

Новые препараты для лечения ДМО и роль биомаркеров в прогнозировании их эффективности



М.В. Будзинская



А.А. Плюхова

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(4):734–739

В настоящее время диабетом страдают от 230 до 347 миллионов человек на планете, это примерно 6 % взрослого населения земного шара. Диабетический макулярный отек (ДМО) может встречаться на любой стадии диабетической ретинопатии и остается наиболее частой причиной умеренной потери зрения у пациентов с ДР, возникает из-за повышенной проницаемости сосудов сетчатки, что приводит к накоплению внеклеточной/внутриклеточной жидкости и компонентов плазмы крови в нейросенсорной сетчатке. Использование объективных, поддающихся количественной оценке медицинских признаков, называемых биомаркерами, стало более актуальным в клинической практике и клинических исследованиях. Они позволяют идентифицировать нормальный биологический или патологический процесс, становясь клиническими и диагностическими инструментами в рутинной клинической практике. За последнее десятилетие в лечении макулярного отека наблюдался выраженный прогресс, но поиски более эффективных методов не прекращаются. Современные исследования проводятся в направлении создания новых препаратов и увеличения межинъекционных интервалов. Новые молекулы нацелены на ранее изученные, а также новые мишени. Используемые фармацевтические препараты исследуются в более высоких дозах и различных методах доставки. В настоящее время проходят испытания вирусные векторы и новые фототерапевтические средства. Этот широкий спектр научных исследований с несколькими терапевтическими препаратами, находящимися в настоящее время в 3-й фазе, может привести к впечатляющим результатам в лечении диабетической ретинопатии в не столь отдаленном будущем.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, интравитреальная жидкость, субретинальная жидкость, гиперрефлексивные очаги, брелуцизумаб, фарисимаб, афлиберцепт

Для цитирования: Будзинская М.В., Плюхова А.А. Новые препараты для лечения ДМО и роль биомаркеров в прогнозировании их эффективности. *Офтальмология*. 2022;19(4):734–739. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-734-739>

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

Конфликт интересов отсутствует

New Drugs for the Treatment of DME and the Role of Biomarkers in Predicting Their Effectiveness

M.V. Budzinskaya, A.A. Plyukhova

Scientific Research Institute of Eye Diseases

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):734–739

Today, between 230 and 347 million people on the planet suffer from diabetes, which is approximately 6 % of the all adult population. Diabetic macular edema (DME) can occur at any stage of diabetic retinopathy (DR), and remains the most common cause of moderate vision loss in patients with DR, due to increased retinal vascular permeability leading to accumulation of extracellular/intracellular fluid and blood plasma components in the neurosensory retina. The use of objective, quantifiable medical signs, called biomarkers, has become more relevant in clinical practice and clinical research. They allow the identification of a normal biological or pathological process, becoming clinical and diagnostic tools in routine clinical practice. Over the past decade, there has been significant progress in the treatment of macular edema, but the search for a more effective method does not stop. Modern research is being carried out in the direction of creating new drugs and increasing the intervals between injections. New molecules target previously studied as well as new targets. The pharmaceuticals used are investigating at higher doses and different delivery methods. Viral vectors and new phototherapeutic agents are currently being tested. This wide range of research studies, with several therapeutics currently in phase 3, could lead to impressive results in the treatment of diabetic retinopathy in the not too distant future.

Keywords: diabetic retinopathy, diabetic macular edema, intraretinal fluid, subretinal fluid, hyperreflective lesions, Brolucizumab, Faricimab, aflibercept

For citation: Budzinskaya M.V., Plyukhova A.A. New Drugs for the Treatment of DME and the Role of Biomarkers in Predicting Their Effectiveness. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(4):734–739. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-734-739>

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

There is no conflict of interests

В настоящее время диабетом страдают от 230 до 347 миллионов человек на планете, это составляет примерно 6 % взрослого населения земного шара. Согласно данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, на 1 января 2014 г. в России зарегистрировано 3 964 889 больных. Число больных сахарным диабетом I типа составило 339 360 человек, в том числе 20 373 детей, 10 038 подростков, 308 949 взрослых, а число больных сахарным диабетом II типа — 3 625 529 человек, в том числе 409 детей, 342 подростка, 3 624 778 взрослых. Однако вряд ли эти цифры отражают реальное положение дел [1].

Различают две основные формы сахарного диабета. Сахарный диабет первого типа (СД1), ранее называвшийся ювенильным или инсулинозависимым диабетом, характеризующийся клеточноопосредованным аутоиммунным разрушением бета-клеток поджелудочной железы и обычно приводящий к тяжелой недостаточности инсулина. Сахарный диабет второго типа (СД2) ранее называли диабетом взрослых или инсулиннезависимым диабетом. СД2 включает в себя ряд заболеваний: от резистентности к инсулину с относительным его дефицитом до преимущественно дефекта секреции инсулина в сочетании с резистентностью. Пациенты с СД2 обычно имеют относительный, а не абсолютный дефицит инсулина, как правило, не нуждаются в нем для поддержания жизнедеятельности, могут страдать ожирением, а ожирение само по себе вызывает относительную резистентность к инсулину. Учитывая большую распространенность СД2 (90–95 %), количество пациентов с диабетической ретинопатией больше при данном типе заболеваний, хотя СД1 связан с более тяжелыми и частыми осложнениями.

Диабетическая ретинопатия (ДР) представляет собой прогрессирующую дисфункцию микроциркуляторного русла сетчатки, тесно связанную с хронической гипергликемией. ДР является ведущей причиной значительного снижения зрения среди лиц работоспособного возраста во всем мире. Наиболее частые ранние клинически видимые проявления диабетической ретинопатии — микроаневризмы и интравитреальные кровоизлияния. Дальнейшее повреждение микроциркуляторного русла ведет к образованию неперфузируемых зон сетчатки, ватным очагам, венозным аномалиям и интравитреальным микрососудистым аномалиям (IRMA). Повышенная проницаемость сосудов может привести к экссудации и утолщению сетчатки с формированием отека, что, в свою очередь, ведет к потере центральной остроты зрения. Пролиферативная стадия ДР обуславливает образование новых сосудов на диске зрительного нерва (ДЗН), сетчатке, а также на радужке и в углу передней камеры [2].

Диабетический макулярный отек (ДМО) может встречаться на любой стадии диабетической ретинопатии и остается наиболее частой причиной умеренной потери зрения у пациентов с ДР, возникает из-за повышенной проницаемости сосудов сетчатки, что приводит к накоплению внеклеточной/внутриклеточной жидкости и компонентов плазмы крови в нейросенсорной сетчатке. По оценкам популяционных исследований, ДМО встречается у 13 % пациентов с диабетом 1-го и 2-го типа [3].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) используется для выявления ДМО и оценки эффективности лечения. Данный метод обеспечивает надежную

M.V. Budzinskaya, A.A. Plyukhova

Contact information: Plyukhova Anna A. anna.plyukhova@gmail.com

New Drugs for the Treatment of DME and the Role of Biomarkers in Predicting Their Effectiveness

визуализацию состояния сетчатки с высоким разрешением и количественную оценку толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС). В опубликованных ранее исследованиях было показано, что ТЦЗС имеет лишь умеренную корреляцию с максимально корригируемой остротой зрения (МКОЗ) и может не быть маркером прогноза зрительных функций. Помимо увеличения ТЦЗС, на снижение зрительных функций могут влиять различные состояния нейроэпителия сетчатки, такие как разрушение эллипсоидной зоны, дезорганизация внутренних слоев сетчатки, деструкция наружной пограничной мембраны. Инъекции анти-VEGF-препаратов приводят к резорбции жидкости и купированию ДМО, при этом не у всех пациентов происходит увеличение показателей МКОЗ. Использование объективных, поддающихся количественной оценке медицинских признаков, называемых биомаркерами, стало более актуальным в клинической практике и клинических исследованиях. Они позволяют идентифицировать нормальный биологический или патологический процесс, становясь клиническими и диагностическими инструментами в рутинной клинической практике.

Одним из таких маркеров являются гиперрефлективные очаги (ГРО), которые считаются предшественниками твердого экссудата (ТЭ). Во многих исследованиях изучалась патофизиология ГРО, но до сих пор нет четкого понимания этиологии возникновения данного состояния. Имеются предположения, что воспалительные цитокины в сетчатке активируют клетки микроглии и вызывают их набухание, а также распространение на все слои сетчатки. У пациентов с ДР ГРО представляют собой конгломерацию интравитреальных белков или отложения липидов, которые образуются после разрушения клеток, формирующих внутренний гематоретинальный барьер. Согласно другим теориям, ГРО могут возникать еще до развития ДР и представлять собой результат нейродегенеративного процесса. Была описана миграция ГРО из внутренних слоев сетчатки во внешние при прогрессировании ДР. В пользу провоспалительного характера ГРО говорят результаты исследований, показавших корреляцию между уровнями цитокинов, связанных с активацией воспалительной реакции, в водянистой влаге человека и ГРО во внутренних слоях сетчатки. Было также продемонстрировано, что количество ГРО увеличивается при ДМО, связанном с субфовеальной отслойкой нейроэпителия сетчатки, по сравнению с ДМО без нее. Исследования образцов водянистой или стекловидной жидкости глаз с ДМО и СРЖ подтвердили повышенную концентрацию воспалительных молекул, особенно интерлейкина 6, что указывает на воспалительный патогенез заболевания у данной группы пациентов. В ряде исследований был показан достаточно быстрый регресс ГРО с повышением МКОЗ на фоне анти-VEGF-терапии или введения ИВВ импланта дексаметазона [4].

По данным ОКТ, помимо ТЦЗС, можно выделить три варианта развития ДМО: кистовидный макулярный

отек (характеризуется большими интравитреальными кистами), субретинальная жидкость (СРЖ) и интравитреальный губчатый отек. Причем у одного и того же пациента возможно проявление всех трех вариантов. Корреляция между большими интравитреальными кистами или субретинальной жидкостью и сниженной светочувствительностью сетчатки, вероятно, связана с тем фактом, что богатая белком субретинальная жидкость влияет как на оксигенацию, так и на выведение метаболитов из слоя фоторецепторов, тем самым ухудшая работу фоторецепторов. Существует мнение, что появление СРЖ и образование кистозных полостей во внешних слоях сетчатки при ДМО происходит на поздних стадиях со значительными изменениями ее слоев вследствие длительного воздействия жидкости, а также дисфункции РПЭ. В исследовании Мураками и соавт. была продемонстрирована корреляция интравитреального кистозного отека с дефектом эллипсоидной зоны, что указывает на то, что это может также влиять на зрительные функции за счет дезорганизации внешних слоев сетчатки [5, 6].

СРЖ впервые была описана Otani и соавт. при изучении морфологических изменений сетчатки при ДМО при помощи традиционной ОКТ. Ozdemir и соавт. сообщили, что СРЖ является гораздо более частым признаком при ДМО, и подчеркнули, что, в отличие от результатов ОКТ, ФА не выявила какого-либо выхода красителя в субретинальное пространство. Такое же наблюдение было опубликовано Bolz и соавт., которые нашли четкую корреляцию ангиографических паттернов просачивания и типа морфологических изменений при SD-OCT в целом, за исключением субретинальной жидкости, которая была обнаружена только при SD-OCT [5–7].

В исследовании Gábor György Deák впервые были представлены доказательства того, что кистозные полости в наружном ядерном слое диаметром более 220 мкм и СРЖ могут быть двумя наиболее важными патологическими изменениями функции сетчатки при ДМО. Эти специфические биомаркеры следует использовать для качественной оценки эффективности проводимой терапии [7–9].

В исследовании Raafay Sophie было показано, что в группе с имитацией инъекции наличие субретинальной жидкости ухудшает прогноз по зрению. На фоне анти-VEGF-терапии происходила быстрая резорбция не только интравитреальной, но и субретинальной жидкости. Полученные данные указывают на то, что длительно персистирующая субретинальная жидкость оказывает негативное влияние на показатели МКОЗ, но анти-VEGF-терапия приводит к ее быстрой резорбции [10, 11].

В настоящее время анти-VEGF-препараты у пациентов с ДМО вводят ежемесячно до полной резорбции всех типов жидкости или «высушивания» макулярной зоны, а затем переходят на режим T&E (лечение и продление интервалов между инъекциями); в свою очередь, применение PRN (по требованию) часто приводит к снижению

функциональных показателей. С появлением нового препарата бролуцизумаб появился фиксированный режим, при котором первые 5 доз вводят с интервалом 6 недель, а затем на основании оценки активности заболевания используют режим, при котором препарат вводят 1 раз в 12 или 8 недель. Было отмечено, что низкий уровень комплаентности пациентов оказывает негативное влияние на показатели МКОЗ. Таким образом, цель лечения пациентов с ДМО — достижение оптимального функционального результата на основе определения индивидуальных терапевтических потребностей с минимальным количеством посещений клиники и интравитреальных инъекций [12].

За последнее десятилетие в лечении макулярного отека наблюдался выраженный прогресс, но поиски более эффективного метода не прекращаются. Современные исследования проводятся в направлении создания новых препаратов и увеличения межинъекционных интервалов (табл. 1) [13].

БРОЛУЦИЗУМАБ

Данный препарат был одобрен FDA для лечения экссудативной формы ВМД после подтверждения его высокой эффективности в исследованиях HAWK и HARRIER.

В настоящее время закончились два международных исследования 3-й фазы по изучению безопасности и эффективности препарата бролуцизумаб для лечения пациентов с ДМО (NCT03481634). Потенциальные преимущества бролуцизумаба связаны с низкой молекулярной массой препарата, что позволяет вводить гораздо более высокие молярные дозы по сравнению с доступными в настоящее время терапевтическими средствами. KESTREL и KITE (NCT03481634) представляет собой рандомизированное двойное слепое исследование эффективности препарата бролуцизумаб у пациентов с ДМО.

Критериями включения являлись: МКОЗ от 20/32 до 20/320 и клинически значимый МО по данным ОКТ. В данное исследование не входили лица, ранее

проходившие какое-либо лечение ДМО или страдающие пролиферативной диабетической ретинопатией. Группы пациентов, получавших препарат бролуцизумаб 6 мг, в исследованиях KESTREL и KITE достигли первичной конечной точки не меньшей эффективности по показателям МКОЗ по сравнению с группой афлиберцепта на 52-й неделе. При этом более 50 % пациентов, получавших препарат бролуцизумаб в дозе 6 мг, сохраняли межинъекционный интервал от 12-й до 52-й недели. Среднее изменение МКОЗ по сравнению с исходным уровнем на 52 неделе составило +9,2 буквы в группе 6 мг бролуцизумаба по сравнению с +10,5 буквы в группе афлиберцепта; в KITE средние показатели МКОЗ составили +10,6 буквы в группе бролуцизумаба 6 мг по сравнению с +9,4 буквы в группе афлиберцепта. Частота глазных СНЯ и нежелательных явлений, связанных с применением бролуцизумаба в дозе 6 мг, была низкой в обоих исследованиях. В исследовании KITE частота внутриглазного воспаления была одинаковой в группе бролуцизумаба и в группе афлиберцепта — 1,7 %, при этом васкулит сосудов сетчатки не отмечен ни в одной из групп, а эндофталмит и окклюзия сосудов сетчатки отмечена у 0,6 % участников в обеих группах.

Что касается анатомических результатов лечения, то в обоих исследованиях на 32-й и 52-й неделе наблюдалось меньшее количество пациентов с ретиальной жидкостью в группе с бролуцизумабом по сравнению с афлиберцептом. На 52-й неделе в группе бролуцизумаба 6 мг частота встречаемости СРЖ и/или ИРЖ была ниже на 13–18 % по сравнению с афлиберцептом, данный показатель достигался при медиане 7 инъекций препаратом бролуцизумаб по сравнению с 9 инъекциями афлиберцепта. Уже на 32-й неделе, через 8 недель после активной инъекционной нагрузки, во всех группах лечения стало очевидным снижение доли пациентов с СРЖ и/или ИРЖ, но в группе бролуцизумаба данный процесс происходил раньше на 1 инъекцию. В исследованиях RISE и RIDE было показано, что раннее начало лечения макулярного отека важно для предотвращения потери

Таблица 1. Сравнительная характеристика анти-VEGF-препаратов

Table 1. Comparative characteristics of anti-VEGF drugs

Исследования / Studies	Фаза / Phase	Заболевание / Disease	Препарат / Drug	Механизм действия / Mechanism of action	Препарат сравнения / Comparator drug
RHINE/YOSEMITE	3	ДМО / DME	Фарицимаб / Faricimab	анти-VEGF и анти-Ang-2	Афлиберцепт / Aflibercept
KESTREL	3	ДМО / DME	Бролуцизумаб / Brolucizumab	анти-VEGF / anti-VEGF	Афлиберцепт / Aflibercept
KITE	3	ДМО / DME	Бролуцизумаб / Brolucizumab	анти-VEGF / anti-VEGF	Афлиберцепт / Aflibercept
KINGFISHER	3	ДМО / DME	Бролуцизумаб / Brolucizumab	анти-VEGF/anti-VEGF	Афлиберцепт / Aflibercept
PAGODA	3	ДМО / DME	Порт с ранибизумабом / Port with ranibizumab	Имплант/implant	Ранибизумаб / Ranibizumab
PAVILION	3	ДР	Порт с ранибизумабом / Port with ranibizumab	Имплант/implant	Ранибизумаб / Ranibizumab
Protocol AC	3	ДМО / DME	Бевацизумаб / bevacizumab	анти-VEGF / anti-VEGF	Афлиберцепт / Aflibercept
PHOTON	2/3	ДМО / DME	Высокая доза афлиберцепта / High dose of aflibercept	анти-VEGF / anti-VEGF	Афлиберцепт / Aflibercept
INFINITY	2	ДМО / DME	ADVIM-022	Интравитреальная генная терапия анти-VEGF / Intravitreal anti-VEGF gene therapy	Афлиберцепт / Aflibercept

зрения. Показатели МКОЗ были меньше на 9 букв в глазах с наибольшей продолжительностью ДМО и наибольшими цифрами ТЦЗС (≥ 250 мкм) по сравнению с пациентами на ранней стадии заболевания.

В исследованиях KESTREL и KITE производился анализ по шкале оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS). Изначально как в исследовании KESTREL, так и в исследовании KITE у 98,1 % пациентов баллы по DRSS были сравнимы. На основании объединенного анализа были получены данные о том, что вплоть до 52-й недели у 28,9 % пациентов, получавших лечение бролуцизумабом, отмечалось улучшение на ≥ 2 ступени DRSS по сравнению с исходным уровнем, в то же время такое же улучшение наблюдалось у 24,9 % пациентов, получавших лечение афлиберцептом 2 мг. Расчетная разница между бролуцизумабом и афлиберцептом 2 мг составила 4,0 % (95 % ДИ: [-0,6, 8,6]). Данные исследования — первые, в которых изучалось применение анти-VEGF-препарата с 6-недельным интервалом между инъекциями в загрузочную фазу, что может означать потенциально меньшее число инъекций бролуцизумаба на старте терапии. В начале 2022 года (28.02.22) было одобрено новое показание препарата Бролуцизумаб в РФ: «Лечение нарушения зрения, связанного с диабетическим макулярным отеком (ДМО)» [14].

ФАРИЦИМАБ

RHINE (NCT03622593) и YOSEMITE (NCT03622580) — два клинических исследования 3 фазы оценки эффективности интравитреальных инъекций фарицимаба (Roche) у пациентов с ДМО. Фарицимаб представляет собой гуманизированное антитело иммуноглобулина G против двух мишеней: VEGF-A и ангиопоэтина-2 (Ang-2). VEGF активирует Ang-2, что еще больше дестабилизирует сосудистую сеть сетчатки и усиливает воспаление.

Критерии включения: пациенты с диабетом 1-го или 2-го типа, клинически значимым ДМО и МКОЗ от 20/40 до 20/320. В испытания не вошли пациенты с пролиферативной ДР (ПДР) или ранее получавшие лечение анти-VEGF-препаратами в течение предшествующих 3 месяцев. Первичной конечной точкой обоих исследований является изменение МКОЗ от исходного уровня на 52-й неделе.

В двух группах каждого исследования пациенты получали интравитреальные инъекции препарата фарицимаб. Обе группы начинали лечение с инъекций по 6,0 мг препарата фарицимаб каждые 4 недели в течение 20 недель. После этого пациенты были разделены на 2 подгруппы, а именно, в 1-ю подгруппу вошли глаза, получавшие ИВВ каждые 8 недель, во 2-ю подгруппу — каждые 12 недель до тех пор, пока ТЦЗС не увеличится и не потребует более частого лечения. Группа сравнения — афлиберцепт в дозе 2,0 мг (Эйлеа, Регенерон).

В исследовании YOSEMITE показатели МКОЗ увеличились на 10,7 буквы по шкале ETDRS в группе с 8-недельным лечением препарата фарицимаб и 11,6 буквы в группе с 12-недельным интервальным лечением препарата фарицимаб против 10,9 буквы в группе 8-недельного интервала препарата афлиберцепт. В исследовании RHINE увеличение МКОЗ составило 11,8, 10,8 и 10,3 буквы ETDRS в трех группах соответственно.

Около 70 % пациентов в группе с фарицимабом в обоих исследованиях сохраняли интервал 12 недель или более в течение 1 года, и 50 % достигли межинъекционного интервала каждые 16 недель.

АФЛИБЕРЦЕПТ

PHOTON (NCT04429503) — рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности препарата афлиберцепт в дозировке 8,0 мг. Группу сравнения составили пациенты, получающие одобренную ранее дозу препарата афлиберцепт 2,0 мг.

В двух группах будут проводиться первые 3 загрузочные инъекции с дальнейшим переходом на режим 1 раз в 12 недель либо каждые 16 недель. Пациенты в контрольной группе — пять ежемесячных доз афлиберцепта по 2,0 мг с последующим переходом на каждые 8 недель.

Количество пациентов, планируемых для включения в данное исследование, — 600. Предполагаемая дата завершения исследования — 2023 год.

Таким образом, при отсутствии лечения СРЖ и/или ИРЖ являются неблагоприятными прогностическими маркерами активности ДМО. Наличие жидкости в макуле может привести к необратимому повреждению нейронного сетчатки, и как следствие наблюдаются более низкие показатели максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ). Быстрое устранение субретинальной и интравитреальной жидкости и предотвращение их рецидива является одной из основных целей лечения ДМО.

Как видно из приведенного выше списка исследований 2-й и 3-й фазы, некоторые из них могут произвести революцию в лечении ДР и ДМО. Новые молекулы нацелены на ранее изученные, а также новые мишени. Используемые фармацевтические препараты исследуются в более высоких дозах и различных методах доставки. В настоящее время проходят испытания вирусные векторы и новые фототерапевтические средства. Этот широкий спектр научных исследований с несколькими терапевтическими препаратами, находящимися в настоящее время в 3-й фазе, может привести к впечатляющим результатам в лечении диабетической ретинопатии в не столь отдаленном будущем [13].

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Будзинская М.В. — научное редактирование.

Плюхова А.А. — написание текста; техническое редактирование, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Сахарный диабет в цифрах: действительность и прогнозы. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Тамбовской области, 2022. [Diabetes mellitus in numbers: reality and predictions. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Tambov Region, 2022 (In Russ.)] URL: <http://68.rospotrebnadzor.ru/content/545/21700/>
- Okonkwo O.N., Akanbi T., Agweye C.T. Current Management of Diabetic Macular Edema. In (Ed.), *Diabetic Eye Disease — From Therapeutic Pipeline to the Real World*. IntechOpen. 2022. DOI: 10.5772/intechopen.100157
- Deak G.G., Bolz M., Ritter M., Prager S., Benesch T., Schmidt-Erfurth U.; Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Dec;51(12):6710–6714. DOI: 10.1167/iops.09-5064
- Yoshitake T., Murakami T., Suzuma K. Hyperreflective Foci in the Outer Retinal Layers as a Predictor of the Functional Efficacy of Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Sci Rep*. 2020;10:873. DOI: 10.1038/s41598-020-57646-y
- Ehlers J.P., Uchida A., Hu M., Figueiredo N., Kaiser P.K., Heier J.S., Brown D.M., Boyer D.S., Do D.V., Gibson A., Saroj N., Srivastava S.K. Higher-Order Assessment of OCT in Diabetic Macular Edema from the VISTA Study: Ellipsoid Zone Dynamics and the Retinal Fluid Index. *Ophthalmol Retina*. 2019 Dec;3(12):1056–1066. DOI: 10.1016/j.oret.2019.06.010
- Шеремет Н.Л., Шмелькова М.С., Андреева Н.А., Жоржоладзе Н.В., Фомин А.В., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г. Особенности микрососудистых изменений сетчатки и зрительного нерва у пациентов с наследственной оптической нейропатией по данным оптической когерентной томографии-ангиографии. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4-2):171–182. [Sheremet N.L., Shmelkova M.S., Andreeva N.A., Zhorzholadze N.V., Fomin A.V., Krylova T.D., Tsygankova P.G. Features of microvascular changes in the retina and optic nerve in patients with hereditary optic neuropathy according to optical coherence tomography-angiography. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii* 2020;136(4-2):171–182 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2020136042171
- Аржуханов Д.Д., Петрачков Д.В., Матющенко А.Г. Влияние толщины и сосудистой плотности сетчатки на ее светочувствительность при диабетическом макулярном отеке. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2021;2:37–40. [Arzhukhanov D.D., Petrachkov D.V., Matyushchenko A.G. Influence of thickness and vascular density of the retina on its photosensitivity in diabetic macular edema. *Point of view. East — West*. 2021;2:37–40 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2410-1257-2021-2-37-40
- Sophie R., Lu N., Campochiaro P.A. Predictors of Functional and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab. *Ophthalmology*. 2015 Jul;122(7):1395–1401. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.02.036
- Roberts P.K. Quantification of fluid resolution and visual acuity gain in patients with diabetic macular edema using deep learning: A post hoc analysis of a randomized clinical trial. *JAMA ophthalmology*. 2020;138:945–953. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.2457
- Daruich A. Mechanisms of macular edema: beyond the surface. *Progress in retinal and eye research*. 2018;63:20–68. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.006
- Дуржинская М.Х. Микроаневризмы как маркер диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5-2):300–305. [Durzhinskaya M.Kh. Microaneurysms as a marker of diabetic retinopathy. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(5-2):300–305 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2021137052300
- Campochiaro P.A., Choy D.F., Do D.V., Hafiz G., Shah S.M., Nguyen Q.D., Rubio R., Arron J.R. Monitoring ocular drug therapy by analysis of aqueous samples. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11):2158–2164. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.04.038
- Hinkle O., HSU J. The Future Looks Bright: The Therapeutics Pipeline for Diabetic Retinopathy. *Retina today*. 2020. Nov/Dec:38–40.
- Brown D.M., Emanuelli A., Bandello F., Barranco J.J.E., Figueira J., Souied E., Wolf S., Gupta V., Ngah N.F., Liew G., Tuli R., Tadayoni R., Dhoot D., Wang L., Bouillaud E., Wang Y., Kovacic L., Guerard N., Garweg J.G. KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2022 Jun;238:157–172. DOI: 10.1016/j.ajo.2022.01.004

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Будзинская Марина Владимировна
доктор медицинских наук, заведующая отделом патологии сетчатки и зрительного нерва, заместитель директора по научной работе
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Плюхова Анна Анатольевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-7390-759X>

ABOUT THE AUTHORS

Scientific Research Institute of Eye Diseases
Budzinskaya Maria V.
MD, head of the Department of clinical trials in ophthalmology, deputy director for research
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>

Scientific Research Institute of Eye Diseases
Plyukhova Anna A.
PhD, research officer
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-7390-759X>



VEGF играет центральную роль в патогенезе нВМД^{1,2}

Вся жидкость в сетчатке рассматривается как патологическая и требует контроля³

Жидкость – важный биомаркер в ведении нВМД³⁻⁵

Накопление жидкости ведет к повреждению сетчатки и тяжелой потере зрения^{3,5}

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, нВМД – неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация.

1. Jager, Rama D. "MD, and Joan W. Miller, MD: Age-Related Macular Degeneration: Medical Progress." N Engl J Med 358 (2008): 2606-17. 2. Penn, J. S., et al. "Vascular endothelial growth factor in eye disease." Progress in retinal and eye research 27.4 (2008): 331-371. 3. Kodjikian, L., Parravano, M., Clemens, A., et al. Fluid as a critical biomarker in neovascular age-related macular degeneration management: literature review and consensus recommendations. Eye 35, 2119-2135 (2021). 4. Клинические рекомендации "Макулярная дегенерация возрастная". <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/398-vozrastnaya-makulyarnaya-degeneratsiya>. [Электронный ресурс]. 5. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, Eldem B, Monés J, Richard G, Bandello F; European Society of Retina Specialists. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br J Ophthalmol. 2014 Sep; 98(9):1144-67.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на территории РФ в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

Обсудите с вашими пациентами роль жидкости в нВМД

Материал подготовлен при поддержке ООО «Новartis Фарма»,
ООО «Новartis Фарма», 123215, г. Москва, Ленинградский пр-кт, д. 70.
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru
496512/ALL/07.22/0