

Применение ингибиторов ангиогенеза у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией



В.Ю. Евграфов



Г.Р. Кудашева

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(2):405–412

Диабетическая ретинопатия (ДР) продолжает занимать лидирующие позиции в структуре заболеваний сетчатки, приводящих к стойкому и значительному снижению зрительных функций. В основе нарушений лежит микроангиопатия сосудов сетчатки, ведущая к ишемии ткани и избыточной выработке эндотелиальных факторов роста сосудов. Основным методом лечения при данной патологии считается панретинальная лазерокоагуляция. Однако лазерокоагуляцию не всегда можно выполнить в полном объеме, что существенно ограничивает ее эффективность (в случаях осложненной катаракты и гемофтальма). Кроме того, данный вид лечения может сопровождаться целым рядом серьезных осложнений, таких как макулярный отек, рецидивирующие кровоизлияния, возникновение или усиление фиброза, атрофические изменения в сетчатке, что приводит к снижению остроты зрения и контрастной чувствительности, сужению поля зрения. За последние 10 лет в клиническую практику внедрены ингибиторы ангиогенеза, которые показали свою эффективность при лечении состояний, сопровождающихся патологическим ангиогенезом. Ввиду отсутствия систематизированных наблюдений по оценке действия данных препаратов необходимо исследовать их эффективность и безопасность у пациентов с пролиферативной ДР, разработать правильный алгоритм применения. Целью данного обзора является оценка влияния ингибиторов ангиогенеза на активную неоваскуляризацию у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. Представлен обзор литературы на основе международных клинических рекомендаций, рандомизированных исследований с варьирующим уровнем доказательности, а также статей и публикаций коллективов авторов.

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия, макулярный отек, гемофтальм, панретинальная лазерокоагуляция сетчатки, ингибиторы ангиогенеза

Для цитирования: Евграфов В.Ю., Кудашева Г.Р. Применение ингибиторов ангиогенеза у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. *Офтальмология*. 2022;19(2):405–412. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-405-412>

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

Конфликт интересов отсутствует



The Use of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy

V.Yu. Evgrafov, G.R. Kudasheva

Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovitianov str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(2):405–412

Diabetic retinopathy (DR) have been taking a leading position among retinal disorders, causing a persistent and significant decrease in visual functions. The base of the disease is a retinal vascular microangiopathy, which induces a tissue ischemia and excessive production of vascular endothelial growth factors. The main method of treatment for this pathology is a laser photocoagulation. However, it is not always possible to perform appropriate laser photocoagulation, by that limiting its efficacy (cases of hard cataract and hemophthalmos). In addition, this type of treatment might have a number of serious complications, such as macular oedema, recurrent vitreous hemorrhages, the occurrence of fibrosis, atrophic changes in the retina, which leads to a decline in visual acuity and contrast sensitivity, worsening the visual field. Over the past 10 years, vascular endothelial growth factor inhibitors have been introduced into clinical practice, and showed their benefits in the treatment of disorders leading to a pathological angiogenesis. But due to the limited number of systematic observations, assessing the impact of these drugs, is necessary to investigate their efficacy and safety in patients with proliferative DR, in order to develop indications for their use. The purpose of the review is evaluation of the effect of vascular endothelial growth factor inhibitors on active neovascularization in patients with proliferative diabetic retinopathy. There is a literature of international clinical guidelines, randomized clinical trials with a varying level of evidence, articles and publications by groups of authors in the article.

Keywords: proliferative diabetic retinopathy, macular oedema, hemophthalmos, laser photocoagulation of the retina, vascular endothelial growth factor inhibitors

For citation: Evgrafov V.Yu., Kudasheva G.R. The Use of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(2):405–412. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-405-412>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

В основе патогенеза пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) лежит микроангиопатия сосудов, которая развивается на фоне гипергликемии. По мере прогрессирования заболевания нарастает капиллярная окклюзия, что приводит к гипоксии и ишемии сетчатки. Появление обширных зон капиллярной окклюзии вызывает формирование интратретиальных микрососудистых аномалий (ИРМА) вследствие ремоделирования стенки сосуда и сброса крови в венозную систему с вторичными нарушениями калибра венозных сосудов, такими как четкообразная деформация и дилатация [1, 2]. Нарастание ишемии сетчатки вызывает усиление выработки вазопротрофирующих факторов и неоваскуляризацию. Индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1) запускает экспрессию генов, кодирующих синтез фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторов (VEGFR1 и VEGFR2). VEGF избирательно стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, их предшественников и моноцитов, увеличивает сосудистую проницаемость, способствует вазодилатации через усиление продукции NO [3, 4].

ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Целью лечения пациентов с ПДР является устранение ишемии и нормализация концентрации факторов роста сосудов в глазу у пациентов с ДР. Данная цель может быть реализована с помощью введения ингибиторов

ангиогенеза [5] или путем проведения лазерной коагуляции ишемических зон сетчатки.

Панретиальная лазеркоагуляция (ПЛК) является общепринятым стандартом лечения пролиферативной диабетической ретинопатии [1]. По данным ВОЗ, только раннее лазерное лечение позволяет сохранить зрение, предупредить прогрессирование ДР, обеспечивая долгосрочную стабилизацию процесса в 80 % случаев [6, 7]. Использование лазеркоагуляции сетчатки для лечения ПДР после ее внедрения в 1959 году широко применяется в офтальмологической практике [8]. Впоследствии были проведены два крупных проспективных многоцентровых рандомизированных исследования: Исследование диабетической ретинопатии (Diabetes Retinopathy Study, DRS) и ETRDS, разработаны показания по лазерному лечению ДР высокого риска:

- неоваскуляризация диска зрительного нерва любой степени, ассоциированная с кровоизлиянием в стекловидное тело;
- неоваскуляризация диска зрительного нерва от умеренной до тяжелой степени (от 1/4 до 1/3 диска);
- неоваскуляризация сетчатки (1/2 площади диска) с кровоизлиянием в стекловидное тело [8].

В настоящее время считается, что всем пациентам с пролиферативной ДР следует проводить панретиальную лазеркоагуляцию, вне зависимости от выявления у них признаков пролиферации высокого риска. Исследование диабетической ретинопатии (DRS)

В.Ю. Евграфов, Г.Р. Кудашева

показало снижение частоты значительной потери зрения при выполнении ПЛК > 50 % [9]. При условии достижения регресса в течение первых 3 месяцев после лечения результат имеет тенденцию быть стабильным [10]. ПЛК вызывает деструкцию зон ишемии в сетчатке, тем самым увеличивая оксигенацию ткани [11].

Полная ПЛК, как следует из исследований DRS и ETDRS, включала 1200 или более ожогов диаметром 500 мкм при использовании аргонового зеленого или сине-зеленого лазера и расстояния между коагулятами в виде половины ширины коагулята [12]. К побочным эффектам ПЛК относят ухудшение сумеречного зрения (никталопия), нарушения цветового зрения и контрастной чувствительности, сужение периферического поля зрения и в редких случаях — мириаза. У некоторых пациентов может развиваться временное снижение остроты зрения до 1 или 2 строчек после лечения. К другим временным эффектам относят нарушения аккомодации, снижение чувствительности роговицы и появление фотопсий или усиление отека макулы. Снижение прозрачности оптических сред, например при катаракте и гемофтальме, может затруднять полноценное выполнение процедуры. Данные осложнения привели к поиску новых решений для устранения активной неоваскуляризации (НВ) при ПДР [10, 13–15].

ИНГИБИТОРЫ АНГИОГЕНЕЗА

Единственным зарегистрированным в Российской Федерации показанием для применения ингибиторов ангиогенеза при ДР является диабетический макулярный отек (ДМО) [5, 16, 17], развитие неоваскуляризации не является показанием для эндовитреального введения данных препаратов. В то же время многочисленные неконтролируемые исследования показывают, что ингибиторы ангиогенеза могут быть эффективны в лечении ПДР. Интравитреальное введение анти-VEGF-препаратов может временно уменьшить активность новообразованных сосудов и при длительном применении вызвать стойкий регресс ПДР. Препараты из группы анти-VEGF могут ускорить разрешение кровоизлияния в стекловидное тело и, как сообщается, вызывать обратное развитие неоваскуляризации переднего отрезка глаза [18]. Доказана также польза данных препаратов в качестве дополнения к витрэктомии при не разрешающемся гемофтальме и диабетической тракционной отслойке сетчатки ввиду уменьшения риска послеоперационных кровотечений. Все препараты из группы анти-VEGF продемонстрировали многообещающие результаты в отношении регрессии неоваскуляризации, но есть ограничения, связанные с их короткой продолжительностью действия и необходимостью многократных введений. В многочисленных исследованиях бевацизумаба показано, что среднее время до рецидива неоваскуляризации после инъекции анти-VEGF колеблется от 1 недели до 3 месяцев [19–21]. Отсутствие рецидива неоваскуляризации через 6 мес. применения ингибиторов

ангиогенеза является стандартным критерием эффективности лечения для данных препаратов [22].

В 2019 году DRCR.net разработан алгоритм лечения препаратами из группы анти-VEGF (ранибизумаб) для пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. В его основу заложены данные протокола S. Критериями неэффективного лечения ингибиторами ангиогенеза были: персистенция НВ после 18 месяцев от начала лечения с выполнением хотя бы 5 инъекций в течение 6 месяцев. Лечение считалось безуспешным при усилении НВ после 4 последовательных инъекций. Методы обследования пациентов включали расширенную офтальмоскопию, гониоскопию, фотографирование глазного дна, флюоресцентную ангиографию, ультразвуковое исследование (В-сканирование) глазного яблока. Рекомендовано начинать лечение с 6 загрузочных инъекций с интервалом 1 месяц. Исключением являются случаи полного разрешения НВ после 4–5 инъекций препарата. Продолжать лечение следует до стабилизации процесса (ее критерием считается отсутствие отрицательной динамики во время последних 2 инъекций). Показанием для возобновления терапии с анти-VEGF-препаратом является ухудшение/возобновление НВ. По результатам метаанализа, проведенного DRCR.net, количество инъекций уменьшилось на втором году лечения. Средний показатель количества инъекций на первом году составил 7, тогда как на втором — 3 [22].

БЕВАЦИЗУМАБ

Бевацизумаб (Авастин) — полноразмерное гуманизованное моноклональное антитело, которое связывается и ингибирует все изоформы VEGF. Бевацизумаб разработан для длительного сохранения в системном кровотоке. Область Fc-фрагмента бевацизумаба связывается с FcRn-рецепторами, которые экспрессируются на клетках эндотелия сосудов. Таким образом, молекула защищена от протеолитических ферментов [23]. На основе фармакокинетического анализа препарата у 491 пациента, которые получали 1–20 мг/кг бевацизумаба еженедельно каждые 2 или 3 недели, предполагаемый период полувыведения бевацизумаба из сыворотки крови составлял примерно 20 дней, в пределах от 11 до 50 дней. При использовании препарата не по показаниям (off-label) стандартная доза составляет 1,25 мг в 0,05 мл. Период полувыведения бевацизумаба после одной инъекции, установленный на основании исследований образцов стекловидного тела человека, варьировал от 3 до 6,7 дней [23, 24]. Концентрацию бевацизумаба в системном кровотоке после интравитреального введения измеряли у пациентов с ДМО, при этом также зарегистрировано значительное снижение системных уровней VEGF-факторов в плазме к концу 4-й недели после однократной инъекции бевацизумаба [25, 26].

Эндовитреальное введение бевацизумаба off-label широко используют для лечения влажной формы ВМД и при ДМО [5, 16]. В связи с тем что бевацизумаб

не одобрен для лечения глазных заболеваний, есть основания для полноценных сравнительных исследований эффективности и безопасности препарата.

РАНИБИЗУМАБ

Ранибизумаб (Луцентис) является рекомбинантным гуманизированным Fab-фрагментом моноклонального антитела, предназначенным для внутриглазного применения, который связывается и инактивирует все изоформы VEGF-A. Обоснование анти-VEGF-терапии с данным препаратом базируется на наблюдениях высоких уровней VEGF-A в сетчатке и стекловидном теле глаз с ПДР [25, 27]. Ранибизумаб был одобрен ЕМА в Европе для лечения нарушений зрения вследствие ДМО в 2011 году. Затем это соглашение было пересмотрено в 2014 году. Утвержденная доза в Европе составляет 0,5 мг на инъекцию по сравнению с 0,3 мг в США. Препарат одобрен для ежемесячных инъекций, продолжительность лечения — до достижения максимальной остроты зрения и/или отсутствия активности заболевания. Во всех этих рандомизированных клинических исследованиях, а также в метаанализе [28] 1500 пациентов, получавших ранибизумаб, профиль безопасности препарата был превосходным, без увеличения сердечно-сосудистых осложнений в аспекте сравнения с плацебо-лечением. Применение ранибизумаба как в дозе 0,3, так и 0,5 мг ежемесячно не сопровождалось ростом системных и местных осложнений при сроке наблюдения до 3 лет [29]. В протоколе I пациенты в плацебо-группе демонстрировали более высокую частоту системных осложнений, чем пациенты, получавшие ранибизумаб [30]. В исследовании RESTORE не обнаружено достоверных различий в количестве тромбоэмболических осложнений или других системных событиях между группами лечения ранибизумабом и лазером. Но нужно отметить, что пациенты, имевшие в анамнезе инсульт или транзиторные ишемические атаки, были исключены из этого исследования.

Крупное сравнительное исследование DRCR.net ПЛК с интравитреальным введением (ИВВ) ранибизумаба у пациентов с ПДР показало, что в отдаленном периоде наблюдения сроком до 5 лет результаты в обеих группах были положительными и сопоставимыми. Значительное снижение зрения или серьезные осложнения наблюдались редко как при ПЛК, так и при ИВВ ранибизумаба. Однако в группе ранибизумаба реже наблюдались случаи снижения зрения из-за диабетического макулярного отека и уменьшения поля зрения. Факторы, специфичные для отдельного пациента, как, например, стоимость лечения и склонность соблюдать рекомендованную частоту посещений офтальмолога, следует учитывать при выборе метода лечения для каждого индивидуально. Приведенные данные свидетельствуют в пользу обоих видов лечения пациентов с ПДР [31].

АФЛИБЕРЦЕПТ

Афлиберцепт представляет собой рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов вне-

клеточных доменов человеческих рецепторов VEGF 1 и 2, которые соединены с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина IgG1. Афлиберцепт связывается с циркулирующими VEGF и действует как «ловушка» для VEGF. Тем самым он ингибирует активность сосудистого эндотелиального фактора роста подтипов VEGF-A и VEGF-B, а также плацентарный фактор роста (PGF), подавляя рост новых кровеносных сосудов в хориокапиллярах [16]. Под торговым названием «эйлеа» препарат применяют в виде интравитреальной инъекции 2 мг (0,05 мл) для лечения глазных заболеваний [32]. В 2014 году к показаниям по применению эйлеа добавили диабетический макулярный отек. [5, 16, 33]. В мае 2019 года FDA расширило показания для афлиберцепта, включив диабетическую ретинопатию всех стадий [34]. Таким образом, в настоящее время показаниями для ИВВ эйлеа являются влажная форма возрастной макулярной дегенерации, макулярный отек как осложнение окклюзий вен сетчатки, диабетический макулярный отек и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИ-VEGF-ПРЕПАРАТОВ

Недостатками анти-VEGF-препаратов являются их кратковременный эффект, риск развития тракционной отслойки сетчатки и эндофтальмита в послеоперационном периоде.

Эндофтальмит

Инфекционный эндофтальмит остается одним из самых серьезных осложнений интравитреальных инъекций. В многоцентровых клинических испытаниях при терапии с анти-VEGF-препаратами частота развития эндофтальмита составляет 0,05–1,20 % [35, 36]. Установлено, что частота эндофтальмита одинакова для разных препаратов из группы анти-VEGF [37] и при различных системах доставки [38]. Недавние исследования показали, что эндофтальмит, вызванный стрептококковой флорой, регистрируется значительно чаще после интравитреального введения, чем после эндовитреальных операций. Учитывая тот факт, что данный вид флоры встречается в 41 % образцов слюны взрослых пациентов, причиной развития этого осложнения считается загрязнение инъекционного поля воздушно-капельным путем.

Наиболее важным фактором снижения риска эндофтальмита является внимательное отношение к правилам асептики и антисептики. Несоблюдение общепризнанных стандартов проведения процедуры и условий хранения препарата считается основной причиной инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. Очаги хронического воспаления, острую инфекцию, в том числе блефарит, следует лечить до инъекции анти-VEGF-препаратов. Кроме того, такие аномалии век, как эктропион, также относят к факторам риска данного осложнения. Использование 5 % повидон-йода для обработки век и инстилляции в конъюнктивальную

полость являются общепринятой универсальной практикой и обязательно рекомендуются для профилактики эндофтальмита. Доказано, что применяемые в существующей практике антибактериальные препараты влияют лишь на количество микроорганизмов, но не определяют профилактику эндофтальмита в послеоперационном периоде. Во время инъекции рекомендуется избегать контакта иглы с крышками флаконов и ресницами. Использование стерильной салфетки для покрытия лица пациента не является обязательным, но перчатки должны быть стерильными.

Исследования подчеркивают эффективность маски для лица и отказ от разговоров хирурга во время инъекции в снижении бактериального загрязнения воздушно-капельным путем [39, 40]. Использование послеоперационных антибиотиков является спорным.

Тракционная отслойка сетчатки

У пациентов с тяжелым течением ПДР ИВВ может спровоцировать сокращение фиброзно измененной ткани стекловидного тела и вызвать тракционную отслойку сетчатки с кровоизлиянием в стекловидное тело [41, 42]. Другие предполагаемые механизмы включают резкие колебания внутриглазного давления (ВГД) и деформацию глазного яблока во время интравитреальной инъекции, приводящие к витреоретинальной тракции [43, 44]. В некоторых исследованиях факторами риска развития тракционной отслойки сетчатки при введении бевацизумаба являлись более длительный интервал времени между инъекцией и витрэктомией у пациентов с неконтролируемым диабетом, кровоизлиянием в стекловидное тело, ПДР, резистентной к ПЛК [45]. В ретроспективном многоцентровом интервенционном сравнительном исследовании ряда случаев ИВВ при ПДР к факторам риска для тракционной отслойки сетчатки после инъекций также отнесены время от постановки диагноза СД более 15 лет, интервал от ИВВ до витрэктомии более 13 дней, а также применение более высокой дозы ингибитора ангиогенеза [46].

Повышение ВГД

Острый подъем внутриглазного давления после интравитреальной инъекции может длиться максимум несколько часов [47, 48]. Пациенты с глаукомой имеют более высокий риск повышения ВГД по сравнению со здоровыми лицами. Повышение ВГД после интравитреальной инъекции можно объяснить несколькими механизмами. Основной причиной является временное увеличение объема стекловидного тела после инъекции, вызывающее подъем ВГД. Несколько теорий связывают подъем ВГД с развитием трабекулита и нарушением оттока внутриглазной жидкости вследствие блокады УПК крупными белковыми молекулами препарата (бевацизумаб, афлиберцепт) [49, 50].

Кровоизлияние в стекловидное тело

Было несколько сообщений о внутриглазном кровотечении после интравитреального применения препа-

ратов из группы анти-VEGF. В 10 % случаев зарегистрированы субконъюнктивальные кровоизлияния, причем с более высокой частотой у пациентов, которые получали аспирин [51]. Не было зарегистрировано случаев новых внутриглазных кровотечений у пациентов, находившихся на лечении антикоагулянтами [52, 53]. Учитывая повышенный риск тромбоэмболических осложнений после прерывания антикоагулянтной терапии, прекращение приема данных препаратов перед интравитреальными инъекциями не рекомендовано [53].

Увеличение фовеальной аваскулярной зоны

В отдельных случаях сообщалось о развитии макулярной ишемии после ИВВ [54, 55].

Другие местные побочные эффекты

К другим побочным эффектам относят увеит, особенно при применении более высоких доз ингибиторов ангиогенеза. Зарегистрированная частота данного осложнения составляет 0,09–1,90 % [51].

Вредное воздействие на микроглиальные клетки сетчатки

Несмотря на то что VEGF-факторы участвуют в патологическом ангиогенезе, эндогенный VEGF очень важен для поддержания нейронов сетчатки, клеток Мюллера и фоторецепторов зрелой сетчатки [56–59]. Этот факт требует разумного использования длительной терапии ингибиторами ангиогенеза, поскольку они могут оказывать губительное воздействие на эти клетки.

Системные побочные эффекты

Анти-VEGF-препараты широко используются в протоколах лечения многих онкологических заболеваний. В некоторых исследованиях были зарегистрированы неблагоприятные эффекты в виде тромбоэмболических осложнений, инфаркта миокарда, инсульта, гипертонии, желудочно-кишечных перфораций и заболеваний почек, связанных с системным применением анти-VEGF-препаратов [60]. Зарегистрированы случаи увеличения экстраокулярных геморрагических осложнений, в том числе экхимоз, желудочно-кишечные кровотечения, гематома, вагинальные кровоизлияния и субдуральные гематомы [60]. ИВВ бевацизумаба по сравнению с ранибизумабом связаны с повышенным риском экстраокулярных кровотечений [61]. В ретроспективном исследовании 1173 пациентов, получавших ИВВ бевацизумаб, сообщалось об остром повышении артериального давления (0,59 %), цереброваскулярных нарушениях (0,5 %), случаях инфаркта миокарда (0,4 %), аневризме подвздошной артерии (0,17 %) и о пяти случаях смерти.

Различные результаты были представлены в недавнем метаанализе, сравнивающим интравитреальные инъекции бевацизумаба и ранибизумаба. Анализ базы данных Medicare указывает, что при введении бевацизумаба смертность выше на 11 %, а риск геморрагического инсульта на 57 % по сравнению с ранибизумабом. Риск развития инфаркта миокарда и ишемического

инсульта оказался одинаковым. Установлено, что доля пациентов с серьезными системными инфекционными осложнениями и желудочно-кишечными расстройствами при введении бевацизумаба больше, чем при применении ранибизумаба (ОР 1,3; 95 % ДИ 1,0–1,7). Артериальные тромбоэмболические осложнения были схожими в обеих группах [61]. В исследовании Британского королевского общества офтальмологов установлено, что оба препарата имеют одинаковый профиль безопасности [62].

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИ-VEGF ПРИ ПДР

Исследования показали, что ИВВ анти-VEGF-препаратов может вызвать регрессию неоваскуляризации, возникшую как осложнение ПДР. Несмотря на короткую продолжительность действия по сравнению с ПЛК, даже временный эффект может оказаться полезным в ряде случаев, например у пациентов с непрозрачными оптическими средами, препятствующими проведению ПЛК, при рубцовой радужки, приводящем к закрытию угла передней камеры, или при подготовке к трансиллиарной витрэктомии. Среднее время, необходимое для достижения регресса неоваскуляризации сетчатки, составляет 6 недель.

В настоящее время рекомендовано применение данной группы препаратов в следующих случаях:

1. До витрэктомии (не более 1 недели) — из-за значительного риска послеоперационных кровоизлияний в стекловидное тело [63–65].
2. Неоваскуляризация переднего сегмента глаза, преимущественно у пациентов с открытым углом передней

камеры, до возникновения блокады ее структур фиброваскулярной мембраной [18, 66–69].

3. При сочетании ДМО с ПДР [70, 71].

Важно отметить, что в Российской Федерации использование анти-VEGF-препаратов для ПДР проводится off-label.

На данный момент нет больших скоординированных рандомизированных исследований в этой области, демонстрирующих убедительные доказательства их эффективности. Тем не менее приведенные выше данные могут быть использованы для обоснования лечения ПДР у отдельных пациентов, когда общепринятые методы лечения оказались малоэффективными, при условии отслеживания потенциальных побочных эффектов.

ВЫВОДЫ

Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов могут эффективно применяться для лечения отдельных пациентов с ПДР. Это особенно верно в тех случаях, когда есть трудности при выполнении ПЛК (например, кровоизлияние в стекловидное тело и плотная катаракта; при резистентности ПДР к стандартной процедуре ПЛК). Таким образом, использование ингибиторов ангиогенеза при ПДР является перспективным и требует проведения дополнительных исследований для обоснования их эффективности и безопасности.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Евграфов В.Ю. — научное редактирование;
Кудашева Г.Р. — написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шадричев Ф.Е., Шкляров Е.Б., Григорьева Н.Н. Использование анти-VEGF терапии в лечении диабетического макулярного отека. *Офтальмологические ведомости*. 2011;4(1):83–92. [Shadrachev F.E., Shklyarov E.B., Grigorieva N.N. The use of anti-VEGF therapy in the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology journal = Oftalmologicheskie vedomosti*. 2011;4(1):83–92 (In Russ.).]
2. Будзинская М.В., Петрачков Д.В., Савочкина О.А., Аржуханов Д.Д. Классификация диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5):272–277. [Budzinskaya M.V., Petrachkov D.V., Savochkina O.A., Arzhukhanov D.D. Classification of diabetic retinopathy. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2019;135(5):272–277 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma2019135052272
3. Diabetic retinopathy. Medscape ophthalmology; last update May 22, 2019. <https://emedicine.medscape.com/article/1225122-overview#a1>
4. Повещенко А.Ф., Коненков В.И. Механизмы и факторы ангиогенеза. *Ученые физиологические наук*. 2010;41(2):68–89. [Poveshchenko A.F., Konenkov V.I. Mechanisms and factors of angiogenesis. *Advances in Physical Sciences = Physico-Spekhi*. 2010;41(2):68–89 (In Russ.).]
5. Коненков В.И., Климонтов В.В., Черных В.В., Тянь Н.В. Препараты анти-VEGF в лечении диабетического макулярного отека. *Сахарный диабет*. 2013;4:78–84. [Konenkov V.I., Klimontov V.V., Chernykh V.V., Tian N.V. Anti-VEGF drugs in the treatment of diabetic macular edema. *Diabetes = Sakharnyy diabet*. 2013;4:78–84 (In Russ.).]
6. Балашевич Л.И., Брежеский В.В., Измайлов А.С. *Глазные проявления диабета*. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004. 453 с. [Balashevich L.I., Brezhesky V.V., Izmailov A.S. *Ocular manifestations of diabetes*. Saint Petersburg: SPbMAPO Publ.; 2004. 453 p. (In Russ.).]
7. Липатов Д.В., Чистяков Т.А. Медикаментозное, лазерное и хирургическое лечение вторичной неоваскулярной глаукомы у пациентов с сахарным диабетом. *Глаукома*. 2013;2:62–69. [Lipatov D.V., Chistyakov T.A. Medical, laser and surgical treatment of secondary neovascular glaucoma in patients with diabetes mellitus. *Glaucoma = Glaukoma*. 2013;2:62–69 (In Russ.).]
8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. "Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy". *Diabetic Retinopathy Study Report. Int Ophthalmol Clin*. 1987;27:239–253. DOI: 10.1097/00004397-198702740-00004
9. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy. *Diabetic Retinopathy Study Report*. 14. *Int Ophthalmol Clin* 1987; 27:239–253. DOI: 10.1097/00004397-198702740-00004
10. Rosenstein RB. Long-term stability and visual outcome after favourable initial response of proliferative diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. *Ophthalmology* 1991;98:1575–1579. DOI: 10.1016/s0161-6420(91)32085-2
11. Basic and Clinical Science Course, 12th Edition. Retina and vitreous. American Academy of Ophthalmology publishing house, San Francisco, 2016–2017;96–97.
12. International Council of Ophthalmology Guidelines for Diabetic Eye Care. 2017;9–10. http://www.icoph.org/enhancing_eyecare/diabetic_eyecare.html
13. Gentile R.C., Stegman Z., Liebmann J.M., Dayan A.R., Tello C., Walsh J.B. Risk factors for choriochoroidal effusion after panretinal photocoagulation. *Ophthalmology*. 1996;103:827–832. DOI: 10.1016/s0161-6420(96)30608-8
14. McDonald H.R., Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina*. 1985;5:5–10. DOI: 10.1097/00006982-19850510-00002
15. Jardeleza M.S., Miller J.W. Review of anti-VEGF therapy in proliferative diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol*. 2009;24:87–92. DOI: 10.1080/08820530902800330
16. Липатов Д.В., Лышканец О.И. Интравитреальная терапия диабетического макулярного отека в Российской Федерации: современное состояние проблемы. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(4):128–140. [Lipatov D.V., Lyshkanets O.I. Intravitreal therapy of diabetic macular edema in the Russian Federation: current state of the problem. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2019;135(4):128–140 (In Russ.).]
17. Нероев В.В., Сарыгина О.И., Левкина О.А. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2009;2:58–60. [Neroev V.V., Sarygina O.I., Levkina O.A. The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2009;2:58–60 (In Russ.).]
18. Карпилова М.А., Дуржинская М.Х. Препараты анти-VEGF в лечении неоваскулярной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5):299–304. [Karpilova M.A., Durzhinskaya M.Kh. Anti-VEGF drugs in the treatment of neovascular glaucoma. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2019;135(5):299–304 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma2019135052299

19. Spaide R.F., Fisher Y.L. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*. 2006;26:275–278. DOI: 10.1097/00006982-200603000-00004
20. Avery R.L. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina*. 2006;26:352–354. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.05.064
21. Thew M. Rapid resolution of severe retinal neovascularisation in proliferative diabetic retinopathy following adjunctive intravitreal bevacizumab (Avastin). *Clin Exp Optometry*. 2009;92:34–37. DOI: 10.1111/j.1444-0938.2008.00295.x
22. Sun J.K. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Rationale and Clinical Application of the DRCR.net Anti-VEGF Treatment Algorithm for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 2019;126(1):87–95. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.08.001
23. D'Amore P.A. Vascular endothelial cell growth factor-A: not just for endothelial cells anymore. *Am J Pathol*. 2007;171:14–18. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070385
24. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237:196–208.
25. Matsuyama K., Ogata N., Matsuoka M., Wada M., Takahashi K., Nishimura T. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:1215–1218. DOI: 10.1136/bjo.2008.156810
26. Zehetner C., Kirchmair R., Huber S., Kralinger M.T., Kieselbach G.F. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:454–459. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302451
27. Aiello L.P., Avery R.L., Arrigg P.G., Keyt B.A., Jampel H.D., Shah S.T., Pasquale L.R., Thieme H., Iwamoto M.A., Park J.E. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331:1480–1487. DOI: 10.1056/NEJM199412013312203
28. Chen G., Li W., Tzekov R., Jiang F., Mao S., Tong Y. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014;9:e115797. DOI: 10.1371/journal.pone.0115797
29. Brown D.M., Nguyen Q.D., Marcus D.M., Boyer D.S., Patel S., Feiner L., Schlottmann P.G., Rundle A.C., Zhang J., Rubio R.G., Adamis A.P., Ehrlich J.S., Hopkins J.J. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120:2013–2022. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.02.034
30. Elman M.J., Aiello L.P., Beck R.W., Bressler N.M., Bressler S.B., Edwards A.R., Ferris F.L., Friedman S.M., Glassman A.R., Miller K.M., Scott I.U., Stockdale C.R., Sun J.K. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117:1064–1077. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.02.031
31. The diabetic retinopathy clinical research network, T. Beaulieu. Panretinal Photocoagulation Versus Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: Patient-Centered Outcomes From a randomized Clinical Trial. Aug.2016. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.08.008
32. FDA, Professional Drug Information for Eylea. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125387lbl.pdf
33. Electronic medicines compendium, United Kingdom. Eylea prescription information. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2879/smpc>
34. FDA Approves Eylea (aflibercept) Injection for Diabetic Retinopathy, PM Regeneron May 13, 2019 — retrieved May 14, 2019. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-eylea-aflibercept-injection-pre-filled-syringe/>
35. McCannel C.A. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Retina*. 2011;31:654–661. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31820a67e4
36. Scott I.U., Flynn Jr. H.W. Reducing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina*. 2007;27:10–12. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3180307271
37. Fintak D.R., Shah G.K., KJ. Blinder, Regillo C.D., Pollack J., Heier J.S. Incidence of endophthalmitis related to intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina*. 2008;28:1395–1399. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181884fd2
38. Pilli S., Kotsolis A., Spaide R.F., Slakter J., Freund K.B., Sorenson J. Endophthalmitis associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy injections in an office setting. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(5):879–882. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.12.036
39. Doshi R.R., Leng T., Fung A.E. Reducing oral flora contamination of intravitreal injections with face mask or silence. *Retina*. 2012;32(3):473–476. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31822C2958
40. Wen J.C., McCannel C.A., Mochon A.B., Garner O.B. Bacterial dispersal associated with speech in the setting of intravitreal injections. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(12):1551–1554. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.227
41. Yeh P.T., Yang C.M., Lin Y.C., Chen M.S., Yang C.H. Bevacizumab pretreatment in vitrectomy with silicone oil for severe diabetic retinopathy. *Retina*. 2009;29:768–774. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181a3b7ef
42. Jonas J.B., Schmidbauer M., Rensch F. Progression of tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab. *Acta Ophthalmol*. 2009;87:571–572. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01225.x
43. Arevalo J.F., Maia M., Flynn Jr. H.W., Saravia M., Avery R.L., Wu L., Eid Farah M. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:213–216. DOI: 10.1136/bjo.2007.127142
44. Jilil A., Fenerty C., Charles S. Intravitreal bevacizumab (Avastin) causing acute glaucoma: an unreported complication. *Eye*. 2007;21:1541. DOI: 10.1038/sj.eye.6703018
45. Ahmadi H., Shoeibi N., Entezari M., Monshizadeh R. Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: a randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2009; 116:1943–1948. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.07.001
46. Arevalo J.F., Sanchez J.G., Lasave A.F., Wu L., Maia M., Bonafonte S. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic retinopathy: the 2010 GLADAO lecture. *J Ophthalmol* 2011; 2011: 584238. DOI: 10.1155/2011/584238
47. Bakri S.J., Pulido J.S., McCannel C.A., Hodge D.O., Diehl N., Hillemeier J. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. *Eye* 2009; 23(1): 181–185. DOI: 10.1038/sj.eye.6702938
48. Gismondi M., Salati C., Salvat M.L., Zeppleri M., Brusini P. Short-term effect of intravitreal injection of Ranibizumab (Lucentis) on intraocular pressure. *J Glaucoma* 2009; 18(9):658–661. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31819c4893
49. Frenkel R.E., Mani L., Toler A.R., Frenkel M.P. Intraocular pressure effects of pegaptanib (Macugen) injections in patients with and without glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 1034–1035. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.01.052
50. Wu L., Marti'nez-Castellanos M.A., Quiroz-Mercado H., Arevalo J.F., Berrocal M.H., Farah M.E.. Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of IVB (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:81–87. DOI: 10.1007/s00417-007-0660-z
51. Ladas I.D., Karagiannis D.A., Rouvas A.A., Kotsolis A.I., Liotsou A., Vergados I. Safety of repeat intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: our experience after 2,000 injections. *Retina*. 2009;29(3):313–318. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31819a5f98
52. Loukopoulos V., Meier C., Gerding H. Hemorrhagic complications after intravitreal injections of ranibizumab in patients under coumarin-type anticoagulation. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2010;227(4):289–291. DOI: 10.1055/s-0029-1245225
53. Mason 3rd J.O., Frederick P.A., Neimkin M.G., White Jr. M.F., Feist R.M., Thomley M.L. Incidence of hemorrhagic complications after intravitreal bevacizumab (avastin) or ranibizumab (lucentis) injections on systemically anticoagulated patients. *Retina*. 2010;30(9):1386–1389. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181e09739
54. Lee S.J., Koh H.J. Enlargement of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy after adjunctive intravitreal bevacizumab (Avastin) with pars plana vitrectomy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009;25:173–174. DOI: 10.1089/jop.2008.0092
55. Michaelides M., Fraser-Bell S., Hamilton R., Kaines A., Egan C., Bunce C. Macular perfusion determined by fundus fluorescein angiography at the 4-month time point in a prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (Bolt Study): Report 1. *Retina*. 2010;30:781–786. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181d2f145
56. Nishijima K., Ng Y.S., Zhong L., Bradley J., Schubert W., Jo N. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol*. 2007;171:53–67. DOI: 10.2353/ajpath.2007.061237
57. Saint-Geniez M., Maharaj A.S., Walshe T.E., Tucker B.A., Sekiyama E., Kurihara T. Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on Müller cells and photoreceptors. *PLoS One*. 2008;3:e3554. DOI: 10.1371/journal.pone.0003554
58. Maharaj A.S., D'Amore P.A. Roles for VEGF in the adult. *Microvasc Res*. 2007;74:100–113. DOI: 10.1016/j.mvr.2007.03.004
59. Csaky K. Safety implications of vascular endothelial growth factor blockade for subjects receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapies. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:647–656. DOI:10.1016/j.ajo.2009.06.014
60. Schmucker C., Ehlen C., Agostini H.T., Antes G., Ruecker G., Lelgemann M. A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus goldstandard. *PLoS One*. 2012;7(8):E42701. DOI: 10.1371/journal.pone.0042701
61. The Royal College of Ophthalmologists. Statement.Bevacizumab (Avastin) Use in Medical Ophthalmology 2011. <https://www.rcophth.ac.uk/2014/12/use-of-avastin-bevacizumab-in-age-related-macular-degeneration-2/>
62. Yeh P.T., Yang C.M., Lin Y.C., Chen M.S., Yang C.H. Bevacizumab pretreatment in vitrectomy with silicone oil for severe diabetic retinopathy. *Retina*. 2009;29:768–774. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181a3b7ef
63. Ahmadi H., Shoeibi N., Entezari M., Monshizadeh R. Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: a randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2009;116:1943–1948. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.07.001
64. Moradian S., Ahmadi H., Malihi M., Soheilian M., Dehghan M.H., Azarmina M. Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:1699–1705. DOI: 10.1007/s00417-008-0914-4
65. Costagliola C., Cipollone U., Rinaldi M., della Corte M., Semeraro F., Romano M.R. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma: a survey on 23 cases throughout 12-month follow-up. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:667–673. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2008.03278.x
66. Chalam K.V., Gupta S.K., Grover S., Brar V.S., Agarwal S. Intracameral Avastin dramatically resolves iris neovascularization and reverses neovascular glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18:255–262. DOI: 10.1177/112067210801800214

67. Lim T.H., Bae S.H., Cho Y.J., Lee J.H., Kim H.K., Sohn Y.H. Concentration of vascular endothelial growth factor after intracameral bevacizumab injection in eyes with neovascular glaucoma. *Korean J Ophthalmol.* 2009;23:188–192. DOI: 10.3341/kjo.2009.23.3.188
68. Eid T.M., Radwan A., el-Manawy W., el-Hawary I. Intravitreal bevacizumab and aqueous shunting surgery for neovascular glaucoma: safety and efficacy. *Can J Ophthalmol.* 2009;44:451–456. DOI: 10.3129/i09-108
69. Filho J.A., Messias A., Almeida F.P., Ribeiro J.A., Costa R.A., Scott I.U. Panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2011;89:567–572. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2011.02184.x
70. Cho W.B., Oh S.B., Moon J.W., Kim H.C. Panretinal photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Retina.* 2009;29:516–522. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31819a5fc2
71. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. *Ophthalmology.* 1987;761-774.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Евграфов Владимир Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор, ответственный по работе с ординаторами и аспирантами кафедры офтальмологии факультета дополнительного образования

ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кудашева Гузалия Рушановна

очный аспирант кафедры офтальмологии факультета дополнительного образования

ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0001-5102-1029>

ABOUT THE AUTHORS

Pirogov Russian National Research Medical University

Evgrafov Vladimir Yu.

MD, Professor, responsible for work with residents and postgraduates, Ophthalmology

department of the school of continuing medical education

Ostrovitianov str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

Pirogov Russian National Research Medical University

Kudasheva Guzaliia R.

postgraduate

Ostrovitianov str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-5102-1029>