

УДК 617.735: 616.379-008.64  
ГРНТИ 76.29.56  
БАК 14.01.07

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИ-VEGF ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

© Ф. Е. Шадричев, Е. Б. Шкляров, Н. Н. Григорьева

Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр

✧ Потеря зрения у пациентов, страдающих сахарным диабетом, часто связана с развитием у них макулярного отека. «Золотым стандартом» лечения диабетического макулярного отека до сих пор остается лазерная коагуляция сетчатки, которая позволяет, как правило, стабилизировать, но не улучшить остроту зрения. При этом лазеркоагуляция сетчатки обладает серьезными побочными эффектами. В патогенезе отека сетчатки одну из ключевых ролей играет сосудистый эндотелиальный фактор роста — VEGF. В настоящее время препараты, обладающие анти-VEGF действием, широко применяются при лечении неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации. Их эффективность активно изучается при других заболеваниях, сопровождающихся повышенной экспрессией VEGF. В данной статье приводятся результаты исследований, посвященных анти-VEGF терапии диабетического макулярного отека.

✧ **Ключевые слова:** диабетический макулярный отек; лазерная коагуляция сетчатки; VEGF; пегаптаниб; бевацизумаб; ранибизумаб.

Диабетический макулярный отек (ДМО) — это распространенное, часто вызывающее значительную потерю зрения осложнение сахарного диабета. На протяжении последних 25 лет основным (считающимся «золотым стандартом») методом лечения ДМО является лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) [1, 3]. Проведенные исследования показали, что ЛКС на 50 % снижает риск умеренной потери зрения. При этом улучшение остроты зрения наблюдается только в 3 % случаев [15]. Однако понимание того, что лазерное лечение обладает серьезными побочными эффектами, которые могут оказывать значительное влияние на зрительные функции, стимулирует поиск новых способов профилактики слепоты вследствие сахарного диабета [2, 4]. На сегодня имеется огромная потребность в клиническом применении более эффективных и безопасных методов лечения, которые бы не только стабилизировали, но и вызвали бы стойкое повышение зрительных функций.

Макулярный отек возникает в результате структурных изменений эндотелия сосудов сетчатки, что приводит к повреждению гематоретинального барьера и повышению сосудистой проницаемости. Это, в свою очередь, усиливает экссудацию и накопление экстрацеллюлярной жидкости и белков в ткани сетчатки. Важную роль в повышении проницаемости сосудов играет сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)<sup>1</sup>, продукция которого возрастает при

ишемии сетчатки. Воздействуя на эндотелиальные белки плотных межклеточных контактов, VEGF таким образом вызывает увеличение сосудистой проницаемости. Имеются данные, что у пациентов с ДМО уровень VEGF значительно выше, чем у пациентов с глазными заболеваниями недиабетической природы. Следовательно, подавление VEGF в большой степени будет определять эффективность лечения ДМО.

Препараты, обладающие анти-VEGF активностью, были широко изучены при лечении неоваскулярной («влажной») формы возрастной макулярной дегенерации. В последнее время был проведен ряд исследований, направленных на изучение их возможностей при лечении диабетических поражений сетчатки, и в частности ДМО. К этим препаратам относятся пегаптаниб, бевацизумаб и ранибизумаб.

**Пегаптаниб** («Макуген», Pfizer, США) был разработан в 1990-х г. С 2004 г. в США и с 2006 г. в европейских странах он официально разрешен к применению для лечения неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации. Пегаптаниб является аптамером рибонуклеиновой кислоты (РНК), состоящим из 28 нуклеотидов и обладающим устойчивостью к воздействию нуклеаз. Присоединенная к этой структуре молекула полиэтиленгликоля обеспечивает повышение времени нахождения вещества в тканях [25, 34]. В исследованиях на животных пегаптаниб обнаруживался в стекловидном теле в течение 28 дней после его интравитреального введения в дозе

<sup>1</sup> VEGF — vascular endothelial growth factor — сосудистый эндотелиальный фактор роста.

0,5 мг [14]. Пегаптаниб высокоспецифичен в отношении изоформы VEGF165 и в то же время практически не действует на изоформу VEGF121, медиатор физиологических процессов ангиогенеза.

Пегаптанибу было посвящено многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное маскированное определяющее оптимальную дозу исследование II фазы Macugen Diabetic Retinopathy Study [11]. Включенные в исследование 172 пациента с отеком, захватывающим центр макулы, были разбиты на 4 группы: три группы в зависимости от вводимой дозировки 0,3 мг, 1 мг и 3 мг пегаптаниба и группа плацебо-инъекций<sup>2</sup>. В первые 12 недель исследования пациенты получали по три инъекции (одна инъекция в шесть недель). По решению исследователя лечение могло быть продолжено, и в период с 18-й по 30-ю неделю пациентам выполнялись дополнительные инъекции, а также лазерная коагуляция после 12-й недели. Основная оценка эффективности была сделана на 36-й неделе исследования, то есть через 6 недель после последней возможной инъекции. Основными критериями при оценке эффективности были острота зрения, толщина сетчатки по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) и потребность в лазерном лечении. По сравнению с контрольной группой применение пегаптаниба оказалось более эффективным в плане увеличения остроты зрения и уменьшения толщины сетчатки. Наилучшие результаты были получены при использовании 0,3 мг пегаптаниба. Средняя острота зрения в этой группе повысилась на 4,7 буквы, а в группе плацебо отмечалось ее уменьшение на 0,4 буквы ( $P=0,04$ ). Улучшение остроты зрения на две строки и более наблюдалось у 34 % пациентов, на три строки и более — у 18 % пациентов, получавших терапию пегаптанибом, тогда как в группе плацебо этот показатель был существенно ниже — 10 % и 7 % соответственно. Толщина макулярной сетчатки в среднем уменьшилась на 68 микрон в группе 0,3 мг пегаптаниба и увеличилась на 3,7 микрона в контрольной группе ( $P=0,02$ ). Лазеркоагуляция в группе 0,3 мг пегаптаниба потребовалась 25 % пациентов, в то время как в группе плацебо этот показатель достиг 48 % ( $P=0,042$ ). Нежелательные явления были временными и связаны преимущественно с самой инъекцией, нежели с вводимым препаратом. На 652 инъекции наблюдался один случай эндофтальмита (0,15 %), осложнений системного характера отмечено не было.

Это исследование получило продолжение. В исследовании III фазы изучалась эффективность интравитреальных инъекций 0,3 мг пегаптаниба. Исследование проводилось в течение двух лет как двойное маскированное и имело продолжение на третий год в

виде открытого исследования. В исследовании принимали участие 56 исследовательских сайтов, анализ включил данные по 260 пациентам с ДМО, рандомизированным на инъекции 0,3 мг пегаптаниба или плацебо-инъекции каждые 6 недель. Таким образом, за первый год всего могло быть выполнено 9 инъекций. Во второй год инъекции могли выполняться с той же периодичностью, если это было необходимо по мнению исследователя, учитывающего данные проверки остроты зрения, офтальмоскопии и ОКТ. Начиная с 18-й недели пациентам обеих групп, опять же, если исследователь считал необходимым, могло быть выполнено до трех сеансов лазеркоагуляции, фокальной или по типу «решетки». В среднем число инъекций за первый год равнялось 8, а за двухлетний период было выполнено 13 инъекций. По сообщению F. G. Holz (неопубликованные данные), сделанному на Всемирном Офтальмологическом Конгрессе в Берлине в июне 2010 г., через 1 год прибавка двух строк по таблице ETDRS<sup>3</sup> (главный критерий эффективности в данном исследовании) наблюдалась у 36,8 % пациентов, получавших пегаптаниб, и у 19,7 % пациентов из группы плацебо ( $P=0,005$ ) [6]. Результаты этого исследования подтвердили данные исследования II фазы. Во второй год исследования тенденции, отмеченные после первого года наблюдения, сохранялись в обеих группах. В основной группе средняя прибавка максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ) по сравнению с исходными показателями составила 5,2 буквы за первый год и 6,1 буквы за второй год, в группе плацебо — 1,2 и 1,3 буквы за первый и второй год соответственно. Нежелательные явления встречались нечасто и были одинаковы в обеих группах, за исключением подъема внутриглазного давления (ВГД) сразу после инъекции. Это было отмечено у 17 пациентов в основной группе и у 7 в контрольной. Результаты открытого продолженного исследования могут быть опубликованы уже в конце 2011 года.

В литературе имеются сообщения о ретроспективных исследованиях, подтверждающих данные рандомизированных исследований.

G. Querques с соавт. (2009) применяли для лечения ДМО интравитреальные инъекции 0,3 мг пегаптаниба [31]. Основными критериями эффективности служили динамика МКОЗ и данных ОКТ. В анализ были включены 63 глаза 48 пациентов. Средний период наблюдения составил  $6,7 \pm 1,2$  месяца, за это время было выполнено в среднем  $3,03 \pm 0,9$  инъекций на глаз. Пятнадцати из 48 пациентов инъекции выполнялись в оба глаза. Было обнаружено, что терапия пегаптанибом вызывает значительное улучшение

<sup>2</sup> Здесь и далее подразумевается имитация инъекции (в англоязычной литературе — sham injection).

<sup>3</sup> ETDRS — Early Treatment Diabetic Retinopathy Study — Исследование [по изучению] раннего лечения диабетической ретинопатии.

ние средней МКОЗ и средней толщины фовеальной сетчатки. По сравнению с исходными показателями к концу периода наблюдения достоверное улучшение МКОЗ не менее чем на 1 строку наблюдалось у 55,6 % пациентов, толщина фовеальной сетчатки достоверно уменьшилась у 88,9 % пациентов.

Эти же авторы сравнили результаты лечения ДМО с помощью интравитреальных инъекций пегаптанаба, лазеркоагуляции и комбинации этих методов [30]. В исследование были включены данные о 40 глазах 40 пациентов (12, 13 и 15 глаз в группе пегаптанаба, комбинированного лечения и лазеркоагуляции соответственно). Количество инъекций при комбинированной терапии было достоверно меньше, чем в группе пегаптанаба. По сравнению с исходными данными в группе монотерапии пегаптаном наблюдались достоверная прибавка средней МКОЗ и снижение средней толщины макулярной сетчатки. Достоверное уменьшение толщины сетчатки было получено и в группе комбинированного лечения, при этом без значимого улучшения средней МКОЗ. Использование только лазеркоагуляции не привело к статистически значимым изменениям ни остроты зрения, ни толщины сетчатки. В обоих исследованиях G. Querques с соавт. применение пегаптанаба не сопровождалось какими-либо местными или системными осложнениями.

*Бевацизумаб* («Авастин»)<sup>4</sup> является полно-размерным рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом с молекулярным весом 149 кДа. Оно связывает все изоформы VEGF-A. С 2004 г. бевацизумаб разрешен к применению при метастатическом колоректальном раке. В офтальмологической практике препарат применяется «off-label». Существует достаточно большое количество сообщений о применении бевацизумаба при диабетическом отеке сетчатки.

Проспективное исследование, проведенное С. Nafitoglou с соавт. (2006), было посвящено лечению длительно существующего диффузного ДМО с помощью интравитреального введения бевацизумаба [19]. Пациенты (51 человек — 51 глаз) отбирались независимо от выраженности отека, толщины сетчатки, остроты зрения, возраста, метаболического контроля, типа диабета, наличия предшествующего лечения за 6-месячный период. Всем пациентам уже было выполнено какое-либо лечение: фокальная ЛКС (35 %), панретинальная лазеркоагуляция (37 %), витрэктомия (12 %), введение триамцинолона (33 %). За период участия в исследовании большинству пациентов (70 %) было выполнено по две инъекции бевацизума-

ба. Через 2, 6 и 12 недель после введения препарата было отмечено достоверное снижение средней толщины сетчатки. Значимое повышение остроты зрения наблюдалось через 6 недель после инъекции, однако к 12-й неделе периода наблюдения МКОЗ несколько снизилась и разница с исходными показателями была статистически недостоверна. В то же время почти у 30 % пациентов острота зрения улучшилась на три строки.

Рандомизированное многоцентровое исследование бевацизумаба при ДМО было проведено группой DRCR.net<sup>5</sup> [13]. В исследование был включен 121 глаз 121 пациента с ДМО, захватывающим центр макулы. Из 121 пациента в анализ были включены 109. Пациенты были разбиты на пять групп: **1** — фокальная ЛКС на исходном этапе, **2** — 1,25 мг бевацизумаба в начале исследования и через 6 недель, **3** — 2,5 мг бевацизумаба в начале исследования и через 6 недель, **4** — 1,25 мг бевацизумаба в начале исследования и плацебо-инъекция через 6 недель и **5** — 1,25 мг бевацизумаба в начале исследования и через 6 недель с фокальной ЛКС через 3 недели. Были опубликованы результаты, отображающие динамику изменений толщины сетчатки и остроты зрения за первые 12 недель исследования. К третьей неделе исследования уменьшение толщины сетчатки было более выражено в группах бевацизумаба (1,25 и 2,5 мг) по сравнению с контрольной группой, получившей лечение с помощью ЛКС. Однако при более длительном периоде наблюдения улучшение параметров толщины сетчатки было отмечено и в группе ЛКС. Таким образом, существенных различий в толщине сетчатки после трехнедельного срока между группами бевацизумаба и лазерного лечения не было. Около половины случаев показали уменьшение толщины сетчатки более чем на 11 % по сравнению с исходными данными. Острота зрения через 12 недель наблюдения при терапии бевацизумабом (усредненные данные по группам) была выше примерно на одну строчку, чем после лазеркоагуляции. Использование разных дозировок бевацизумаба за 12-недельный период не показало больших различий в эффективности. Следует отметить, что в большинстве случаев через три недели после инъекции бевацизумаба уменьшение толщины сетчатки останавливалось или отмечалось ее увеличение в промежутке между визитами на 3-й и 6-й неделе. После второй инъекции наблюдались схожие изменения. Это, по мнению исследователей, указывает на слишком большой для оптимального интервал в 6 недель между инъекциями. Комбинированное лечение за 12-недельный период не пока-

<sup>4</sup> На рынке в Российской Федерации этот препарат представлен фирмой F. Hoffman — La Roche Ltd.

<sup>5</sup> DRCR.net — Diabetic Retinopathy Clinical Research Network — Клиническое исследование диабетической ретинопатии

зало каких-либо преимуществ. В плане безопасности применения в группе бевацизумаба наблюдалось несколько случаев системных побочных реакций (в том числе два случая инфаркта миокарда), развившихся на фоне уже существующих заболеваний. Также был зафиксирован один (на 185 инъекций) связанный с процедурой случай эндофтальмита.

S. Goyal с соавт. (2011) провели метаанализ исследований, посвященных применению бевацизумаба при ДМО [17, 18, 21, 32, 36, 38, 39]. В обзор вошли данные четырех рандомизированных контролируемых исследований, удовлетворявших определенным критериям оценки качества таких работ [5, 13, 16, 35]. В общей сложности эти исследования включили 484 глаза пациентов с ДМО. В трех из четырех исследованиях эффективность интравитреальных инъекций бевацизумаба сравнивалась с его комбинацией с триамцинолоном и с применением лазеркоагуляции в макуле или плацебо-инъекцией. В исследовании DCRC.net с лазеркоагуляцией (в качестве контроля) сравнивалось применение бевацизумаба в двух дозировках, 1,25 и 2,5 мг, соответственно. Основными критериями эффективности терапии служили изменения МКОЗ и толщины макулярной сетчатки, которые оценивались на 6-й, 12-й и, только в двух исследованиях на 24-й неделе периода наблюдения. Метаанализ показал, что по сравнению с лазеркоагуляцией применение бевацизумаба является более эффективным методом лечения ДМО. После инъекции бевацизумаба через 6 недель наблюдались статистически значимые уменьшение толщины макулярной сетчатки и прибавка остроты зрения. Однако через 12 недель существенных отличий этих параметров между основной и контрольной группами не было. Объединенный анализ результатов двух исследований с 24-недельным периодом наблюдения показал, что к этому сроку наблюдалось достоверное улучшение остроты зрения, правда, без соответствующего изменения толщины сетчатки. Кроме этого, авторы обзора пришли к выводу, что применение стероидов в дополнение к бевацизумабу не обладает существенным эффектом в плане улучшения толщины сетчатки или функциональных показателей (остроты зрения). Это необходимо учитывать, принимая во внимание известные побочные эффекты интравитреального введения триамцинолона в виде развития катаракты и глаукомы. Авторы подчеркивают необходимость проведения дополнительных многоцентровых исследований, которые позволят оценить долгосрочные результаты применения бевацизумаба.

Сравнение эффективности применения двух различных доз бевацизумаба (1,25 и 2,5 мг) провели D. S. Lam с соавт. (2009) [22]. В окончательный ана-

лиз было включено 48 пациентов (48 глаз), которым было выполнено по три инъекции с периодичностью одна инъекция в месяц. Период наблюдения составил шесть месяцев. В обеих группах на всех контрольных визитах было отмечено достоверное уменьшение средней толщины сетчатки. Наименьшая толщина сетчатки была зафиксирована через 3 месяца в группе 1,25 мг и через 4 месяца в группе 2,5 мг. В обеих группах к шестому месяцу наблюдения толщина сетчатки увеличивалась, но оставалась меньше, чем в начале исследования. При осмотре через 6 месяцев наблюдалось статистически значимое улучшение средней МКОЗ по сравнению с исходными данными. Различия в значениях МКОЗ между группами были недостоверны. Исследование также подтвердило необходимость повторных инъекций бевацизумаба, так как его эффективность к 3-й неделе перестает нарастать, а затем постепенно снижается. Исследователи провели также субанализ влияния факта предшествующего лечения на эффективность терапии бевацизумабом. Результаты интравитреальных инъекции на нелеченных глазах оказались лучше. Каких-либо глазных осложнений, а также системных сердечно-сосудистых реакций, связанных непосредственно с инъекциями бевацизумаба, не наблюдалось. Один пациент был исключен из исследования из-за развившейся у него гангрены нижней конечности, потребовавшей хирургического вмешательства. Данный случай был расценен как осложнение основного заболевания, а не как связанный с применением бевацизумаба.

J. F. Arevalo с соавт (2009) провели ретроспективное многоцентровое сравнительное исследование с длительным периодом наблюдения, составившим 24 месяца [7]. Исследование включило данные по 139 глазам, получившим 1,25 или 2,5 мг бевацизумаба интравитреально. Критериями эффективности служили толщина макулярной сетчатки и изменения МКОЗ. Повторные инъекции выполнялись, если были зафиксированы рецидив отека сетчатки по ОКТ и связанное с этим ухудшение остроты зрения. Всего за 24 месяца было выполнено 807 инъекций, в среднем 5,8 инъекции на глаз. Средний интервал между введениями составил  $12,2 \pm 10,4$  недели. Через 1 месяц после начала терапии в обеих группах наблюдалось статистически значимое улучшение МКОЗ и уменьшение параметров толщины сетчатки. В последующем эта тенденция сохранялась вплоть до конца периода наблюдения.

D. Kook с соавт. (2008) выполняли интравитреальные инъекции 1,25 мг бевацизумаба для лечения хронического диффузного клинически значимого макулярного отека [20]. Исследование включило 126 пациентов с макулярным отеком, у которых проведенное до этого лечение (лазеркоагуляция, витрэктомия,

введение триамцинолона) оказалось не эффективно. К 12-месячному сроку исследование закончили 59 пациентов (47 %). На промежуточном контрольном визите и в конце периода наблюдения отмечалось улучшение средних показателей МКОЗ и толщины сетчатки. Применение бевацизумаба не оказало существенного влияния на ишемию макулы, выявленную с помощью флюоресцентной ангиографии у 44 % пациентов. Авторы исследования пришли к заключению, что при наличии хронического диффузного ДМО, устойчивого к другим вариантам терапии повторные, интравитреальные инъекции бевацизумаба являются эффективным методом лечения.

В других исследованиях оценивалась эффективность интравитреальных введений бевацизумаба в сравнении с применением триамцинолона или фотокальной ЛКС.

L. Passola с соавт. (2008) провели рандомизированное проспективное исследование, сравнивающее результаты однократного введения в стекловидное тело 4 мг триамцинолона и 1,5 мг бевацизумаба при рефрактерном диффузном ДМО [29]. В анализ были включены данные 26 пациентов. При осмотре через 6 месяцев в обеих группах наблюдалось некоторое улучшение МКОЗ, статистически не отличающееся от исходных значений. Достоверное увеличение остроты зрения было отмечено на промежуточных визитах: на 4-й, 8-й и 12-й неделе в группе триамцинолона и только на 4 неделе в группе бевацизумаба. Толщина макулярной сетчатки при осмотре через 4, 8, 12 и 24 недели была значительно меньше в группе триамцинолона по сравнению с группой бевацизумаба. Достоверное уменьшение по сравнению с исходными данными толщины сетчатки наблюдалось через 4, 8 и 12 недель в группе триамцинолона и через 4 и 8 недель при лечении бевацизумабом. Введение триамцинолона сопровождалось подъемом ВГД, наиболее выраженным через 4 недели после введения препарата. В группе бевацизумаба значительных изменений ВГД не было.

M. Shimura с соавт. (2008) провели похожее исследование, включившее 14 пациентов с двусторонним длительно существующим ДМО [33]. В один глаз пациентов однократно вводили 4 мг триамцинолона, а в другой — 1,25 мг бевацизумаба. После инъекции триамцинолона через 1 неделю отмечалось значительное улучшение МКОЗ, которое сохранялось в течение трех месяцев после лечения. К концу наблюдения, через 24 недели, МКОЗ несколько уменьшалась, но оставалась достоверно выше по сравнению с исходной. В группе бевацизумаба через 1 неделю МКОЗ также была существенно выше, чем до вве-

дения препарата. Данный эффект сохранялся один месяц. К третьему месяцу МКОЗ регрессировала до исходного уровня и в последующие три месяца оставалась без изменений. Между группами показатели МКОЗ статистически достоверно различались в пользу триамцинолона на 12-й и 24-й неделе. Томография сетчатки у пациентов, получивших инъекцию триамцинолона, выявила существенное уменьшение толщины сетчатки через 1 неделю и 12-недельный период. К 6-му месяцу толщина макулярной сетчатки увеличилась, но оставалась ниже первоначальных значений. В группе бевацизумаба толщина сетчатки через 1 неделю после инъекции значительно уменьшилась, что наблюдалось до 4-й недели. Далее толщина постепенно нарастала и к 12-й неделе достигла исходных значений, а в последующие 12 недель оставалась на том же уровне. Показатели толщины сетчатки между группами достоверно различались в пользу триамцинолона при осмотрах через 1, 3 и 6 месяцев.

Y. Sonoda с соавт. (2011) изучали ранние изменения показателей ОКТ после интравитреального введения триамцинолона и бевацизумаба пациентам с ДМО [37]. В исследование были включены пациенты с сахарным диабетом 2-го типа: в 22 глаза было введено 4 мг триамцинолона, в 18 глаз — 1,25 мг бевацизумаба. Томография сетчатки выполнялась до лечения, через 1, 3, 6 и 24 часа, через 1 неделю и через 1 месяц после инъекции. Острота зрения проверялась за 1 неделю до лечения, через 1 неделю и через 1 месяц после инъекции. После введения триамцинолона статистически достоверное снижение толщины макулярной сетчатки было отмечено сразу и во всех временных точках, тогда как в группе бевацизумаба оно выявлялось только через 24 часа и далее после инъекции. Кроме того, скорость уменьшения толщины сетчатки была достоверно выше в группе триамцинолона при измерениях через 1 и 3 часа. Острота зрения, измеренная через 1 месяц, значительно увеличилась в обеих группах. Особенно заметная разница в показателях в пользу применения бевацизумаба была отмечена через 1 неделю после лечения.

В прошлом году были опубликованы промежуточные результаты британского проспективного рандомизированного исследования BOLT<sup>6</sup> [24]. Пациенты с клинически значимым ДМО, по поводу которого ранее они уже получили минимум один сеанс лазерного лечения, были разделены на группу интравитреальных инъекций бевацизумаба 1,25 мг (42 человека) и группу лазеркоагуляции (38 человек). Инъекции бевацизумаба выполнялись в начале исследования, через 6 и через 12 недель после первого введения препарата и далее с частотой одна инъекция в 6 недель, если суще-

<sup>6</sup>BOLT — Bevacizumab Or Laser Therapy — [Исследование] бевацизумаба или лазерной терапии [при диабетическом макулярном отеке].

ствовала необходимость, что определялось по данным ОКТ. Таким образом, за первые 12 месяцев исследования пациенты из группы бевацизумаба могли получить от трех до девяти инъекций. Лазеркоагуляция сетчатки выполнялась один раз в 4 месяца. Результаты первого года показали, что главный критерий эффективности, МКОЗ, в группе бевацизумаба улучшилась в среднем на 5,6 буквы и стала ниже на 4,6 буквы в группе лазеркоагуляции. Прибавка на 15 букв наблюдалась у 11,9 %, на 10 букв — у 31,0 % пациентов из группы бевацизумаба. Эти показатели были заметно меньше в группе пациентов, которым применялось лазерное лечение (5,3 % и 7,9 % соответственно). Среднее уменьшение толщины макулярной сетчатки при использовании бевацизумаба составило 130 микрон, в группе лазеркоагуляции — 68 микрон ( $P = 0,06$ ).

Е. J. Chung с соавт. (2008) изучали влияние ишемии сетчатки на результаты интравитреального введения бевацизумаба при ДМО [10]. Это ретроспективное исследование включило 59 глаз 53 пациентов, которые в соответствии с результатами предварительно проведенной флюоресцентной ангиографии были разделены на группу пациентов с признаками макулярной ишемии и группу пациентов без ишемии макулы. Измерения МКОЗ и толщины фовеальной сетчатки проводились до лечения, через 1 и через 3 месяца после введения бевацизумаба. В группе пациентов с ишемией макулы к 3-му месяцу отмечалось ухудшение МКОЗ (с 20/63 до 20/80), в то же время она повысилась у пациентов без признаков ишемии сетчатки в макуле (с 20/100 до 20/80). Потеря более чем одной строки по таблице ETDRS при ишемии макулы наблюдалась почти в 2,5 раза чаще, чем при ее отсутствии (50 % и 21 % соответственно,  $P = 0,031$ ). В 22 % случаев с ишемией острота зрения ухудшилась на три строки и более, без ишемии макулы — только в 5 % случаев. Толщина сетчатки в группе без ишемии макулы и через 1 и через 3 месяца была достоверно ниже исходной. В группе с ишемией толщина сетчатки к первому месяцу снижалась, но затем вновь увеличивалась и статистически не отличалась от базовых показателей. Исследователи пришли к заключению, что ишемия макулы в краткие сроки наблюдения оказывает негативный эффект на анатомические и функциональные результаты интравитреального введения бевацизумаба при ДМО. Авторы подчеркивают, что для более точной прогностической оценки влияния ишемии макулы на исходы применения бевацизума-

ба при ДМО нужны более длительные исследования, которые включали бы большее число наблюдений и адекватный контроль лечения.

Эти результаты не нашли подтверждения в работе М. Bonini-Filho с соавт. (2009), которые оценили влияние интравитреальных инъекций бевацизумаба у пациентов с ДМО при наличии тяжелой степени капиллярной окклюзии [8]. В исследование вошли 10 пациентов, которым в стекловидное тело было введено 1,5 мг бевацизумаба. Осмотры проводились на 8-й, 16-й и 24-й неделе после первой инъекции. Если по результатам ОКТ выявлялось увеличение отека, бевацизумаб вводился повторно. Итоговый осмотр выполнялся на 54-й неделе от начала лечения. За период наблюдения было отмечено статистически достоверное повышение МКОЗ. Уменьшение толщины и объема макулярной сетчатки было значимым на 24-й и 54-й неделях исследования. По сравнению с исходными данными существенных изменений в ангиографической картине не выявлялось.

*Ранибизумаб* («Луцентис») <sup>7</sup> является рекомбинантным гуманизированным антигенсвязывающим фрагментом антитела, блокирующим все изоформы VEGF-A. Молекула ранибизумаба (молекулярная масса 48 кДа) заметно меньше молекулы бевацизумаба. До недавних пор основным показанием для его применения была неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации. После проведенных в США соответствующих исследований FDA <sup>8</sup> разрешила применять ранибизумаб для лечения макулярного отека при окклюзии вен сетчатки.

В последнее время возрос интерес к использованию ранибизумаба в терапии диабетических поражений глазного дна. Проведение рандомизированных контролируемых исследований и полученные в них результаты позволили в конце 2010 года ЕМЕА <sup>9</sup> одобрить новое для ранибизумаба показание — «диабетический макулярный отек». В феврале 2011 года новое показание для ранибизумаба зарегистрировано и в Российской Федерации <sup>10</sup>. Теперь в странах Европы и в Российской Федерации он может официально применяться при нарушении зрения вследствие диабетического макулярного отека.

Одним из первых сообщений об использовании ранибизумаба при клинически значимом ДМО была работа D. W. Chun с соавт. (2006) [9]. Препарат вводился 10 пациентам в двух различных дозах: пять

<sup>7</sup> На рынке в Российской Федерации этот препарат представлен фирмой Novartis Ophthalmics.

<sup>8</sup> FDA — Food and Drug Administration — Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств.

<sup>9</sup> ЕМЕА — European Medicines Agency — Европейское агентство по экспертизе медицинских препаратов.

<sup>10</sup> Решение о внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 31-3-400-730 от 28 февраля 2011 года

пациентов получили инъекции 0,3 мг ранибизумаба, другие пять пациентов — 0,5 мг ранибизумаба. Всего каждому пациенту было выполнено по три ежемесячных инъекции. При осмотре через 3 месяца МКОЗ повысилась в обеих группах: у 40 % пациентов МКОЗ увеличилась на 15 букв, у 50 % — на 10 букв. Минимум на одну букву МКОЗ улучшилась в 80 % случаев. К шестому месяцу наблюдения средняя острота зрения снизилась, но осталась выше исходного уровня. Среднее уменьшение толщины сетчатки к третьему месяцу исследования составило 45,3 и 197,8 микрона в группе 0,3 мг и 0,5 мг ранибизумаба, соответственно. Эта тенденция сохранялась в последующие три месяца. Применение более высокой дозы препарата вызывало больший эффект в отношении изменения толщины сетчатки. Системных побочных эффектов терапии ранибизумабом не наблюдалось. У пяти пациентов развилась умеренная воспалительная реакция со стороны переднего отрезка глаза, благополучно купированная с помощью противовоспалительных препаратов.

Открытое исследование эффективности ранибизумаба при диабетическом отеке макулы READ<sup>11</sup>-1 провели Q. D. Nguен с соавт. (2006) [28]. Исследование включило 10 пациентов с хроническим ДМО, которым выполнялись инъекции 0,5 мг ранибизумаба. Эффективность лечения оценивалась через 7 месяцев после его начала. Среднее улучшение МКОЗ составило 12,3 буквы, средняя толщина сетчатки уменьшилась почти на 50 % (с 503 до 257 микрон).

В проведенном затем многоцентровом проспективном рандомизированном клиническом исследовании II фазы READ-2 эффективность применения ранибизумаба при ДМО сравнивалась с лазеркоагуляцией в макуле и с комбинацией этих методов [26, 27]. В исследование были включены 126 пациентов (по 42 человека в каждой группе). Первая группа получала инъекции 0,5 мг ранибизумаба в стекловидное тело в начале исследования и затем через 1, 3 и 5 месяцев. Пациентам второй группы выполнялась лазеркоагуляция (фокальная или по типу «решетки») в начале исследования и повторно, если была необходимость, через 3 месяца. Пациенты третьей группы получали интравитреальные инъекции 0,5 мг ранибизумаба и лазеркоагуляцию в начале и через 3 месяца после начала исследования. Начиная с 6-месячного срока пациенты из любой группы могли получать инъекции ранибизумаба, если имелись показания для их повторного применения. Через шесть месяцев наибольшая прибавка остроты зрения и уменьшение толщины сетчатки в макуле наблюда-

лись после монотерапии ранибизумабом, наименьшие изменения этих параметров были отмечены в группе лазеркоагуляции. Подобное распределение изменений МКОЗ имело место и через 24 месяца с начала исследования. Увеличение остроты зрения на 3 строки и более через два года наблюдалось у 24 %, 18 % и 26 % пациентов из групп 1, 2 и 3 соответственно. Наименьшая толщина сетчатки к 24-му месяцу была у пациентов из группы комбинированной терапии, наибольшая — в группе ранибизумаба.

В конце 2010 г. были опубликованы результаты одного из основных исследований, посвященных изучению эффективности применения ранибизумаба у пациентов со снижением зрения из-за ДМО. В рандомизированном контролируемом двойном маскированном многоцентровом исследовании II фазы RESOLVE<sup>12</sup> пациенты (151 человек) были разделены на три группы: первой группе (51 человек) выполнялись инъекции 0,3 мг ранибизумаба, второй (51 человек) — 0,5 мг ранибизумаба, третьей (49 человек) — плацебо-инъекции [23]. Терапия включала три ежемесячные инъекции, после чего, в зависимости от наблюдаемого эффекта, лечение могло быть приостановлено или продолжено, в том числе допускалась возможность выполнения лазеркоагуляции сетчатки. После первого месяца доза препарата могла быть удвоена, если ОКТ не выявляла достаточного уменьшения толщины сетчатки. Среднее количество инъекций, выполненных за 12-месячный период, составило  $10,2 \pm 2,5$  для ранибизумаба и  $8,9 \pm 3,5$  для плацебо-инъекции. Чаше к увеличению дозировки прибегали в группе плацебо (91,8 %), чем при использовании ранибизумаба (68,6 %). Лазеркоагуляция чаще выполнялась пациентам, получавшим плацебо-инъекцию, чем при лечении ранибизумабом (34,7 % и 4,9 % соответственно). В плане эффективности применение ранибизумаба имело существенные преимущества. По сравнению с исходными данными в группе ранибизумаба средняя МКОЗ к 12-му месяцу улучшилась на  $10,3 \pm 9,1$  буквы, в контрольной группе она уменьшилась на  $1,4 \pm 14,2$  буквы ( $p < 0,0001$ ). Положительная динамика остроты зрения в группе лечения была взаимосвязана с уменьшением средней толщины сетчатки — за 12 месяцев наблюдения она уменьшилась на 194,2 микрона (в контрольной группе уменьшение составило 48,4 микрона,  $p < 0,0001$ ). Увеличение МКОЗ на две или три строки в три раза чаще наблюдалось в группе ранибизумаба: прибавка 10 и более букв была отмечена в 60,8 %

<sup>11</sup> READ — Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes — [Исследование] ранибизумаба при отеке макулы при диабете.

<sup>12</sup> RESOLVE — Ranibizumab in Diabetic Macular Edema with Center Involvement — [Исследование] ранибизумаба при диабетическом макулярном отеке с вовлечением центра [макулы]

случаев (18,4 % в группе контроля), прибавка 15 и более букв — 32,4 % случаев (10,2 % в группе контроля). Ухудшение остроты зрения существенно реже было зафиксировано в группе лечения (потеря 10 и более букв отмечалась в 4,9 % и 24,5 %, потеря 15 и более букв — 2,9 % и 20,4 % в группе лечения и группе контроля соответственно). Таким образом, исследование показало, что за 12-месячный период применение ранибизумаба при снижении зрения на фоне ДМО позволяет добиться стойкого улучшения анатомических и функциональных показателей. В отношении безопасности побочные эффекты в группах встречались примерно с одинаковой частотой. Серьезные офтальмологические осложнения (витреальное кровоизлияние, окклюзия артерии сетчатки, эндофтальмит, отслойка сетчатки) наблюдались в 3,9 % случаев в группе ранибизумаба и в 2,0 % случаев в контрольной группе. Неофтальмологические серьезные побочные эффекты в группе ранибизумаба и контроля составили 13,7 % и 16,3 % соответственно. У одного пациента на фоне применения ранибизумаба развился инфаркт миокарда, что было расценено как осложнение, которое могло быть связано с исследуемым препаратом. В обеих группах были выявлены случаи артериальной гипертензии, артериальных тромбоэмболических процессов, имеющие возможную связь с системным подавлением VEGF. Их частота при терапии ранибизумабом равнялась 13,7 %, при использовании плацебо-инъекции — 12,2 %.

Необходимо отметить, что в исследовании RESOLVE не проводилось сравнения терапии ранибизумабом с лазерной коагуляцией, являющейся «золотым стандартом» лечения ДМО. Эта задача была поставлена в исследовании III фазы RESTORE<sup>13</sup>. В отличие от исследования READ-2, которое было открытым, исследование RESTORE помимо группы ранибизумаба, лазерного лечения и их комбинации включало группу плацебо-инъекции. Всего в исследование было включено 345 пациентов с ДМО. Так же как и в READ-2 изолированное применение лазеркоагуляции практически не улучшало остроты зрения — средняя МКОЗ за 12 месяцев наблюдения была выше исходной на 0,8 буквы. Монотерапия ранибизумабом и комбинированное лечение по сравнению с изолированным применением лазеркоагуляции показали улучшение МКОЗ соответственно на 6,1 и 5,9 буквы ( $p < 0,0001$ ). Прибавка МКОЗ на 10 и более букв отмечалась в группе ранибизумаба у 37 %

пациентов, в группе комбинированного варианта лечения — у 43 % пациентов, в группе лазерного лечения этот показатель составил 16 %. Профиль безопасности ранибизумаба соответствовал данным, полученным в других крупных исследованиях. Повышение ВГД было выявлено менее чем в 1 % случаев. Эпизоды подъема артериального давления наблюдались в 5,0–8,2 % случаев, артериальные тромбоэмболические осложнения — в 2,7–3,5 % случаев во всех группах лечения.

Результаты исследований RESOLVE и RESTORE, проведенных в исследовательских центрах европейских стран, подкрепляют данные, полученные в независимом исследовании в рамках проекта DRCR.net в США [12].

В это многоцентровое исследование было включено 854 глаза 691 пациента, которые были разделены на четыре группы, в зависимости от проводимой терапии. Группа лазеркоагуляции и плацебо-инъекции (в качестве контрольной группы), группа ранибизумаба 0,5 мг с немедленной лазеркоагуляцией, выполненной через 3–10 дней после инъекции, группа ранибизумаба 0,5 мг с отсроченной минимум на 24 недели лазеркоагуляцией и группа триамцинолона 4 мг с последующей лазеркоагуляцией. Инъекции ранибизумаба выполнялись ежемесячно, но если наблюдалась положительная динамика остроты зрения и данных ОКТ, очередное введение препарата могло быть пропущено. За первый год исследования количество инъекций в среднем составило 8 в группе срочной лазеркоагуляции и 9 при отсрочке ЛКС (при 13 возможных). Триамцинолон вводился каждые 16 недель. За первый год в среднем было выполнено 3 инъекции (при четырех возможных).

Через один год исследования критерии эффективности терапии — острота зрения 84 буквы по таблице ETDRS (соответствует остроте зрения 20/20) и толщина макулярной сетчатки не более 250 микрон — наблюдались в 32 % случаев в группе лазеркоагуляции, в 64 % случаев при применении ранибизумаба с немедленной ЛКС, в 52 % случаев при отсроченной ЛКС и в 56 % случаев при использовании триамцинолона. В группах ранибизумаба МКОЗ улучшилась на 9 букв, в группе триамцинолона на 4, а в группе лазеркоагуляции на 3 буквы ( $p < 0,001$ ). Прибавка 15 букв и более отмечалась в два раза чаще после применения ранибизумаба с ЛКС, чем после изолированной ЛКС (30 % и 28 % и 15 %, соответственно). Потеря 10 букв при лечении ранибизумабом — 4 % и 3 %, при ЛКС — 13 %.

<sup>13</sup>RESTORE — Ranibizumab in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema — [Исследование] ранибизумаба у пациентов с нарушением зрения вследствие диабетического макулярного отека

Во второй год наблюдения количество инъекций сократилось до 4–5. Через два года наблюдения улучшение остроты зрения на 10 букв отмечалось у 50 % пациентов, получивших инъекции ранибизумаба с немедленной ЛКС, у 47 % при отсроченной ЛКС по сравнению с 28 % пациентов контрольной группы. У такой же доли пациентов уменьшилась толщина сетчатки (так же в RESTORE и READ-2). Подъем ВГД отмечался в 11 % случаев в группах ранибизумаба, в 7 % случаев в контрольной группе и в 50 % случаев при применении триамцинолона. В группе триамцинолона также чаще требовалась хирургия катаракты, чем в остальных трех группах (59 % и 14 % соответственно). Это исследование планируется продолжить еще на год.

В ближайшем будущем ожидаются сообщения о ходе идентичных по дизайну исследований RISE и RIDE<sup>14</sup>, которые проводятся в США. Оба исследования являются многоцентровыми рандомизированными двойными маскированными плацебо-контролируемыми исследованиями III фазы.

Можно ожидать, что спектр анти-VEGF препаратов для лечения ДМО в дальнейшем будет расширяться. В настоящее время исследуется эффективность таких препаратов, как VEGF Trap-Eye — «ловушки» для VEGF-A, связывающей все его изоформы (Regeneron Inc., США и Bayer HealthCare, Германия), и бевасириб, блокирующего синтез VEGF через инактивацию матричной РНК (OPKO Health, Inc., США).

Таким образом, применение анти-VEGF терапии при диабетическом макулярном отеке является патогенетически оправданным, а его эффективность подтверждается достаточно большим количеством исследований, проведенных по стандартам GCP<sup>15</sup>. Наибольший эффект от применения ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста наблюдается при их сочетании с лазерной коагуляцией сетчатки. Ранибизумаб является в настоящее время единственным из применяемых анти-VEGF препаратов имеющим зарегистрированное показание «диабетический макулярный отек».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов Ю. С., Шадричев Ф. Е. Диабетологические центры — новый этап в создании специализированной помощи больным с диабетической ретинопатией // Клиническая офтальмология. — 2001. — № 4. — С. 148–153.
2. Астахов Ю. С., Шадричев Ф. Е., Красавина М. И., Григорьева Н. Н. Современные подходы к лечению диабетического макулярного отека // Офтальмологические ведомости. — 2009. — Т. 2, № 4. — С. 59–69.
3. Астахов Ю. С., Шадричев Ф. Е., Лисочкина А. Б. Лазеркоагуляция сетчатки при лечении диабетической ретинопатии // Клиническая офтальмология. — 2000. — Т. 1, № 1. — С. 15–18.
4. Шадричев Ф. Е. Протокол офтальмологического ведения больных сахарным диабетом / Офтальмологические ведомости. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 54–61.
5. Ahmadi H., Ramezani A., Shoeibi N. et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. — 2008. — Vol. 246, N 4. — P. 483–489.
6. Anti-VEGF improves vision in diabetic macular edema patients, phase 3 study shows — 2010. — URL: <http://www.osnsupersite.com/view.aspx?rid=65258> (дата обращения 20.02.2011).
7. Arevalo J. F., Sanchez J. G., Wu L. et al. Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months // Ophthalmology. — 2009. — Vol. 116, N 8. — P. 1488–1497.
8. Bonini-Filho M., Costa R. A., Calucci D. et al. Intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema associated with severe capillary loss: one-year results of a pilot study // Am J Ophthalmol. — 2009. — Vol. 147, N 6. — P. 1022–1030.
9. Chun D. W., Heier J. S., Topping T. M. et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema // Ophthalmology. — 2006. — Vol. 113, N 10. — P. 1706–1712.
10. Chung E. J., Roh M. I., Kwon O. W., Koh H. J. Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema // Retina. — 2008. — Vol. 28, N 7. — P. 957–963.
11. Cunningham E. T. Jr., Adamis A. P., Altaweel M. et al. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema // Ophthalmology. — 2005. — Vol. 112, N 10. — P. 1747–1757.
12. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman M. J., Aiello L. P., Beck R. W. et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema // Ophthalmology. — 2010. — Vol. 117, N 6. — P. 1064–1077.

<sup>14</sup> RISE, RIDE — Ranibizumab Injection in Subjects with Clinically Significant Macular Edema with Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus — [Исследование] инъекции ранибизумаба у пациентов с клинически значимым макулярным отеком с вовлечением центра вследствие сахарного диабета.

<sup>15</sup> GCP — Good Clinical Practice — Надлежащая клиническая практика — международный этический и научный стандарт планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта (в Российской Федерации национальный стандарт «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005 утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 235-ст от 27 сентября 2005 года).

13. *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott I. U., Edwards A. R., Beck R. W. et al.* A phase II randomized clinical trial of bevacizumab for diabetic macular edema // *Ophthalmology*. — 2007. — Vol. 114, N 10. — P. 1860–1867.
14. *Drolet D. W., Nelson J., Tucker C. E. et al.* Pharmacokinetics and safety of an anti-vascular endothelial growth factor aptamer (NX1838) following injection into the vitreous humor of rhesus monkeys // *Pharm. Res.* — 2000. — Vol. 17, N 12. — P. 1503–1510.
15. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1 // *Arch Ophthalmol.* — 1985. — Vol. 103, N 12. — P. 1796–1806.
16. *Faghihi H., Roohipour R., Mohammadi S. F. et al.* Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema // *Eur J Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 18, N 6. — P. 941–948.
17. *Fang X., Sakaguchi H., Gomi F. et al.* Efficacy and safety of one intravitreal injection of bevacizumab in diabetic macular oedema // *Acta Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 86, N 7. — P. 800–805.
18. *Goyal S., LaValley M., Subramanian M. L.* Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* — 2011. — Vol. 249, N 1. — P. 15–27.
19. *Haritoglou C., Kook D., Neubauer A. et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema // *Retina*. — 2006. — Vol. 26, N 9. — P. 999–1005.
20. *Kook D., Wolf A., Kreutzer T. et al.* Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema // *Retina*. — 2008. — Vol. 28, N 8. — P. 1053–1060.
21. *Kumar A., Sinha S.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of diffuse diabetic macular edema in an Indian population // *Indian J Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 55, N 6. — P. 451–455.
22. *Lam D. S., Lai T. Y., Lee V. Y. et al.* Efficacy of 1.25 mg versus 2.5 mg intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six-month results of a randomized controlled trial // *Retina*. — 2009. — Vol. 29, N 3. — P. 292–299.
23. *Massin P., Bandello F., Garweg J. G. 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. — Vol. 33, N 11. — P. 2399–2405.
24. *Michaelides M., Kaines A., Hamilton R. D. et al.* A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: Report 2 // *Ophthalmology*. — 2010. — Vol. 117, N 6. — P. 1078–1086.
25. *Ng E. W., Shima D. T., Calias P. et al.* Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease // *Nat Rev Drug Discov.* — 2006. — Vol. 5, N 2. — P. 123–132.
26. *Nguyen Q. D., Shah S. M., Heier J. S. et al.* READ-2 Study Group. Primary endpoint (6 months) results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study // *Ophthalmology*. — 2009. — Vol. 116, N 11. — P. 2175–2181.
27. *Nguyen Q. D., Shah S. M., Khwaja A. A. et al.* READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study // *Ophthalmology*. — 2010. — Vol. 117, N 11. — P. 2146–2151.
28. *Nguyen Q. D., Tatlipinar S., Shah S. M. et al.* Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema // *Am J Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 142, N 6. — P. 961–969.
29. *Paccola L., Costa R. A., Folgosa M. S. et al.* Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study) // *Br J Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 92, N 1. — P. 76–80.
30. *Querques G., Bux A. V., Fusco A. R. et al.* Pegaptanib sodium versus pegaptanib sodium combined with macular laser photocoagulation or laser alone for diabetic macular edema // *J Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 2009, Article ID 672178. — 6 p.
31. *Querques G., Bux A. V., Martinelli D. et al.* Intravitreal pegaptanib sodium (Macugen) for diabetic macular oedema // *Acta Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 87, N 6. — P. 623–630.
32. *Roh M. I., Byeon S. H., Kwon O. W.* Repeated intravitreal injection of bevacizumab for clinically significant diabetic macular edema // *Retina*. — 2008. — Vol. 28, N 9. — P. 1314–1318.
33. *Shimura M., Nakazawa T., Yasuda K. et al.* Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetate on persistent diffuse diabetic macular edema // *Am J Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 145, N 5. — P. 854–861.
34. *Shukla D., Namperumalsamy P., Goldbaum M., Cunningham E. T. Jr.* Pegaptanib sodium for ocular vascular disease // *Indian J Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 55, N 6. — P. 427–430.
35. *Soheilian M., Ramezani A., Obudi A. et al.* Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema // *Ophthalmology*. — 2009. — Vol. 116, N 6. — P. 1142–1150.
36. *Soliman W., Vinten M., Sander B. et al.* Optical coherence tomography and vessel diameter changes after intravitreal bevacizumab in diabetic macular oedema // *Acta Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 86, N 4. — P. 365–371.
37. *Sonoda Y., Arimura N., Shimura M., Sakamoto T.* Early change of central macular thickness after intravitreal triamcinolone or bevacizumab in diabetic macular edema or retinal vein occlusion // *Retina*. — 2011. — Vol. 31, N 2. — P. 290–297.
38. *Velez-Montoya R., Fromow-Guerra J., Burgos O. et al.* The effect of unilateral intravitreal bevacizumab (avastin), in the treatment of diffuse bilateral diabetic macular edema: a pilot study // *Retina*. — 2009. — Vol. 29, N 1. — P. 20–26.
39. *Yanyali A., Ayutoglu B., Horozoglu F., Nohutcu A. F.* Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes // *Am J Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 144, N 1. — P. 124–126.

**THE ANTI-VEGF THERAPY USE IN DIABETIC MACULAR EDEMA TREATMENT**

*Shadrichev F. E., Shkliarov E. B., Grigorieva N. N.*

✧ **Summary.** Vision loss in patients suffering from diabetes mellitus is often related to the development of macular edema. A “gold” standard of diabetic macular edema treatment still is retinal photocoagulation that, as a rule, allows to stabilize, but not to increase visual acuity. At that, retinal photocoagulation is characterized by serious adverse events. In the pathogenesis of

macular edema, the vascular endothelial growth factor — VEGF — plays one of the key roles. At the present day, the preparations with anti-VEGF activity are widely used in treatment of neovascular age-related macular degeneration. Their efficacy is actively studied in other diseases which are accompanied by increased VEGF expression. In this review, study results are cited dealing with anti-VEGF diabetic macular edema therapy.

✧ **Key words:** diabetic macular edema; retinal photocoagulation; VEGF; pegaptanib; bevacizumab; ranibizumab.

*Сведения об авторах:*

**Шадричев Федор Евгеньевич** — к. м. н., заведующий, офтальмологическое отделение, Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10 Д. E-mail: shadrichev\_dr@mail.ru.

**Шкляров Евгений Борисович** — к. м. н., врач, офтальмологическое отделение, Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10 Д. E-mail: eyelong77@mail.ru.

**Григорьева Нюргуйана Николаевна** — к. м. н., врач, офтальмологическое отделение, Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10 Д. E-mail: grinur@mail.ru.

**Shadrichev Fedor Evgenievich** — MD, candidate of medical sciences, head of ophthalmology department, St. Petersburg territorial diabetology center, 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: shadrichev\_dr@mail.ru.

**Shkliarov Evgeny Borisovich** — MD, candidate of medical sciences, ophthalmologist, St. Petersburg territorial diabetology center, 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: eyelong77@mail.ru.

**Grigorieva Niurguyana Nikolaevna** — MD, candidate of medical sciences, ophthalmologist, St. Petersburg territorial diabetology center, 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: grinur@mail.ru.