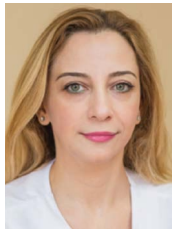
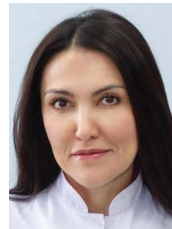


Оценка показателей флоуметрии у пациентов с влажной формой ВМД при антиангиогенной терапии

Н.Ю. Юсеф^{1,2}Э.Э. Казарян¹Д.М. Сафонова¹Н.Ю. Школяренко^{1,2}Ф.Б. Дудиева¹Т.В. Шарнина¹

¹ ФГБНУ Научно-исследовательский институт глазных болезней
ул. Россолимо, 11а, б, 119021, Москва, Российская Федерация

² Научно-практический Центр восстановления зрения
ул. Лобачевского, 108, Москва, 119361, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2019;16(4):546–551

Цель: изучить влияние интравитреального введения препарата афлиберцепт (Eylea; «Regeneron» США) на показатели ОГК и ВГД у пациентов с влажной формой ВМД. В настоящее время неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация (влажная форма ВМД) является одной из ведущих причин необратимой потери зрения и слепоты среди населения в возрасте от 50 лет. **Пациенты и методы.** Были обследованы 35 пациентов (35 глаз) с влажной формой возрастной макулодистрофии, из них 10 мужчин и 25 женщин. Средний возраст пациентов составил 72 ± 6 лет. Критериями включения пациентов в данное исследование были следующие: установленный диагноз неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации и уровень офтальмотонуса до введения препарата не более принятой верхней границы среднестатистической нормы — 21 мм рт. ст. Всем пациентам проводили флоуметрию с определением объема внутриглазного кровотока и измерение ВГД. Пациенты получали однократное интравитреальное введение препарата афлиберцепт 2 мг по стандартному методу в условиях операционной. У всех пациентов определяли ВГД и ОГК до однократного интравитреального введения афлиберцепта а также на 4-й день и через 1 месяц после инъекции. **Результаты.** Статистически достоверных отличий уровня ВГД до и после введения препарата у пациентов выявлено не было. Определялась тенденция к уменьшению уровня ОГК через 1 месяц после инъекции, однако достоверного снижения ни в ранние (на 4-й день), ни в относительно отдаленные (через 1 месяц) сроки после интравитреального введения препарата выявлено не было. Отсутствие статистически значимых изменений уровня внутриглазного давления и объемного глазного кровотока дополнительно подтверждает сведения о безопасности интравитреального введения афлиберцепта пациентам с влажной формой возрастной макулодистрофии.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, флоуметрия, афлиберцепт, внутриглазное давление

Для цитирования: Юсеф Н.Ю., Казарян Э.Э., Сафонова Д.М., Школяренко Н.Ю., Дудиева Ф.Б., Шарнина Т.В. Оценка показателей флоуметрии у пациентов с влажной формой ВМД при антиангиогенной терапии. *Офтальмология*. 2019;16(4):546–551. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-4-546-551>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Evaluation of Flowmetry Indicators in Patients with a Wet AMD Form during Antiangiogenic Therapy

N.Yu. Yousef^{1,2}, E.E. Hazaryan¹, D.M. Safonova¹, N.Yu. Shkolyarenko^{1,2}, F.B. Dudieva¹, T.V. Sharnina¹

¹ Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

² Scientific and Practical Vision Restoration Center
Lobachevsky str., 108, Moscow, 119361, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2019;16(4):546-551

Purpose: to assess the effect of aflibercept (Eylea; "Regeneron", USA) intravitreal injections on ocular blood flow and intraocular pressure parameters in patients with neovascular form of age-related macular degeneration (wet AMD). Currently, neovascular age-related macular degeneration (wet AMD) is one of the leading causes of irreversible vision loss and blindness among populations over the age of 50. **Material and methods.** The study included 35 patients (35 eyes), 10 men and 25 women. Mean patients' age was 72 ± 6 years. The inclusion criteria were the established diagnosis of a neovascular form of age-related macular degeneration and the level of ophthalmotonus not more than the accepted upper limit of the average norm — IOP 21 mm hg prior to drug administration of the drug. All patients underwent flowmetry with ocular blood flow (OBF) volume determination and intraocular pressure (IOP) measurement. The patients received a singular intravitreal aflibercept injection (2 ml). OBF and IOP were measured at baseline before the injection and the on day 4 and 1 month after the injection. **Results.** There was no statistically significant difference between the IOP level before and after the injection. We revealed a tendency towards OBF decrease in 1 month after the injection, but overall values and the decrease both 4 days and 1 month after the intravitreal injection did not prove to be statistically significant. The absence of statistically significant changes of intraocular pressure level and volumetric ocular blood flow additionally confirms information about the safety of intravitreal administration of aflibercept to patients with a wet form of age-related macular degeneration.

Keywords: aflibercept, VEGF inhibitor, ocular blood flow, flowmetry

For citation: Yousef N.Yu., Hazaryan E.E., Safonova D.M., Shkolyarenko N.Yu., Dudieva F.B. Sharnina T.V. Evaluation of Flowmetry Indicators in Patients with a Wet AMD Form during Antiangiogenic Therapy. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(4):546-551. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-4-546-551>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация (влажная форма ВМД) является одной из ведущих причин необратимой потери зрения и слепоты среди населения в возрасте от 50 лет [1]. Это хроническое заболевание, характеризующееся патологической неоваскуляризацией хориоидеи. Просачивание крови и жидкости из неоваскуляризированной хориоидеи может приводить к утолщению центральной зоны сетчатки, а также отеку и кровоизлияниям в сетчатку/субретинальное пространство, что, в свою очередь, ведет к снижению остроты зрения. В России заболеваемость ВМД составляет 15 человек на 1000 населения, причем в 60 % случаев поражаются оба глаза, что ведет к первичной инвалидности у 11 % лиц трудоспособного возраста и у 28 % пожилых пациентов. Это заболевание также сказывается на качестве жизни пациентов, поскольку провоцирует снижение остроты зрения, яркости и контрастности цветов, искажение линий [2, 3].

Препарат афлиберцепт представляет собой рекомбинантный гибридный белок, состоящий из нескольких частей: фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF-1 (VEGFR-1), VEGF-2 (VEGFR-2) и фрагмента антитела IgG1 [4]. Он действует по принципу «белка-ловушки» (так называемый «VEGF Trap-eye»), который имеет возможность связываться с высокой аф-

финностью не только со всеми изоформами сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A), но и с плацентарным фактором роста (PlGF) [5]. Благодаря этому препарат ингибирует связывание и активацию родственных рецепторов VEGF. VEGF-A и PlGF являются ангиогенными факторами VEGF, которые обладают выраженным митогенным и хемотаксическим действием в отношении клеток эндотелия, а также повышают проницаемость сосудов. Избыточная активация VEGF-A может приводить к возникновению неоваскуляризации и повышению проницаемости сосудов. Помимо проявления синергизма с VEGF-A, плацентарный фактор PlGF также стимулирует лейкоцитарную инфильтрацию и сосудистое воспаление [6].

Известно, что повышение активности VEGF может приводить к развитию и ухудшению патологических состояний. Изначально идея ингибирования ангиогенеза возникла в онкологии после публикации теории J. Folkman о зависимости опухолевого роста от ангиогенеза [7] и исследований Н. Dvorak и N. Ferrara о выработке опухолями факторов VEGF для формирования и поддержания новообразованного сосудистого русла [8]. К началу XXI века более полусотни разнообразных антиангиогенных препаратов перешли на стадию клинических испытаний. Первым анти-VEGF препаратом, официально одобренным Управлением контроля качества продуктов

и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для применения в онкологии, стал бевацизумаб (Avastin™/Авастин, Genentech/Roshe) [9]. В офтальмологии первым антиангиогенным препаратом стал пегаптаниб (Macugen®/Макуген, Eyetech Pharmaceuticals/Pfiser), одобренный для лечения субретинальной неоваскуляризации при экссудативной форме возрастной макулярной дегенерации (ВМД) [10].

С 2012 года в клинической практике также стал доступен препарат зив-афлиберцепт (Zaltrap®/Залтрап, Sanofi/Regeneron Pharmaceuticals). Изначально афлиберцепт был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам ЕМА и американским агентством FDA для лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком [11]. А с 2016 года афлиберцепт зарегистрирован в России под торговым названием Эйлеа® (Bayer, Regeneron Pharmaceuticals, Inc) для интравитреальных введений при офтальмологической патологии. Препарат разрешен к применению в офтальмологии по следующим медицинским показаниям: неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации («влажная» форма ВМД), снижение остроты зрения, вызванное макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки (ЦВС или ее ветвей), снижение остроты зрения, вызванное диабетическим макулярным отеком (ДМО), снижение остроты зрения, вызванное миопической хориоидальной неоваскуляризацией (миопической ХНВ) [12].

Для исследования безопасности и эффективности препарата Эйлеа® при влажной форме ВМД было проведено два крупных мультицентровых рандомизированных двойных слепых исследования с активным контролем — VIEW1 и VIEW2. В рамках этих исследований 2412 пациентов были рандомизированы в несколько разных групп для сравнения различных дозировок и режимов назначения препарата. Кроме того, было проведено сравнение его эффективности с ранибизумабом, являющимся в настоящее время одним из самых популярных офтальмологических антиангиогенных препаратов.

Достигнутые результаты подтвердили безопасность и эффективность препарата Эйлеа®, поскольку вскоре после начала лечения во всех группах с разными режимами и дозировками было отмечено уменьшение толщины макулярной зоны и размера области неоваскуляризации. Достигнутое уменьшение сохранялось вплоть до конца периода наблюдения при условии проведения повторных инъекций при наличии показаний и при необходимости [13].

Схожее подтверждение безопасности и эффективности препарата было получено в ходе клинического исследования фазы IV ALTAIR, проводившегося в Японии у пациентов с диагнозом «влажной» формы возрастной макулярной дегенерации. Были использованы два различных режима дозирования с увеличением интервалов между введениями препарата (Т&Е) [14].

В рамках сравнительного исследования ранибизумаба и афлиберцепта была доказана равнозначная эффективность препаратов [15]. В мультицентровом исследовании авторы получили более выраженное улучшение остроты зрения в группе с введением афлиберцепта по сравнению с группой, в которой вводили ранибизумаб. Предположительно этот эффект можно отнести к разнице между режимами назначений [16]. В настоящее время продолжают проводиться исследования эффективности афлиберцепта и различных режимов его использования [17].

Целью нашего исследования являлось изучение влияния интравитреального введения препарата афлиберцепт (Eylea; «Regeneron» США) на показатели объемного глазного кровотока (ОГК) и внутриглазного давления у пациентов с влажной формой ВМД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 35 пациентов (35 глаз) с влажной формой возрастной макулодистрофии, среди которых мужчины составили 29 % (10 пациентов), а женщины — 71 % (25 пациентов). Возраст колебался от 57 до 79 лет, средний возраст составил 72 ± 6 лет.

Критерии включения пациентов в данное исследование были следующие: установленный диагноз неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации, уровень офтальмотонуса до введения препарата не более принятой верхней границы среднестатистической нормы — 21 мм рт. ст.

Критериями исключения являлись ранее проведенное лечение ВМД, наличие сахарного диабета, глаукомы, воспалительных заболеваний переднего и заднего отрезка глаза.

Наличие хориоидальной неоваскуляризации подтверждали с помощью флуоресцентной ангиографии (Topcon TRC-NW8F) и оптической когерентной томографии (Cirrus, Zeiss, Германия).

У всех пациентов оценивали индивидуальную норму внутриглазного давления (толерантное ВГД — тВГД), а также параметры внутриглазного кровотока с помощью флоуметрии. Определение величины объемного глазного кровотока (ОГК) проводили с помощью анализатора глазного кровотока Dicon® Diagnostics Paradigm Blood Flow Analyzed (Medical Industries Inc., USA), который представляет собой пневмотонограф с подачей непрерывной струи воздуха в контактный роговичный датчик с подвижной чувствительной мембраной, способной улавливать естественные пульсовые колебания внутриглазного давления в фазы систолы и диастолы. Разница указанных величин позволяет рассчитать величину пульсового объемного глазного кровотока в мкл/с. Измеряли также длину переднезадней оси (ПЗО) глаза с помощью ультразвукового А-сканирования с использованием ультразвукового биометра Opticon. Расчет толерантного ВГД (верхней границы диапазона индивидуальной нормы) производился на основе полученных

показателей глазного кровотока и величины переднезадней оси глаза по формуле:

$$\max \text{ИНВГД} = \text{ВГД} \times \text{ОГК} / \text{нОГК},$$

где ВГД — внутриглазное давление (мм рт. ст.),

ОГК — объемный глазной кровоток (мкл/с),

нОГК — норма объемного глазного кровотока (мкл/с).

Норматив ОГК для каждого глаза устанавливается с учетом конкретной величины ПЗО по номограмме, представляющей собой кривую отрицательной корреляции между показателями ОГК и длиной переднезадней оси глаза.

После определения вышеперечисленных параметров пациенты получали однократное интравитреальное введение препарата афлиберцепт 2 мг по стандартному методу в условиях операционной.

У всех пациентов определяли ВГД и ОГК до однократного интравитреального введения афлиберцепта а также на 4-й день и через 1 месяц после инъекции.

Статистический анализ проводили по программе Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистически достоверных отличий уровня ВГД до и после введения препарата у пациентов выявлено не было.

Согласно данным, приведенным в таблице, выявлялась тенденция к уменьшению уровня ОГК через 1 месяц после инъекции, однако достоверного снижения ни в ранние (на 4 день), ни в относительно отдаленные (через 1 месяц) сроки после интравитреального введения препарата определено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее уже проводились попытки оценить влияние антиангиогенных средств на параметры глазного кровотока на примере бевацизумаба и ранибизумаба [18]. Так, например, в рамках исследования безопасности применения бевацизумаба и оценки его влияния на гемодинамику, проведенного Rechtman, на примере 38 пациентов было доказано отсутствие статистически значимого изменения амплитуды волн глазного пульса после интравитреального введения бевацизумаба [19]. В исследованиях Vonnin, посвященных бевацизумабу и ранибизумабу, с помощью ультразвука оценивали скорость глазного кровотока в центральной артерии сетчатки, глазных и задних ресничных артериях. Было отмечено снижение скорости кровото-

ка после интравитреального введения антиангиогенных препаратов, что, по мнению авторов, свидетельствовало о возможной способности препарата провоцировать гипоперфузию всего глаза и трактовалось авторами как его временный побочный эффект в отношении регионально-сосудистого русла [20, 21]. Краткосрочное снижение средних показателей глазного перфузионного давления без выраженного долгосрочного влияния на глазной кровотоки также подтвердили в своей работе Lee и соавт. [16]. В исследовании, проведенном Shanin, у пациентов после интравитреального введения бевацизумаба отмечалось статистически достоверное снижение пиковой систолической и конечной диастолической скорости в центральной артерии сетчатки [22]. В статье Sacu и соавт. при исследовании эффектов ранибизумаба был сделан акцент на величине диаметра сосудов сетчатки и скорости глазного кровотока. Авторы отмечают выраженную вазоконстрикцию вен и артерий сетчатки, а также статистически достоверное снижение скорости кровотока, не коррелирующее с изменениями остроты зрения. Все зарегистрированные изменения наблюдались только в глазах с интравитреальным введением ранибизумаба, без изменений кровотока в парном глазу [23].

Целью нашего исследования являлась оценка влияния приобретающего популярность в последние годы, но менее исследованного препарата группы ингибиторов VEGF афлиберцепта на объем глазного кровотока. В целом, зарегистрированное уменьшение уровня ОГК после интравитреальной инъекции афлиберцепта соответствует описанной в работах других авторов тенденции, отмечаемой после введения других препаратов этой фармакологической группы [24]. Однако в нашем случае объективная оценка результатов как в ранние сроки после инъекции (4 день), так и в относительно отдаленные (1 месяц) не выявила статистической достоверности вышеуказанной разницы значений.

Ранее проводившиеся исследования уровня ВГД после интравитреального введения антиангиогенных препаратов преимущественно концентрировались на транзитном подъеме ВГД непосредственно после инъекции. В рамках текущего исследования нас интересовала возможность более стойкого повышения ВГД, сохраняющегося в течение дней или недель после инъекции. Статистически достоверного стойкого подъема ВГД у пациентов с влажной формой ВМД после введения афлиберцепта нами зарегистрировано не было.

Таблица. Значения объемного глазного кровотока и ВГД до и после интравитреального введения афлиберцепта

Table. Values of volumetric ocular blood flow, IOP before and after intravitreal administration of aflibercept

Показатель Parameters	Срок наблюдения / Observation period		
	До инъекции / Before injection медиана [квартили] / median [quartiles]	После инъекции / After injection	
		на 4-й день / after 4 days медиана [квартили] / median [quartiles]	через 1 месяц / after 1 month медиана [квартили] / median [quartiles]
ВГД мм рт. ст. / IOP mm Hg	15,6 [13,2; 15,9]	15,3 [12,6; 17,1]	16,8 [14,1; 19,2]
ОГК мкл/с / Volumetric ocular blood flow μ l / sec	15,9 [12,0; 19,5]	15,7 [12,0; 19,1]	12,5 [10,9; 20,0]

ВЫВОДЫ

Отсутствие статистически значимых изменений уровня внутриглазного давления и объемного глазного кровотока дополнительно подтверждает сведения о безопасности интравитреального введения афлиберцепта пациентам с влажной формой возрастной макулодегенерации.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Юсеф Н.Ю. — концепция и дизайн исследования;
 Казарян Э.Э. — сбор и обработка материала, написание текста; подготовка иллюстраций;
 Сафонова Д.М. — сбор и обработка материала;
 Дудиева Ф.Б. — сбор и обработка материала;
 Шарнина Т.В. — сбор и обработка материала;
 Школяренко Н.Ю. — статистическая обработка.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO/World Health Organization. Age Related Macular Degeneration: Priority eye diseases. [Last accessed on 2011 Feb 6]. Available from: <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index8.html>
2. Будзинская М.В. Возрастная макулярная дегенерация. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(6):56–61. [Budzinskaya M.V. Century. Age-related macular degeneration. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2014;130(6):56–61 (In Russ.)]
3. Нероев В.В. Российское наблюдательное эпидемиологическое неинтервенционное исследование пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2011;4(2):4–9. [Neroev V.V. Russian observational epidemiological non-interventional study of patients with a wet form of age-related macular degeneration. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftal'mologicheskij zhurnal*. 2011;4(2):4–9 (In Russ.)]
4. Garcia-Layana A., Figueroa M.S., Araiz J. Treatment of Exudative Age-related Macular Degeneration: Focus on Aflibercept. *Drugs Aging*. 2015;32:797–807. DOI: 10.1007/s40266-015-0300-y
5. Heier J.S., Brown D.M., Chong V., et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119:2537–2548. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006
6. Holz F.G., Tadayoni R., Beatty S. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy of wet age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99:220–226. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305327
7. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *Journal of the National Cancer Institute*. 1990;82(1):4–6.
8. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrine reviews*. 2004;25(4):581–611. DOI: 10.1210/er.2003-0027
9. Gunther J.B., Altaweel M.M. Bevacizumab (Avastin) for the Treatment of Ocular Disease. *Survey of Ophthalmology*. 2009;54(3):372–400. DOI: 10.1016/j.survophthal.2009.02.004
10. Ng E.W., Shima D.T., Calias P. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(2):123–132. DOI: 10.1038/nrd1955
11. André T., Chibaudel B. Aflibercept (Zaltrap[®]) approved in metastatic colorectal cancer. *Bulletin du cancer*. 2013;100(10):1023–1025. DOI: 10.1684/bdc.2013.1807
12. Singh S.R., Dogra A., Steward M., Das T., Chhablani J. Intravitreal ziv-aflibercept: Clinical Effects and Economic Impact. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6:561–568. DOI: 10.22608/APO.2017263
13. Schmidt-Erfurth U., Kaiser P.K., Korobelnik J.F. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193–201. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.08.011
14. Ohnaka M., Nagai Y., Sho K., Miki K., Kimura M., Chihara T. A modified treat-and-extend regimen of aflibercept for treatment-naive patients with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Apr;255(4):657–664. DOI: 10.1007/s00417-016-3507-7
15. Lotery A., Griner R., Ferreira A., Milnes F., Dugel P. Real-world visual acuity outcomes between ranibizumab and aflibercept in treatment of neovascular AMD in a large US data set. *Eye (Lond)*. 2017 Dec;31(12):1697–1706. DOI: 10.1038/eye.2017.143
16. Lee J.W., Park H., Choi J.H. Short-term changes of intraocular pressure and ocular perfusion pressure after intravitreal injection of bevacizumab or ranibizumab. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:69. DOI: 10.1186/s12886-016-0255-8
17. Lee A.Y., Lee C.S., Egan C.A., Bailey C., Johnston R.L., Natha S., Hamilton R., Khan R., Al-Husainy S., Brand C., Akerele T., Mckibbin M., Downey L., Tufail A. UK AMD/DR EMR REPORT IX: comparative effectiveness of predominantly as needed (PRN) ranibizumab versus continuous aflibercept in UK clinical practice. *Br J Ophthalmol*. 2017 Dec;101(12):1683–1688. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309818
18. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Охотимская Т.Д., Фадеева В.А., Рамазанова К.А. Влияние антиангиогенной терапии на глазной кровоток и микроциркуляцию при диабетическом макулярном отеке. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(4):3–10. [Neroev V.V., Kiseleva T.N., Okhotsimskaya T.D., Fadeeva V.A., Ramazanova K.A. The effect of antiangiogenic therapy on ocular blood flow and microcirculation in diabetic macular edema. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2018;134(4):3–10 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma20181340413
19. Rechtman E., Stalmans I., Glovinsky J., Breusegem C., Moisseiev J., Van Calster J., Harris A. The effect of intravitreal bevacizumab (Avastin) on ocular pulse amplitude in neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:37–44.
20. Bonnin P., Pournaras J.A., Lazrak Z. Ultrasound assessment of short-term ocular vascular effects of intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) in neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(6):641–645. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01526.x
21. Bonnin P., Pournaras J.A., Makowiecka K., et al. Ultrasound assessment of ocular vascular effects of repeated intravitreal injections of ranibizumab for wet age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(5):e382–e387. DOI: 10.1111/aos.12356
22. Shahin M., Gad M.A., Hamza W. Impact of intravitreal triamcinolone acetonide versus intravitreal bevacizumab on retrobulbar hemodynamic in patients with diabetic macular edema. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33:49–53. DOI: 10.3109/15569527.2013.796478
23. Sacu S., Pemp B., Weigert G. Response of retinal vessels and retrobulbar hemodynamics to intravitreal anti-VEGF treatment in eyes with branch retinal vein occlusion. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2011;52(6):3046–3050. DOI: 10.1167/iovs.10-5842
24. Rechtman E., Stalmans I., Glovinsky J. The effect of intravitreal bevacizumab (Avastin) on ocular pulse amplitude in neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:37–44. DOI: 10.2147/OPHT.S15810

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ Научно-исследовательский институт глазных болезней
 Научно-практический Центр восстановления зрения
 Юсеф Наим Юсеф
 доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по инновационной деятельности, руководитель отдела современных методов лечения в офтальмологии,
 руководитель Научно-практического Центра восстановления зрения
 ул. Россолимо, 11а, б, 119021, Москва, Российская Федерация
 ул. Лобачевского, 108, Москва, 119361, Российская Федерация

ФГБНУ Научно-исследовательский институт глазных болезней
 Казарян Элина Эдуардовна
 доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
 ул. Россолимо, 11а, б, 119021, Москва, Российская Федерация

ФГБНУ Научно-исследовательский институт глазных болезней
 Сафонова Дарья Михайловна
 кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
 ул. Россолимо, 11а, б, 119021, Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
 Scientific and Practical Vision Restoration Center
 Yousef Naim Yu.
 MD, professor, Deputy Director for Innovation, Head of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department
 Head of the Scientific and Practical Center for the Recovery of Vision
 Rossolimo str., 11A, B, 119021, Moscow, Russian Federation
 Lobachevsky str., 108, Moscow, 119361, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
 Kazaryan Elina E.
 MD, Senior Research Officer of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department
 Rossolimo str., 11A, B, 119021, Moscow, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
 Safonova Daria M.
 PhD, Research Officer of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department
 Rossolimo str., 11A, B, 119021, Moscow, Russian Federation

Н.Ю. Юсеф, Э.Э. Казарян, Д.М. Сафонова, Н.Ю. Школяренко, Ф.Б. Дудиева, Т.В. Шарнина

ФГБНУ Научно-исследовательский институт глазных болезней
Научно-практический Центр восстановления зрения
Школярченко Наталья Юрьевна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
сотрудник Научно-практического Центра восстановления зрения
ул. Россолимо, 11а, б, 119021, Москва, Российская Федерация
ул. Лобачевского, 108, Москва, 119361, Российская Федерация

ФГБНУ Научно-исследовательский институт глазных болезней
Дудиева Фатима Батырбековна
младший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, 119021, Москва, Российская Федерация

ФГБНУ Научно-исследовательский институт глазных болезней
Шарнина Татьяна Васильевна
младший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, 119021, Москва, Российская Федерация

Research Institute of Eye Diseases
Scientific and Practical Vision Restoration Center
Shkolyarenko Natalia Yu.
PhD, Senior Research Officer of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department
Ophthalmologist
Rossolimo str., 11A, B, 119021, Moscow, Russian Federation
Lobachevsky str., 108, Moscow, 119361, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Dudieva Fatima B.
Research Assistant of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department
Rossolimo str., 11A, B, 119021, Moscow, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Sharnina Tatiana V.
Research Assistant of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department
Rossolimo str., 11A, B, 119021, Moscow, Russian Federation