. Локальный синтез ангиотензина II в сетчатке играет ключевую роль в регуляции ретинального кровотока, тонуса сосудов, процессов пролиферации и фиброза. В экспериментальных моделях было неоднократно показано, что проренин стимулирует пролиферацию эндотелия и экспрессию факторов ангиогенеза.

Исследование EUCLID это двухлетняя программа сравнительной оценки ингибитора АПФ лизиноприла и плацебо у нормотензивных пациентов с СД1. Первичной целью была оценка течения почечной недостаточности, а вторичной – изучение диабетической ДР. Программа EUCLID доказала эффективность терапии лизиноприлом у пациентов с СД1 и ДР (вторичная профилактика): в группе активного лечения скорость прогрессирования (и количество новых случаев ретинопатии) оказалась достоверно ниже, чем в группе плацебо. Однако эти результаты подверглись критике, поскольку в группе плацебо уровень  $HbA_{1c}$  был значительно выше, чем в группе, получавшей лизиноприл. После пересчета данных (статистической корректировки) приведенные ранее различия в темпах прогрессии ретинопатии исчезли. Другими факторами, ограничивающими достоверность результатов программы EUCLID, были относительно короткий период наблюдения (2 года) и тот факт, что оценка ДР изначально не являлась основной конечной точкой данного исследования.

Программа DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials, 2008) была разработана для оценки эффективности кандесартана (блокатор рецепторов ангиотензина II) в качестве средства профилактики и лечения ДР у пациентов с СД1 и СД2. Это исследование стало одним из наиболее масштабных проектов в области лекарственной терапии ДР за последнее десятилетие. Исследование проводилось в течение 5 лет более чем в 300 центрах по всему миру, в том числе в России; общее количество включенных в DIRECT пациентов – 5238. Несмотря на положительные в целом итоги, по заключению экспертной научной группы программы DIRECT полученные данные не могут служить основанием для рекомендаций по лечению ДР. На фоне терапии кандесартаном уменьшалась частота новых случаев

ретинопатии у пациентов с СД1 и исходно нормальной сетчаткой (без признаков ДР), однако данные по замедлению прогрессирования ДР в группе пациентов с начальными признаками поражения сетчатки оказались статистически недостаточными [14].

В 2010 г. были опубликованы результаты менее масштабного по количеству пациентов ( $n=285$ ), но достаточно длительного (5 лет) исследования RASS (The Renin Angiotensin System Study). Пациенты с СД1, нормальным уровнем АД и нормоальбуминурией рандомизировались в 3 группы – лозартан 100 мг в сутки, эналаприл 20 мг в сутки и плацебо. Проллиферативная ДР являлась критерием исключения. Всем пациентам исходно и в конце исследования проводилась чрескожная биопсия почек с последующей электронной микроскопией как минимум двух клубочков. С целью изучения ретинопатии выполнялось стандартное фотографирование семи полей глазного дна с последующей оценкой по шкале ETDRS Early Treatment Diabetes Retinopathy Study). В качестве конечных точек использовали изменение объема гломерулярного мезангия (клубочков) по результатам биопсии, а также прогрессию на 2 или более шага по шкале ETDRS. Результаты исследования показали, что изменения в объеме мезангия клубочков существенно не отличались между группами; также не было получено положительного эффекта в отношении МАУ на фоне проводимого лечения. Тем не менее, данные по оценке глазного дна оказались достоверно положительными: прогрессирование ретинопатии (на 2 или более шага по шкале ETDRS) удалось значительно замедлить в группах эналаприла и лозартана (на 65 и 70% соответственно) в сравнении с плацебо, при этом полученные эффекты не зависели от показателей артериального давления [15].

В 1991 г. Gordon с соавт. одними из первых показали, что **гиполипидемическая терапия** уменьшает частоту развития твердых экссудатов в сетчатке [16]. За прошедшие 20 лет многие исследовательские группы ставили своей целью изучить взаимосвязь уровня сывороточных липидов и динамики изменений на глазном дне – при этом данные, полученные в ходе различных исследований, довольно противоречивы. Так, в исследовании WESDR у пациентов с СД1 не было обнаружено связи между исходным уровнем общего холестерина сыворотки и статусом ретинопатии через 5 лет [17]. Напротив, результаты программы ETDRS показали, что пациенты с более низкой остротой зрения имеют высокий уровень общего холестерина. Также у пациентов с повышенным содержанием в сыворотке общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности было обнаружено в 2 раза больше твердых экссудатов на глазном дне по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень липидов [18].

## Современные возможности терапии ДР

Благодаря результатам исследования FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes, 2005 г.) появилась новая возможность профилактики ДР – те-

рапия агонистом рецепторов PPAR- $\alpha$  – фенофибратом. В исследовании FIELD была включена большая популяция пациентов ( $n=9795$ ) с СД2; первоначальной целью данной программы было оценить частоту сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром) на фоне приема фенофибрата в сравнении с плацебо. Исследование длилось 5 лет, и полученные результаты не показали достоверного уменьшения числа первичных конечных точек в группе активного лечения, хотя общая частота развития острого коронарного синдрома и безболевого инфаркта миокарда были значительно ниже у пациентов, получавших фенофибрат. Одной из дополнительных конечных точек в исследовании FIELD была необходимость проведения лазерной коагуляции сетчатки. Полученные данные показали, что применение фенофибрата (200 мг один раз в сутки) привело к значительному снижению скорости прогрессирования ДР и уменьшению необходимости в лазерном лечении: 3,6% в группе активного лечения и 5,2% – на плацебо ( $P=0,0003$ ). Интересно, что не было отмечено корреляции между данным протективным эффектом препарата и уровнем сывороточных липидов [19].

Результаты, полученные в исследовании FIELD, были подтверждены в ходе другой крупной международной программы ACCORD-EYE, являвшейся частью (substudy) программы ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, 2010 г.). По результатам данного исследования добавление фенофибрата к терапии симвастатином у пациентов с СД2 ( $n=2856$ ) позволило значительно замедлить развитие ретинопатии, которое определялось как прогрессия на 3 и более ступеней по шкале ETDRS. Следует отметить, что снижение частоты случаев прогрессирования ДР, наблюдавшееся на фоне приема фенофибрата и симвастатина ( $-40\%$ ;  $p=0,006$ ), было более выражено, чем в группе интенсивного контроля гликемии ( $-33\%$ ;  $p=0,003$ ). Кроме этого, группа лечения «фенофибрат+симвастатин» характеризовалась более благополучным профилем безопасности и отсутствием гипогликемических реакций [20].

Активируя рецепторы PPAR $\alpha$ , фенофибровая кислота (активный метаболит фенофибрата) усиливает липолиз и выведение из плазмы атерогенных липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов путем активации липопротеинлипазы и уменьшения синтеза аполипопротеина. Тем не менее, как уже было сказано выше, протективное воздействие фенофибрата в отношении сетчатки не зависело от показателей липидограммы. Следовательно, положительный эффект, продемонстрированный в ходе исследований, осуществлялся через другие, не гиполипидемические механизмы. В патогенезе ДР более важными могут оказаться факторы, регулирующие транспорт липидов в сетчатку, а не их сывороточные уровни. Белок аполипопротеин A1 (ApoA1) является ключевым компонентом в процессе транспорта липидов в сетчатку, предотвращая их депонирование и липотоксичность, а также выполняя роль мощной «ловушки» активных форм кислорода. Предполагается, что повышенное содержание ApoA1 в сетчатке у пациентов с СД

является защитным механизмом; следовательно, пациенты со сниженной выработкой AроA1 в сетчатке будут в большей степени подвержены риску отложения липидов (твердых экссудатов) и повреждению ретинальных структур вследствие оксидативного стресса. Активация PPAR $\alpha$  приводит к усилению синтеза аполипопротеинов A1 и A2. Было показано, что фенофибровая кислота улучшает транскрипцию гена AроA1 в печени, макрофагах и фибробластах, но сохраняется ли данный эффект в сетчатке, пока неизвестно. Возможно, увеличение концентрации в плазме AроA1, индуцированное приемом фенофибрата, является одним из механизмов защитного эффекта препарата в отношении развития ДР [21, 22].

Рецепторы PPAR- $\alpha$  присутствуют в клетках эндотелия, и их активация посредством агонистов тормозит экспрессию рецепторов VEGF, подавляя ангиогенез *in vivo* и *in vitro*. Помимо этого, активация PPAR- $\alpha$  стимулирует продукцию антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, уменьшая тем самым оксидативный стресс – один из основных факторов развития ДР. Также в экспериментальных моделях активно изучается влияние фенофибровой кислоты на апоптоз, активность воспалительных агентов (интерлейкин-1), проницаемость гемато-ретинального барьера, экспрессию молекул адгезии и другие механизмы, реализуемые через активацию рецепторов PPAR- $\alpha$  [23].

Теоретически, помимо фенофибрата другие агонисты PPAR- $\alpha$  рецепторов также должны оказывать положительное влияние на течение ДР, однако к настоящему времени данный эффект был продемонстрирован только для фенофибрата.

Основной точкой приложения для наиболее современных методов лекарственной терапии ДР является избыточная продукция различных факторов роста в структурах глаза, в частности – **фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)**, одного из наиболее мощных медиаторов отека и неоваскуляризации в сетчатке. В течение нескольких лет для лечения влажной формы возрастной макулярной дегенерации с успехом применяют введение ингибиторов VEGF в полость стекловидного тела. В практической медицине ингибиторы VEGF представлены препаратами моноклональных антител – пегаптаниб (Macugen, Pfizer), ранибизумаб (Lucentis, Novartis), бевацизумаб (Avastin, Roche). Препараты рекомбинантных моноклональных антител селективно связываются с VEGF и с его рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что нейтрализует VEGF и приводит к подавлению васкуляризации. В США ранибизумаб (Луцентис) был зарегистрирован в 2006 г. для лечения неоваскулярной (влажной) формы возрастной макулярной дегенерации, а также макулярного отека, вызванного окклюзией центральной вены сетчатки. В 2012 г. в США, а затем и в России было официально одобрено еще одно показание к применению Луцентиса – снижение остроты зрения, связанное с диабетическим отеком макулы, в качестве монотерапии или в сочетании с лазерной коагуляцией сетчатки. Ранибизумаб избирательно связывается с изоформами эндотелиального фактора роста сосудов VEGF-A и пре-

дотвращает взаимодействие VEGF-A с его рецепторами на поверхности клеток эндотелия (VEGR1 и VEGR2), что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации сосудов. Подавляя рост новообразованных сосудов хориоидеи в сетчатку, ранибизумаб останавливает прогрессирование макулярного отека при СД [24]. Согласно результатам мета-анализа Cochrane, опубликованного в 2012 г., применение ранибизумаба в качестве монотерапии либо в сочетании с лазерным лечением (фокальная/решетчатая ЛК) достоверно превышает эффективность изолированной (без применения инъекций) лазерной коагуляции у пациентов с диабетическим макулярным отеком. В данном исследовании в качестве конечных точек оценивались толщина сетчатки в зоне макулы и острота зрения с максимальной коррекцией [25].

Таким образом, в настоящее время Луцентис (ранибизумаб) является единственным препаратом из группы ингибиторов эндотелиального фактора роста сосудов, который официально разрешен к применению у пациентов с ДМО. Другие представители данной группы, в особенности Avastin, также достаточно широко применяются офтальмологами при диабетическом отеке макулы. Это применение в так называемом режиме «off-label», то есть препарат используется по показаниям, не утвержденным государственными регулирующими органами и не упомянутым в инструкции по применению.

Препарат Афлиберцепт (EYLEA™, Regeneron) – «ловушка» VEGF, растворимый рекомбинантный белок, который связывает все изоформы VEGF и зарегистрирован в настоящее время также только для лечения экссудативной макулодистрофии и отека макулы, вызванного окклюзией центральной вены сетчатки. Мощная связывающая способность Афлиберцепта обеспечивает высокую активность при более низких концентрациях по сравнению с другими ингибиторами VEGF, кроме того, препарат имеет более длительный период полувыведения. У пациентов с диабетическим макулярным отеком Афлиберцепт продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость в ходе нескольких клинических исследований; в сентябре 2013 г. были доложены предварительные результаты двух крупных испытаний 3 фазы – VIVID-DME (406 пациентов) и VISTA-DME (466 пациентов). Основная цель обеих программ (длительность каждой 52 недели) – оценка влияния терапии Афлиберцептом на остроту зрения у пациентов с ДМО; в качестве контроля использовали группу, в которой выполнялась лазерная фотокоагуляция сетчатки. За год наблюдения показатели остроты зрения значительно улучшились в группах, где проводилась терапия Афлиберцептом по сравнению с группой контроля [26]. Однако результаты, касающиеся дополнительных целей, в частности изменения толщины сетчатки по данным оптической когерентной томографии – пока не опубликованы. Регистрация Афлиберцепта в качестве средства лечения диабетического отека макулы ожидается в 2014 г. в США и Европе.

Несмотря на безусловный успех в области интравитреального введения средств, тормозящих ангиогенез,

по-прежнему «золотым стандартом» лечения диабетической ретинопатии остается **лазерная фотокоагуляция сетчатки**. Разработанные в 70-х годах группой исследователей под руководством американского офтальмолога Francis L'Esperance методики лазерной коагуляции и сейчас широко применяются в мировой клинической практике. Однако за последние 10 лет, благодаря современным цифровым технологиям, произошла настоящая эволюция этого вида лечения. Впервые представленная в 2006 г. компанией Opti Medica система PASCAL (Pattern Scan Laser) позволяет наносить на поврежденный участок сетчатки одновременно множество коагулятов, что значительно сокращает время сеанса при проведении панретинальной лазерной коагуляции, а также дает специалисту возможность комбинировать длину волны, мощность, длительность импульса и другие параметры лазерного воздействия. К настоящему времени зарегистрировано уже несколько лазерных аппаратов системы PASCAL, их выпускают мировые лидеры в производстве офтальмологической техники – Carl Zeiss, Nidek, Topcon Medical Laser Systems.

Терапия лазером, а также витреоретинальная хирургия помогают сохранить зрение пациентам с уже раз-

вившейся тяжелой ретинопатией. Проведенные исследования показали, что лазерная фотокоагуляция позволяет на 95% предотвратить значительную потерю зрения у пациентов с пролиферативной ДР и более чем на 50% – снижение зрения, вызванное диабетическим отеком макулы [27].

Арсенал средств помощи пациентам с СД значительно расширился за последние годы благодаря результатам масштабных и длительных исследований, полученных в условиях доказательной медицины и активно внедряемых в клиническую практику. Множество исследовательских групп при участии фармацевтических и биотехнологических компаний продолжают поиск эффективных средств лечения ДР. Тем не менее, ранняя диагностика, профилактика и терапия остаются актуальными проблемами здравоохранения в большинстве стран.

## Информация о конфликте интересов

*Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.*

## Список литературы

1. National Diabetes Statistics, 2011. National Diabetes Information Clearinghouse; 2011. Available from: [http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/dm\\_statistics.pdf](http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/dm_statistics.pdf)
2. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV. Ophthalmology 1995;102(1):7–16. doi: 10.1016/S0161-6420(95)31052-4
3. Kohner EM. Diabetic retinopathy: preventing blindness in the 1990's. Diabetologia 1991;34(11):844–845. doi: 10.1007/BF00408363
4. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, Larsen M, Flynn H, Hernandez-Medina M, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2009;32(12):2307–2313. doi: 10.2337/dc09-0615
5. Public Health Screening Programmes Annual Report 2011–2012.. National Health Service Greater Glasgow and Clyde; 2013. p 121–133. Available from: <http://library.nhsggc.org.uk/mediaAssets/Public%20Health%20Screening/PHSU%20annual%20report%202011-12%20final.pdf>
6. Dodson P. Diabetic Retinopathy: Screening to treatment. Oxford diabetes library. Oxford University Press; 2009.
7. Cavallerano AA, Cavallerano JD, Katalinic P, Tolson AM, Aiello LPAUL, Aiello LM. Use of Joslin vision network digital-video nonmydriatic retinal imaging to assess diabetic retinopathy in a clinical program. Retina.2003;23(2):215–223. doi: 10.1097/00006982-200304000-00013
8. Шадричев ФЕ, Астахов ЮС, Григорьева НН, Шкляров ЕБ, Александрова ОН, Крылева ОЯ, и др. Эпидемиологические аспекты поражения сетчатки при сахарном диабете (результаты скрининга диабетической ретинопатии в Санкт-Петербурге). Офтальмологические Вестники. 2009;2(4):13–18. [Shadrichiev FE, Astakhov YuS, Grigor'eva NN, Shklyarov EB, Aleksandrova ON, Kryleva OYa, et al. Epidemiologic aspects of retinal damage in diabetes mellitus (diabetic retinopathy screening results in saint-
9. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Александров АА, и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск). Сахарный диабет. 2013;(1s):1–121. [Dedov I, Shestakova M, Aleksandrov A, Galstyan G, Grigoryan O, Esayan R, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV (6th edition). Diabetes mellitus. 2013;(1S):1–120.] doi: 10.14341/DM20131S1-121
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977–986. doi: 10.1056/NEJM199309303291401
11. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ. 1998;317(7160):703–713. doi: 10.1136/bmj.317.7160.703
12. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURO-DIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Lancet. 1998;351(9095):28–31. doi: 10.1016/S0140-6736(97)06209-0
13. Fletcher EL, Phipps JA, Ward MM, Vessey KA, Wilkinson-Berka JL. The renin-angiotensin system in retinal health and disease: Its influence on neurons, glia and the vasculature. Prog Retin Eye Res. 2010;29(4):284–311. doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.003
14. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-

- controlled trials. *Lancet*. 2008;372(9647):1394–1402. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61412-9
15. Harindhanavudhi T, Mauer M, Klein R, Zinman B, Sinaiko A, Caramori ML. Benefits of Renin-Angiotensin blockade on retinopathy in type 1 diabetes vary with glycemic control. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1838–1842. doi: 10.2337/dc11-0476
16. Gordon B, Chang S, Kavanagh M, Berrocal M, Yannuzzi L, Robertson C, et al. The effects of lipid lowering on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1991;112(4):385–391.
17. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995;102(1):7–16.
18. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(9):1079–1084. doi: 10.1001/archophth.1996.01100140281004
19. Sacks FM. After the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study: implications for fenofibrate. *Am J Cardiol*. 2008;102(12A):34L–40L. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.09.073
20. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(3):233–244. doi: 10.1056/NEJMoa1001288
21. Noonan JE, Jenkins AJ, Ma JX, Keech AC, Wang JJ, Lamoureux EL. An update on the molecular actions of fenofibrate and its clinical effects on diabetic retinopathy and other microvascular end points in patients with diabetes. *Diabetes*. 2013;62(12):3968–3975. doi: 10.2337/db13-0800
22. Simó R, García-Ramírez M, Higuera M, Hernández C. Apolipoprotein A1 is overexpressed in the retina of diabetic patients. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(2):319–325.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2008.08.009
23. Chen Y, Hu Y, Lin M, Jenkins AJ, Keech AC, Mott R, et al. Therapeutic effects of PPARα agonists on diabetic retinopathy in type 1 diabetes models. *Diabetes*. 2013;62(1):261–272. doi: 10.2337/db11-0413
24. Schwartz SG, Flynn HW, Scott IU. Emerging Therapies for Diabetic Macular Edema. *Expert Rev Ophthalmol*. 2009;4(2):163–171. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/704734>
25. Wang H, Sun X, Liu K, Xu X. Intravitreal ranibizumab (lucentis) for the treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical control trials. *Curr Eye Res*. 2012;37(8):661–670. doi: 10.3109/02713683.2012.675616
26. Do DV. Intravitreal aflibercept injection (IAI) for diabetic macular edema (DME): 12-month results of VISTA-DME and VIVID-DME. Proceedings of the 2013 Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology; 2013 November 16–19, New Orleans.
27. Kiire CA, Porta M, Chong V. Medical management for the prevention and treatment of diabetic macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(5):459–65. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.10.002

Демидова Татьяна Юльевна

д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация

Трахтенберг Юлия Александровна

к.м.н., врач-эндокринолог, ООО «Центр перинатальной профилактики», Москва, Российская Федерация

E-mail: [julia.trakhtenberg@mail.ru](mailto:julia.trakhtenberg@mail.ru)