

Метод лазеркоагуляции в лечении окклюзий вен сетчатки



Н. А. Мирзабекова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней», ул. Россолимо, д. 11А, Москва, 119021, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 33–38

Окклюзия вен сетчатки занимает одно из лидирующих мест среди причин стойкого снижения зрения. Уровень распространенности тромбозов ветвей центральной вены сетчатки (ЦВС) среди взрослого населения составляет 1,8%, тромбозов ЦВС — 0,2%. Принципиальное значение для определения тактики лечения и прогноза течения заболевания имеет выделение ишемического и неишемического типов тромбозов вен сетчатки. Несмотря на большое количество исследований и существующих современных методов лечения окклюзий ЦВС и ее ветвей, устойчивого мнения по поводу ведения больных с данной патологией нет. Определенный клинический успех достигнут при интравитреальном введении кортикостероидов (триамцинолона ацетонид, препараты, содержащие дексаметазон) и ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста/VEGF (бевацизумаб, ранибизумаб). Однако остается неясным, насколько оправдано использование анти-VEGF препаратов при ишемических окклюзиях вен сетчатки. Лазеркоагуляция остается единственным эффективным методом лечения при наличии неоваскуляризации на диске зрительного нерва и/или сетчатке. Также лазерное вмешательство остается актуальным в лечении макулярного отека. При этом могут использоваться как пороговые, так и субпороговые режимы коагуляции. Статистические различия между результатами лазеркоагуляции по типу «решетки», выполняемой при макулярном отеке на аргоновом лазере с длиной волны 514 нм, криптоновом лазере с длиной волны 647 нм и диодном лазере с длиной волны 810 нм, отсутствуют. В ряде случаев терапия может быть комбинированной и включать в себя, помимо лазерного вмешательства, лекарственное и/или хирургическое лечение. Медикаментозная терапия предполагает назначение антиагрегантных средств и препаратов из группы антиоксидантов, в частности, эмоксипина, который может использоваться как в острую фазу заболевания, так и при лечении посттромботической ретинопатии.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Ключевые слова: тромбоз вен сетчатки, комбинированная терапия, лазерное лечение.

The Article in English see at <http://www.ophtalmojournal.com/en>

ENGLISH

Laser photocoagulation for retinal vein occlusion

N. A. Mirzabekova

Research Institute of Eye Diseases, 11A, Rossolimo Str. Moscow, 119021, Russia

SUMMARY

Retinal vein occlusion (RVO) is one of the leading causes of permanent vision loss. In adults, central retinal vein occlusion (CRVO) occurs in 1.8% while branch retinal vein occlusion (BRVO) occurs in 0.2%. Treatment strategy and disease prognosis are determined by RVO type (ischemic/non-ischemic). Despite numerous studies and many current CRVO and BRVO treatment approaches, the management of these patients is still being debated. Intravitreal injections of steroids (triamcinolone acetate, dexamethasone) and vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors (bevacizumab, ranibizumab) were shown to be fairly effective. However, it is unclear whether anti-VEGF agents are reasonable in ischemic RVOs. Laser photocoagulation remains the only effective treatment of optic nerve head and/or retinal neovascularization. Laser photocoagulation is also indicated for the treatment of macular edema. Both threshold and sub-threshold photocoagulation may be performed. Photocoagulation performed with argon (514 nm), krypton (647 nm), or diode

(810 nm) laser for macular edema provides similar results (no significant differences). The treatment may be complex and include medication therapy and/or surgery. Medication therapy includes anti-aggregant agents and antioxidants, i.e., emoxypine which may be used in acute RVO as well as in post-thrombotic retinopathy.

Financial disclosure: Authors have no financial or property interests related to this article.

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Key words: retinal vein occlusion, complex treatment, laser photocoagulation.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 33–38

Сосудистая патология глаза в настоящее время является одной из основных причин слабости зрения, слепоты и инвалидности по зрению [1, 2].

Тромбозы вен сетчатки составляют около 60% от всей острой сосудистой патологии органа зрения и стоят на втором месте после диабетической ретинопатии по тяжести поражения сетчатки и прогнозу [1, 3].

Окклюзия ретинальных вен диагностирована примерно у 16,4 млн. человек по всему миру, причем у 13,9 млн. имеет место тромбоз ветвей центральной вены сетчатки (ЦВС), а у 2,5 млн. — тромбоз самой ЦВС [3].

Кроме того, в настоящее время отмечается явная тенденция к «омоложению» заболевания. Так, в России в 2000 г. тромбозы вен сетчатки чаще наблюдались у лиц пожилого возраста (74% случаев), в возрасте до 40 лет это заболевание встречалось только в 1% случаев, а в возрасте 41-60 лет — в 25% случаев. В 2009 г. эти цифры составляли уже 59%, 2% и 39%, соответственно [1].

В настоящее время существует несколько классификаций тромбозов вен сетчатки, в основе которых лежат различные критерии [4, 5]. Классификация, представленная в таблице 1, является международной и на сегодняшний день используется офтальмологами чаще всего [6].

Выделение ишемического и неишемического вариантов тромбозов вен сетчатки имеет принципиальное значение для определения тактики лечения и прогноза течения заболевания. Около 75% окклюзий ЦВС относятся к неишемическому типу. Однако возможен переход неишемической окклюзии в ишемическую в течение первых 4 месяцев в 16% случаев и в течение последующих 3 лет в 34% случаев [7, 8].

В 20% случаев всех тромбозов ЦВС развивается неоваскуляризация радужной оболочки, что происходит обычно через полгода. Впрочем, имеются данные, что неоваскуляризация может возникать и через 3 недели после окклюзии и может быть обнаружена даже через 2 года от начала заболевания. Неоваскулярная глаукома возникает в 8% всех случаев окклюзий ЦВС (в 67-82% случаев при ишемическом варианте и только в 1% случаев при неишемическом варианте) [1, 8, 9].

При окклюзии ветвей ЦВС неоваскуляризация переднего отрезка глазного яблока наблюдается толь-

ко в 5-7% случаев, а заднего — в 26% случаев. Рубцы радужки и неоваскуляризация угла передней камеры развиваются значительно быстрее, чем на сетчатке и диске зрительного нерва (ДЗН). Об этом следует помнить в связи с тем, что последние могут появиться даже спустя год [1, 8, 10].

Неоваскуляризация любой локализации является абсолютным показанием для проведения панретинальной лазеркоагуляции сетчатки (ПЛК).

При наличии новообразованных сосудов на ДЗН и/или сетчатке воздействие осуществляется последовательно от центра к периферии сетчатки. При этом интактными остаются макулярная зона и область проекции папилломакулярного пучка. Кроме того, наносится лазеркоагуляция, следует отступить на расстояние 1 диаметра диска с носовой стороны ДЗН. Объем вмешательства составляет в среднем 1200-1800 коагулятов [11-13], но их количество может варьировать в зависимости от выраженности патологических изменений [14]. Параметры лазерного излучения подбираются таким образом, чтобы после лазерных аппликаций на глазном дне формировались очаги коагуляции 2-3 типа (по классификации L. Esperance) с расстоянием между лазерными ожогами в 1 диаметр коагулята.

Необходимо отметить, что эффективность ПЛК не зависит от источника лазерного излучения [15-17]. Для лечения может быть использовано излучение с длиной волны от 532 до 810 нм. При наличии обширных ретинальных кровоизлияний предпочтение следует отдавать длинноволновым источникам лазерного излучения (810 нм), т. к. в этом случае лазерная энергия не будет поглощаться кровью и минимизируется повреждение внутренних слоев сетчатки [16].

При наличии неоваскуляризации радужки и/или угла передней камеры коагуляцию начинают с периферических отделов сетчатки. ПЛК проводится в более короткие сроки (2-3 недели), поскольку новообразованные сосуды могут появляться очень быстро.

После завершения процедуры необходим ежемесячный осмотр. Как правило, регресс новообразованных сосудов происходит в течение первых 4 недель после лечения. Если неоваскуляризация прогрессирует, показана дополнительная лазеркоагуляция (ЛК) сетчатки.

При появлении ретинальной неоваскуляризации вследствие тромбоза ветвей ЦВС ЛК проводится в пре-

делах сектора поражения. Осмотр производится через 6-8 недель, и если не наступил регресс новообразованных сосудов, необходима дополнительная ЛК [1, 12, 13].

В некоторых случаях (особенно при ишемических тромбозах вен сетчатки) терапия может быть комбинированной и включать в себя как лекарственные препараты, так и ЛК сетчатки. Медикаментозная терапия предполагает назначение антиагрегантных средств и препаратов из группы антиоксидантов, в частности, эмоксипина, который может использоваться как в острую фазу заболевания, так и при лечении посттромботической ретинопатии [1, 4].

При наличии неоваскуляризации и офтальмогипертензии возможно сочетание интравитреального введения анти-VEGF препаратов с панретиальной ЛК сетчатки, что может приводить к более быстрому регрессу неоваскуляризации [10, 18].

Результаты исследования CVOS (от англ. Central Vein Occlusion Study) [11] свидетельствуют о том, что проведение профилактической панретиальной ЛК при ишемическом типе тромбоза ЦВС не показано, и она должна проводиться только при первых признаках неоваскуляризации радужки и/или угла передней камеры.

Однако в случае обширной ишемии сетчатки (10 и более диаметров диска) при невозможности ежемесячного осмотра целесообразно проведение панретиальной ЛК сетчатки с целью профилактики развития неоваскуляризации [8-10].

В последние годы появились работы, в которых авторы высказывают предположение о том, что фокальная коагуляция ишемических зон на периферии сетчатки при окклюзии ЦВС в отсутствие неоваскуляризации способствует стабилизации зрительных функций [19, 20]. Однако эти исследования являются пилотными и проведены в малых группах (10-12 пациентов), что подразумевает необходимость дальнейшего изучения проблемы.

Одной из главных причин значительного снижения зрения при любом типе венозной окклюзии является макулярный отек.

У 18-41% пациентов с тромбозом ветви ЦВС в течение первых 3 месяцев наблюдается полная резорбция макулярного отека [21], однако примерно в 15% случаев он сохраняется более года [21]. При неишемическом тромбозе ЦВС макулярный отек сохраняется бо-

Таблица 1. Классификация тромбозов вен сетчатки [6].

Тромбоз ветвей центральной вены сетчатки	Главной ветви: пораженная область составляет 5 диаметров диска и более
	Второго порядка: пораженная область составляет от 2 до 5 диаметров диска
	Третьего порядка: пораженная область составляет меньше 2 диаметров диска
Гемичесентральная венозная окклюзия	Неишемическая
	Ишемическая
Тромбоз центральной вены сетчатки	Неишемическая (неполная окклюзия)
	Ишемическая (полная окклюзия): пораженная (неперфузируемая) область составляет не менее 10 диаметров диска

Table 1. Classification of retinal vein occlusion [6].

Branch retinal vein occlusion	Grade 1: area of non-perfusion measures up to 5 disc diameters
	Grade 2: area of non-perfusion measures 2-5 disc diameters
	Grade 3: area of non-perfusion measures less than 2 disc diameters
Hemi-central retinal vein occlusion	Non-ischemic
	Ischemic
Retinal vein occlusion	Non-ischemic (partial) occlusion
	Ischemic (total) occlusion: area of non-perfusion measures not less than 10 disc diameters

лее 15 месяцев в 30% случаев, а при нарушении капиллярной перфузии — в 70% случаев [22].

При неишемическом типе окклюзии и остроте зрения 0,5 и более рекомендуется ежемесячное наблюдение в течение первых 3 месяцев. Если перфузия в макулярной зоне сохраняется и острота зрения улучшается, лечение не требуется. Затем осуществляется динамическое наблюдение (с проведением визометрии, офтальмоскопии, оптической когерентной томографии, флюоресцентной ангиоретинографии) каждые 3 месяца. Если через 3-6 месяцев макулярный отек сохраняется, а острота зрения остается на уровне 0,5 или ниже, то при сохранении перфузии в макулярной зоне на фоне окклюзии ветвей ЦВС стандартом лечения является ЛК сетчатки по типу «решетки» [1, 2, 8, 9]. Методика заключается в нанесении коагулятов в виде «решетки» в 2-3 ряда в макулярной зоне, отступая от края фовеолярной аваскулярной зоны и исключая область проекции папилломакулярного пучка. Параметры излучения подбираются индивидуально до получения очагов коагуляции 1-2 типа (по классификации L. Esperance).

В ходе клинических исследований показано, что положительный эффект коагуляции не зависит от используемого источника излучения [23-26]. Продемонстрировано, что статистические различия между результатами ЛК по типу «решетки», выполняемой при макулярном отеке на аргоновом лазере с длиной волны 514 нм, криптоновом лазере с длиной волны 647 нм и диодном лазере с длиной волны 810 нм, отсутствуют [23, 24].

Кроме того, в последние годы в литературе появились клинические данные о возможности применения при макулярном отеке вследствие тромбоза ветвей ЦВС лазерного излучения в субпороговых режимах [27, 28].

Parodi и соавт. [27] провели сравнительное исследование эффективности решетчатой ЛК при макулярном отеке с использованием подпороговых и пороговых режимов излучения диодного лазера с длиной волны 810 нм. С целью тестирования интенсивности лазерных ожогов назальнее ДЗН проводилась ЛК при экспозиции 0,2 сек и мощности, достаточной для получения едва видимого ожога. В дальнейшем экспозицию уменьшали до 0,1 сек. Коагуляты не визуализировались при офтальмоскопии, но были видны на ангиограммах. При сохранении остаточного макулярного отека выполняли дополнительную ЛК в том же режиме. При сроке наблюдения 12 месяцев уменьшение/исчезновение макулярного отека и повышение остроты зрения на 2 строки наблюдалось в 59% случаев в первой группе и в 58% случаев во второй группе, а при сроке наблюдения 24 месяца — в 59% и 26% случаев, соответственно. Можно предположить, что при лечении макулярного отека вследствие тромбоза ветвей ЦВС подпороговая коагуляция не уступает по эффективности пороговому лазерному воздействию. Впрочем, для подтверждения этой гипотезы требуются крупномасштабные рандомизированные исследования.

В последние годы появились работы [29-34] по комбинированному лечению макулярного отека вследствие окклюзии ветвей ЦВС посредством интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза или кортикостероидов и ЛК в центральной зоне. По данным авторов, это ускоряет резорбцию макулярного отека и сокращает необходимость инъекций. Однако группы исследования малочисленны, поэтому в этом направлении требуются дальнейшие исследования.

По результатам исследования CVOS был сделан вывод о том, что при макулярном отеке на фоне неишемической окклюзии ЦВС и остроте зрения 0,1-0,4 через год после лечения нет статистически значимых различий в окончательной остроте зрения, несмотря на уменьшение отека после выполнения ЛК [11]. Методом выбора лечения макулярного отека в данной ситуации является интравитреальное введение анти-VEGF препаратов или кортикостероидов [30, 35, 36]. В тех случаях, когда проводить регулярные инъекции невозможно, при сохранении макулярного отека и перфузии в макулярной зоне показана ЛК с целью стабилизации зрительных функций [29, 37]. При ишемическом тромбозе ЦВС и ишемической макулопатии лазерное лечение в центральной зоне противопоказано.

Помимо положительных эффектов, анти-VEGF терапия имеет и нежелательные последствия. Известно, что VEGF обеспечивает жизнедеятельность хориокапилляров и оказывает нейропротекторный эффект при ишемии сетчатки [38]. В связи с этим неясно, насколько оправдано использование указанных препаратов при ишемических вариантах окклюзий вен сетчатки [39]. В таких случаях препаратами выбора являются кортикостероиды, либо же лечение может быть комбинированным (лазерное и/или хирургическое).

Таким образом, несмотря на большое количество исследований и возможностей лечения тромбозов вен сетчатки, многие вопросы остаются нерешенными. Единой схемы лечения больных с данной патологией нет. Актуальной остается ЛК сетчатки. В ряде случаев подход может быть комбинированным и включать в себя как лекарственное воздействие, так и лазеркоагуляцию.

Несмотря на многочисленные исследования в этой области, поиск эффективных и безопасных методов лечения тромбозов вен сетчатки продолжается и по сей день.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Tul'tseva S. N., Astakhov Yu. S. [Retinal vein occlusions]. *Okklyuzii ven setchatki*. St.-Petersburg, N-L, 2010. (in Russ.).
2. Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clin. Ophthalmol.* 2010; 4: 809-816.
3. Rogers S.L., McIntosh R. L., Lim L., Mitchell P., Cheung N., Kowalski J.W., Nguyen H.P., Wang J.J., Wong T.Y. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2010; 117 (6): 1094-1101.
4. Katsnel'son L. A., Forofonova T. I., Bunin A. Ya. [Ocular vascular disorders]. *Sosudistye zabolevaniya glaz*. Moscow, Medicina, 1990. (in Russ.).
5. Tankovskiy V.E. [Retinal vein occlusions]. *Trombozy ven setchatki*. Moscow, 4-y filial Voenizdata, 2000. (in Russ.).
6. Bloom S.M., Brucker A.J., Laser surgery of the posterior segment. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1991.
7. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol.* 1997; 115 (4): 486-491.
8. Kanski D.D., Milevski S.A., Damato B.E., Tenner V. [Ocular fundus diseases]. *Zabolevaniya glaznogo dna*. Moscow, Medpress-inform, 2009. (in Russ.).
9. Lattanzio R., Torres Gimeno A., Battaglia Parodi M., Bandello F. Retinal vein occlusion: current treatment. *Ophthalmologica.* 2011; 225: 135-143.
10. Coscas G., Loewenstein A., Augustin A., Bandello F., Battaglia Parodi M., Lanzetta P., Monés J., de Smet M., Soubrane G., Staurengi G. Management of retinal vein occlusion – Consensus document. *Ophthalmologica.* 2011; 226: 4-28.
11. The Central Vein Occlusion Study Group report. Panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. *Ophthalmology.* 1995; 102 (10): 1434-1444.
12. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch. Ophthalmol.* 1986; 104 (1): 34-41.
13. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am.J. Ophthalmol.* 1984; 98 (3): 271-282.
14. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report number 9. Early treatment diabetic retinopathy study research group. *Ophthalmology.* 1991; 98 (5): 766-785.
15. Bandello F., Brankato R., Trabucchi G. Diode versus argon-green laser panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a randomized study in 44 eyes with long follow-up time. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1993; 231: 491-494.

ЭМОКСИПИН®

МНН: Метилэтилпиридинол

Глазные капли
Раствор для инъекций



стресса и повреждению структур глаза. Эмоксипин повышает устойчивость ткани к гипоксии и ишемии и позволяет сохранить гематофтальмический барьер.

Травмы глаза, соматические заболевания вызывают внутриглазные кровоизлияния, при этом кровь изливается в межклеточное пространство. Эмоксипин обладает антиагрегантным действием, уменьшает вязкость крови и агрегацию тромбоцитов, благодаря фибринолитической активности, ускоряет рассасывание кровоизлияний. При микротравмах сосудов уменьшает проницаемость сосудистой стенки и степень риска развития кровоизлияний, предотвращает нарушение гематофтальмического барьера, оказывает ангиопротекторное действие.

ЭМОКСИПИН — антиоксидантный препарат, эффективно воздействующий на основные звенья патогенеза заболеваний органа зрения с ангигипоксическим, антиагрегантным и ангиопротекторным эффектом

Показания к применению:

Эмоксипин глазные капли

- Лечение и профилактика воспаления, ожогов роговицы
- Кровоизлияния в переднюю камеру глаза и субконъюнктивальные кровоизлияния
- Центральные и периферические дистрофии сетчатки
- Диабетическая ретинопатия
- Тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей

Эмоксипин раствор для инъекций

- Субконъюнктивальное и внутриглазное кровоизлияние различного генеза
- Ангиоретинопатия (в т.ч. диабетическая ретинопатия)
- Центральная и периферическая хориоретинальная дистрофия, в том числе осложненная миопия
- Тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей
- Оперативные вмешательства на глазах, состояние после операции по поводу глаукомы с отслойкой сосудистой оболочки
- Дистрофические заболевания роговицы
- Травма, воспаление и ожог роговицы
- Защита роговицы (при ношении контактных линз) и сетчатки глаза от воздействия интенсивного света (лазерные и солнечные ожоги, при лазеркоагуляции)

Каждое мгновение в фоторецепторах сетчатки на свету происходит целый каскад химических реакций. При дистрофических изменениях, сосудистых заболеваниях сетчатки, глаукоме, внутриглазных кровоизлияниях свободнорадикальное окисление приобретает патологический характер. Неконтролируемые процессы образования свободных радикалов и продукты перекисного окисления липидов оказывают повреждающий эффект на структуры глаза, что неизбежно приводит к снижению зрения. Эмоксипин является ингибитором свободнорадикальных процессов и защищает структуры глаза от переизбытков продуктов расщепления родопсина.

Сосудистые и эндокринные заболевания приводят к патологическим изменениям сосудистой стенки, в результате чего нарушается кровоток в тканях глаза. Из-за гипоксических изменений, нарушается гематофтальмический барьер, что приводит усугублению оксидативного

Способ применения и дозы:

Капли: препарат закапывают в конъюнктивальную полость по 1-2 капли 2-3 раза в день. Курс лечения 3-30 дней. При необходимости и хорошей переносимости препарата курс лечения может быть продолжен до 6 месяцев или повторяться 2-3 раза в год.

Раствор для инъекций: Раствор эмоксипина вводят субконъюнктивально или парабульбарно один раз в сутки или через день. Субконъюнктивально - по 0.2-0.5 мл 1% раствора (2-5 мг), парабульбарно - 0.5-1 мл 1% раствора (5-1 мг).

Длительность лечения - 10-30 дней; возможно повторение курса 2-3 раза в год.

При необходимости - ретробульбарно по 0.5-1 мл 1% раствора 1 раз в сутки в течение 10-15 дней. Для защиты сетчатки при лазеркоагуляции (в том числе при ограничивающей и разрушающей коагуляции опухолей) - парабульбарно или ретробульбарно по 0.5-1 мл 1% раствора за 24 ч и за 1 ч до коагуляции; затем - в тех же дозах (по 0.5 мл 1% раствора) 1 раз в сутки в течение 2-10 дней.



ПРОФИТ ФАРМ

123592, г. Москва, ул. Кулакова, д.20
тел./факс: +7 (495) 664 27 89
e-mail: info@profitpharm.ru
www.profitpharm.ru

16. Bandello F., Brankato R., Lattanzio R. Double-frequency ND:YAG laser versus argon-green laser in the treatment of proliferative diabetic retinopathy: randomized study with long-term follow-up. *Lasers Surg. Med.* 1996; 19: 173-176.
17. Macarie S., Macarie D. Efficacy of diode laser photocoagulation in retinal neovascularization treatment in diabetic retinopathy. *Oftalmologia.* 2002; 53 (2): 89-92.
18. Moraczewski A. L., Lee R. K., Palmberg P. F., Rosenfeld P. J., Feuer W. J. Outcomes of treatment of neovascular glaucoma with intravitreal bevacizumab. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93: 589-593.
19. Rehak M., Tilgner E., Franke A., Rauscher F. G., Brosteanu O., Wiedemann P. Early peripheral laser photocoagulation of nonperfused retina improves vision in patients with central retinal vein occlusion (Results of a proof of concept study). *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014; 252 (5): 745-752.
20. Spaide R. F. Prospective study of peripheral panretinal photocoagulation of areas of nonperfusion in central retinal vein occlusion. *Retina.* 2013; 33 (1): 56-62.
21. Rogers S. L., McIntosh R. L., Lim L., Mitchell P., Cheung N., Kowalski J. W., Nguyen H. P., Wang J. J., Wong T. Y. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2010; 117 (6): 1094-1101.
22. McIntosh R. L., Rogers S. L., Lim L., Cheung N., Wang J. J., Mitchell P., Kowalski J. W., Nguyen H. P., Wong T. Y. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2010; 117 (6): 1113-1123.
23. Akduman L., Olk R. J. Diode laser (810 nm) versus argon green (514 nm) modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1997; 104 (9): 1433-1441.
24. Browning D. J., Antoszyk A. N. The effect of the surgeon and the laser wavelength on the response to focal photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1999; 106 (2): 243-248.
25. Saeed M., Parmar D., McHugh D. Frequency-doubled Nd:YAG laser for the treatment of exudative diabetic maculopathy. *Eye.* 2001; 15: 712-718.
26. Lee C. M., Olk R. J., Akduman L. Combined modified grid and panretinal photocoagulation for diffuse diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg. Lasers.* 2000; 31 (4): 292-300.
27. Parodi M. B., Spasse S., Iacono P., Di Stefano G., Canziani T., Ravalico G. Sub-threshold grid laser treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion with micropulse infrared (810 nanometer) diode laser. *Ophthalmology.* 2006; 113 (12): 2237-2242.
28. Akduman L., Olk R. J. Subthreshold (invisible) modified grid diode laser photocoagulation in diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg. Lasers.* 1999; 9: 706-714.
29. Scott I. U., VanVeldhuisen P. C., Oden N. L., Ip M. S., Blodi B. A., Jumper J. M., Figueroa M.; SCORE Study Investigator Group. SCORE study report 1: baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2009; 116 (3): 504-512.
30. Donati S., Barosi P., Bianchi M., Al Oum M., Azzolini C. Combined intravitreal bevacizumab and grid laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur. J. Ophthalmol.* 2012; 22: 607-614.
31. Algvere P. V., Epstein D., von Wendt G., Seregard S., Kvant A. Intravitreal bevacizumab in central retinal vein occlusion: 18-month results of a prospective clinical trial. *Eur. J. Ophthalmol.* 2011; 21 (6): 789-795.
32. Funk M., Kriechbaum K., Prager F., Benesch T., Georgopoulos M., Zlabinger G. J., Schmidt-Erfurth U. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50 (3): 1025-1032.
33. Stahl A., Struebin I., Hansen L. L., Agostini H. T., Feltgen N. Bevacizumab in central retinal vein occlusion: a retrospective analysis after 2 years of treatment. *Eur. J. Ophthalmol.* 2010; 20 (1): 180-185.
34. Campochiaro P. A., Heier J. S., Feiner L., Gray S., Saroj N., Rundle A. C., Murahashi W. Y., Rubio R. G.; BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion. Six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010; 117 (6): 1102-1112.
35. Brown D. M. Clinical implications of the BRAVO and CRUISE trials. *Retina.* 2010; 5: 38-40.
36. Haller J. A., Dugel P., Weinberg D. V., Chou C., Whitcup S. M. Evaluation of safety and performance of an applicator for a novel intravitreal dexamethasone drug delivery system for the treatment of macular edema. *Retina.* 2009; 29: 46-51.
37. Haller J. A., Bandello F., Belfort R. Jr., Blumenkranz M. S., Gillies M., Heier J., Loewenstein A., Yoon Y. H., Jacques M. L., Jiao J., Li X. Y., Whitcup S. M. OZURDEX GENEVA Study Group: randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2010; 117: 1134-1146.
38. Kofoed P. K., Munch I. C., Larsen M. Profound retinal ischaemia after ranibizumab administration in an eye with ocular ischaemic syndrome. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88 (7): 808-810.
39. Quaggin S. E. Turning a blind eye to anti-VEGF toxicities. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (11): 3849-3851.