

Оценка влияния интравитреальных инъекций ранибизумаба на гемодинамику глаза у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации



В. В. Нероев



Т. Н. Киселева



М. В. Рябина



Л. В. Карапетян



К. А. Рамазанова

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение влияния интравитреальных инъекций ранибизумаба на глазной кровоток у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией (ВМД).

Методы. 35 пациентам с влажной формой ВМД проводились интравитреальные инъекции препарата ранибизумаба в дозе 0,5 мг (0,05 мл). У всех пациентов исследовали кровоток в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) с помощью цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии. Регистрировали максимальную систолическую скорость (V_{syst}), конечную диастолическую скорость кровотока (V_{diast}) и индекс резистентности (RI) до лечения, через 1–7 дней и 1 месяц после каждой инъекции в течение 3 месяцев.

Результаты. У пациентов с влажной ВМД до лечения выявлено достоверное снижение V_{syst} в ЗКЦА ($p < 0,05$), а также повышение RI в ЦАС и ЗКЦА по сравнению с таковыми показателями у здоровых лиц. Достоверного влияния интравитреальных инъекций препарата ранибизумаб в период наблюдения до 3 месяцев на состояние показателей скорости кровотока в сосудах глаза не установлено. Показана нормализация индекса периферического сопротивления в системе ЦАС и ЗКЦА в раннем периоде после 2-й инъекции ранибизумаба.

Заключение. Интравитреальные инъекции ранибизумаба при неоваскулярной ВМД не оказывают негативного влияния на состояние гемодинамики глаза.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, неоваскулярная форма, гемодинамика глаза, ранибизумаб

ABSTRACT

V. V. Neroev, T. N. Kiseleva, M. V. Ryabina, L. V. Karapetyan, K. A. Ramazanova

Assessment of effect of intravitreal ranibizumab injection on the ocular blood flow in patients with neovascular age-related macular degeneration

Purpose: To evaluate the effect of intravitreal ranibizumab injection on the ocular blood flow in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD).

Methods: 35 patients with wet AMD undergone intravitreal 0.5 mg ranibizumab injection. Color Doppler Imaging (CDI) and dopplerography were used to measure hemodynamic parameters including the peak systolic velocity (V_{syst} , cm/s), end-diastolic velocity (V_{diast} , cm/s), and resistance index (RI) of blood flow in the central retinal artery (CRA), the short posterior ciliary arteries (PCA), and the ophthalmic artery (OA). All patients were examined before and after injection on day 1–7 and 30 day during the 3-month follow up period.

Results: Before intravitreal injection V_{syst} was decreased in short PCA ($p < 0.05$), RI in CRA and in short PCA significantly increased in comparison with normal index in same vessels. The peak systolic velocity in OA, in CRA and in short PCA was not significantly changed. After second injection resistance index in CRA and in short PCA was normalized.

Conclusion: There was not impairment of ocular blood flow in retinal and choroidal after monthly intravitreal injection of ranibizumab during the 3-month follow up period.

Key words: age-related macular degeneration, neovascular, ocular blood flow, ranibizumab

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — одна из частых причин слепоты и инвалидности по зрению у пациентов старше 50 лет в экономически развитых странах [2, 10]. Распространенность ВМД составляет 14,4% в возрасте от 55 до 64 лет, 19,4% — от 65 до 74 лет и 36,8% — у лиц старше 75 лет [1, 18]. Отмеченная в последнее время тенденция к увеличению продолжительности жизни способствует возрастанию этого показателя. Различают сухую и влажную формы ВМД. Влажная или неоваскулярная форма ВМД характеризуется развитием хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) с различными ее проявлениями: отеком, отслойкой нейро- и пигментного эпителия, кровоизлияниями, экссудатами, приводящими к потере зрения [5, 7].

Развитие ХНВ при ВМД представляет собой сложный процесс, сопровождающийся тканевой ишемией и воспалением — пусковыми механизмами продукции эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) [9, 12]. Часть клинических исследований подтверждает, что VEGF играет наиболее важную роль в стимуляции роста патологических сосудов и повышении сосудистой проницаемости [11, 17].

Известно, что одним из основных звеньев патогенеза ВМД являются первичные сосудистые изменения хориоидеи, приводящие к гипоксии с нарушением тканевой перфузии в ретинальном пигментном эпителии [1, 8]. В последние годы эта гипотеза все больше подтверждается результатами исследований, которые указывают на патологические изменения кровообращения в хориоидальных и ретинальных сосудах при различных клинических формах ВМД по данным цветового доплеровского картирования (ЦДК) [6, 8, 14, 15, 19] и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [13, 16].

Появление в мире ингибиторов VEGF совершило «революцию» в области лечения неоваскулярной ВМД, позволив повысить качество жизни этих пациентов. В настоящее время ингибиторы VEGF демонстрируют наилучшие функциональные результаты по сравнению с другими методами лечения. Эффективность интравитреального введения ранибизумаба у пациентов с неоваскулярной ВМД доказана в контролируемых рандомизированных исследованиях [7, 18].

Несмотря на значительный успех антиангиогенной терапии, комплексная оценка результатов и возможность их прогнозирования остается актуальной задачей. Помимо оценки динамики зрительных функций и клинических проявлений в ответ на анти-VEGF терапию, особый интерес вызывает изучение влияния ингибиторов ангиогенеза на состояние гемодинамики глаза.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния интравитреальных инъекций ранибизумаба на глазной кровоток у пациентов с неоваскулярной ВМД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 35 пациентов (70 глаз) с влажной формой на одном глазу (35 глаз) и сухой формой ВМД на парном (35 глаз) в возрасте от 50 до 75 лет (средний возраст $62,5 \pm 8,3$ года). Критериями исключения пациентов из исследования являлись: хирургические вмешательства на глазах, сердечно-сосудистые заболевания, другие глазные заболевания, влияющие на зрительные функции. Группу контроля составили 15 добровольцев (30 глаз) той же возрастной группы без патологии сетчатки, зрительного нерва и сердечно-сосудистых заболеваний.

Помимо традиционного офтальмологического обследования, всем больным проводили фоторегистрацию глазного дна и оптическую когерентную томографию (ОКТ). Для оценки состояния кровотока в сосудах глазного яблока и ретробульбарного пространства применяли дуплексное сканирование (ДС) в режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии при помощи многофункционального ультразвукового диагностического прибора VOLUSON 730 Pro «Kretz» и линейного датчика с частотой от 10 до 16 МГц. ЦДК использовали для визуализации кровотока в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) (рис. 1а). Идентификация сосудистых ветвей в ретробульбарном пространстве проводилась по предполагаемому анатомическому прохождению и направлению тока крови. Поток по направлению к датчику обозначался красным цветом, а от датчика — синим цветом. Направление кровотока также определяли по расположению доплеровской волны выше или ниже изолинии. При помощи доплеровского спектрального анализа идентифицировали пульсирующий артериальный кровоток (рис. 1 б-г) и более непрерывный или минимально пульсирующий венозный кровоток. Перемещая курсор маркера контрольного объема, избирательно получали доплеровскую информацию в определенной точке сосуда. Регистрировали спектр доплеровского сдвига частот (СДСЧ) и определяли основные количественные показатели кровотока: максимальную систолическую скорость (V_{sys}), конечную диастолическую скорость (V_{diast}) и индекс резистентности или периферического сопротивления (RI). Измерение показателей кровотока в одном сосуде проводили трехкратно, выбирая оптимальное значение. Все ультразвуковые исследования выполнялись одним специалистом в одно и то же время суток (с 10.00 до 12.00 ч.).

Все исследования проводили до лечения, а также повторно через 1-7 дней и 1 месяц после каждой инъекции.

Лечение влажной формы ВМД включало 3 интравитреальных инъекции препарата ранибизумаба...

Таблица 1. Средние показатели гемодинамики глаза при разных формах ВМД ($M \pm m$)

Сосуды, показатели кровотока	Пациенты с «влажной» ВМД (n = 35)	Пациенты с «сухой» ВМД (n = 35)	Группа контроля (n = 30)
ГА			
Vsyst, cm/c	32,51±1,71	28,6±4,4*	37,4±2,1
Vdiast, cm/c	8,96±0,69	4,48±0,9	10,77±1,9
RI	0,72±0,01	0,78±0,08*	0,71±0,04
ЦАС			
Vsyst, cm/c	11,75±0,65	10,11±1,2	13,08±1,7
Vdiast, cm/c	3,08±0,33	2,76±0,04	4,81±0,08
RI	0,73±0,02*	0,70±0,09	0,63±0,03
ЗКЦА			
Vsyst, cm/c	11,02±0,65*	10,11±1,2*	14,75±1,8
Vdiast, cm/c	3,4±0,4*	2,76±0,04*	6,1±0,09
RI	0,69±0,02*	0,70±0,09*	0,58±0,04

Примечание: n-число глаз, * $p < 0,05$ — достоверно относительно показателей в группе контроля

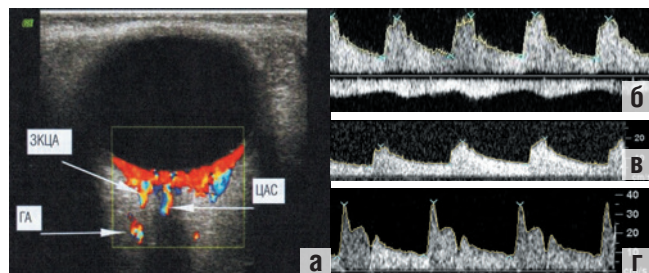


Рисунок 1. Цветовое доплеровское картирование сосудов глаза: а) визуализация ГА, ЦАС, ЗКЦА в ретробульбарном пространстве, б) спектр доплеровского сдвига частот (ДСЧ) кровотока в ЦАС, в) ДСЧ кровотока в ЗКЦА, г) ДСЧ кровотока в ГА.

ба (Луцентис) в дозе 0,5 мг (0,05 мл), осуществляемых по стандартной методике. Период наблюдения составил 3 месяца.

Статистический анализ данных проводили с применением компьютерных программ «Excell-7.0» и «Bio-Stat» (Microsoft/Windows-XP). Линейные величины сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента, нелинейные — с помощью критерия χ^2 Пирсона, при малой выборке использовали точный критерий Фишера. Достоверным считали отличие при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования показателей глазного кровотока у пациентов с влажной ВМД до лечения выявили достоверное снижение Vsyst в ЗКЦА ($p < 0,05$), а также повышение RI в ЦАС и ЗКЦА по сравнению с этими же показателями в группе контроля. В глазах с сухой ВМД наблюдалось достоверное снижение Vsyst

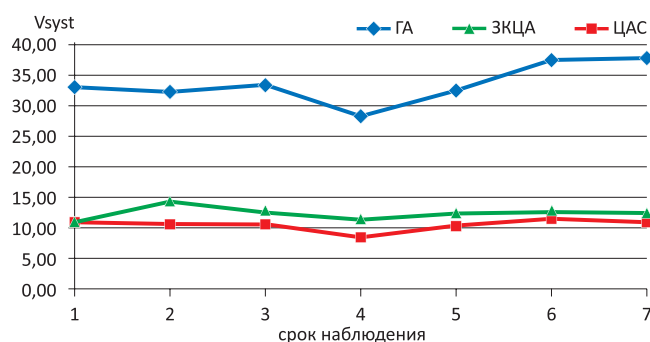


Рисунок 2. Динамика показателей максимальной систолической скорости кровотока (Vsyst) в сосудах глаза после интравитреальных инъекций ранибизумаба.

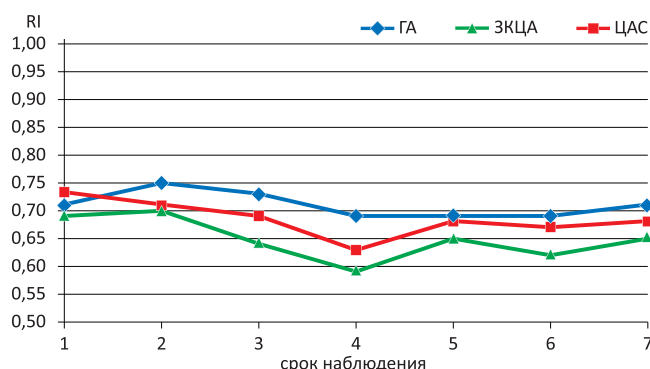


Рисунок 3. Динамика показателей индекса резистентности (RI) в сосудах глаза после интравитреальных инъекций ранибизумаба.

в ГА, ЦАС и ЗКЦА. Повышение RI было зарегистрировано во всех исследуемых сосудах, статистически значимое увеличение этого показателя отмечалось в ГА ($p < 0,05$) (табл. 1).

Анализ результатов исследования гемодинамических показателей на фоне интравитреальных инъекций ранибизумаба не выявил изменений Vsyst в артериях ГА, ЦАС, ЗКЦА. Наблюдалось лишь слабая тенденция к увеличению этого показателя в ГА к концу 3-го месяца наблюдения (рис. 2). Результаты исследования RI в ГА показали кратковременное статистически недостоверное увеличение этого показателя через 1-7 дней после первой инъекции с последующим его снижением к концу 1 месяца. На ранних сроках после второй инъекции (через 1-7 день) RI снизился, в среднем, до $0,69 \pm 0,02$ и оставался на этом уровне в течение всего периода наблюдения.

Сходные изменения RI имели место в ЦАС и ЗКЦА. Отмечалась нормализация RI в этих сосудах через 1 месяц после 1-й инъекции ($0,70 \pm 0,01$ и $0,65 \pm 0,02$, соответственно) и выраженное снижение через 1-7 день после 2-ой инъекции ($0,63 \pm 0,02$ и $0,59 \pm 0,02$, соответственно). Через 1 месяц после 2-й инъекции наблюдалось статистически незначимое увеличение RI в ЗКЦА ($0,67 \pm 0,02$, $p > 0,05$). Через 1-7 дней после 3-й инъекции регистрировали незначительное снижение этого показателя в ЦАС ($p > 0,05$) и более выраженное в ЗКЦА

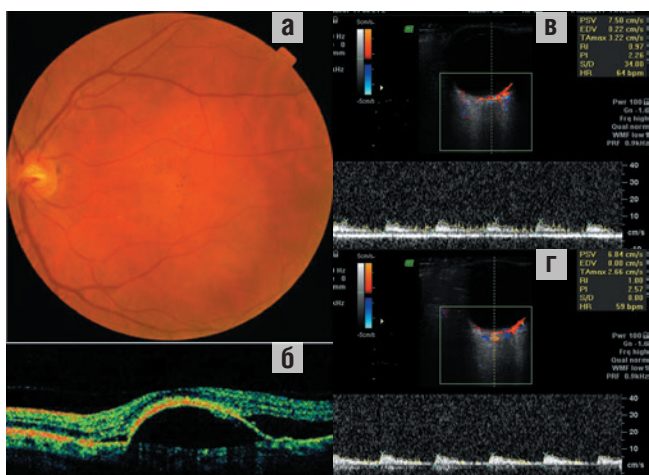


Рисунок 4. Клинический пример. Пациент В., 64 года, диагноз: влажная ВМД (скрытая ХНВ) левого глаза. До интравитреального введения ранибизумаба максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) = 0,1 — а) цветная фотография глазного дна; б) ОКТ: неоваскулярная отслойка ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и нейроэпителия; в) СДСЧ кровотока в ЦАС ($V_{syst} = 7,5 \text{ см/с}$; $RI = 0,97$), снижение V_{syst} и повышение индекса периферического сопротивления в ЦАС; г) СДСЧ кровотока в ЗКЦА ($V_{syst} = 6,8 \text{ см/с}$; $RI = 0,88$), снижение V_{syst} и повышение RI в ЗКЦА.

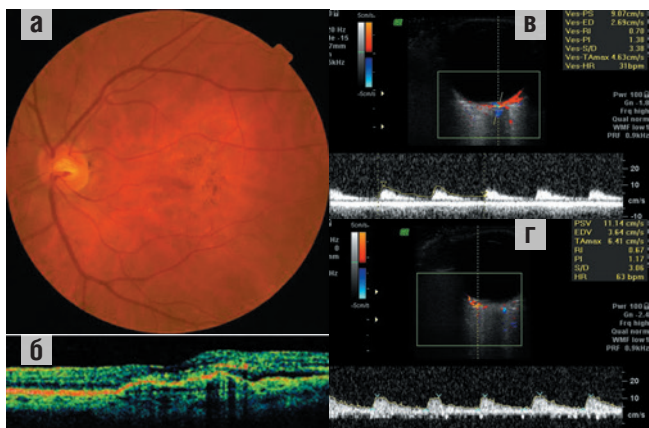


Рисунок 5. Через 1 мес. после 1-й инъекции ранибизумаба, МКОЗ = 0,4 — а) цветная фотография глазного дна; б) ОКТ: уменьшение площади отслойки РПЭ и ее регресс, остаточная плоская отслойка нейроэпителия; в) СДСЧ кровотока в ЦАС ($V_{syst} = 9,07 \text{ см/с}$; $RI = 0,7$), улучшение кровотока в ЦАС; г) СДСЧ кровотока в ЗКЦА ($V_{syst} = 11,4 \text{ см/с}$; $RI = 0,67$), улучшение кровотока в ЗКЦА.

($p < 0,05$). К концу периода наблюдения RI увеличивался, однако оставался ниже исходного уровня (рис. 3). Проведенное в динамике исследование гемодинамики в глазах с сухой ВМД не выявило статистически достоверных отклонений показателей глазного кровотока на фоне лечения ранибизумабом парного глаза с влажной ВМД.

При анализе клинического материала установлено, что положительный результат в лечении влажной ВМД был достигнут в 91,4% случаев (32 глаза). Из них на 24 глазах (75%) анти-VEGF терапия сопровождалась повышением зрительных функций, связанных

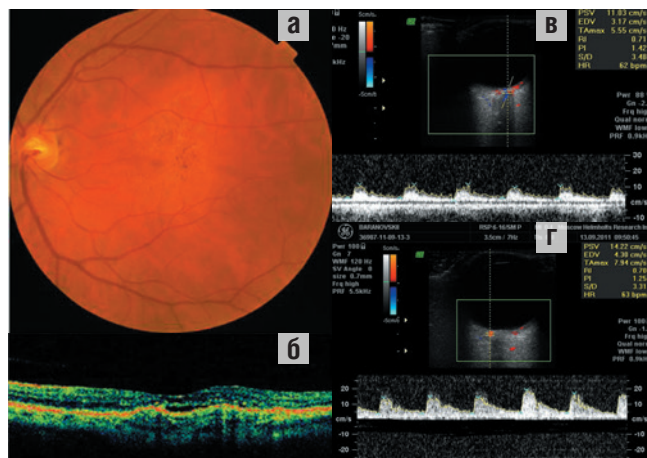


Рисунок 6. Через 1 мес. после 2-й инъекции ранибизумаба, МКОЗ = 0,4 — а) цветная фотография глазного дна; б) ОКТ: значительный регресс отслойки РПЭ и нейроэпителия; в) СДСЧ кровотока в ЦАС ($V_{syst} = 11,07 \text{ см/с}$; $RI = 0,7$), улучшение кровотока в динамике; г) СДСЧ кровотока в ЗКЦА ($V_{syst} = 14,2 \text{ см/с}$; $RI = 0,7$), улучшение кровотока в динамике.

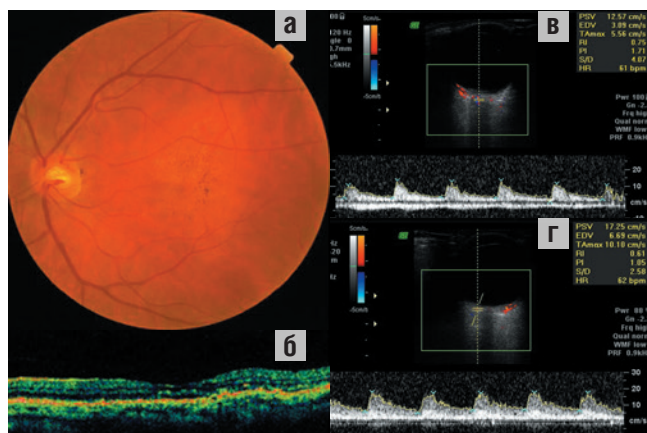


Рисунок 7. Через 1 мес. после 3-й инъекции ранибизумаба, МКОЗ = 0,5 — а) цветная фотография глазного дна; б) ОКТ: резорбция субретинальной жидкости, неравномерная элевация РПЭ; в) СДСЧ кровотока в ЦАС ($V_{syst} = 12,6 \text{ см/с}$; $RI = 0,7$), нормализация скорости кровотока и индекса резистентности в ЦАС; г) СДСЧ кровотока в ЗКЦА ($V_{syst} = 17,2 \text{ см/с}$; $RI = 0,61$), нормализация скорости кровотока и индекса резистентности в ЗКЦА.

с резорбцией макулярного отека, кровоизлияний, отслойки пигментного эпителия и/или нейроэпителия. В 25% случаев отмечалось уменьшение экссудативных проявлений на глазном дне без повышения исходной остроты зрения, зрительные функции были стабильными в течение всего периода наблюдения. У остальных 3 пациентов (3 глаза, 8,6%) на фоне интравитреальных инъекций ранибизумаба отмечалось ухудшение зрительных функций. Снижение зрения было связано с формированием грубого фиброглияльного рубца в центральной зоне.

При сравнительной оценке гемодинамических показателей и зрительных функций становится очевидным, что при положительном эффекте интравитреаль-

ного введения ранибизумаба происходит улучшение перфузии ретинального и хориоидального кровотока (повышение V_{syst} в ЦАС и ЗКЦА и нормализация RI в этих сосудах (клинический пример, рис. 4-7).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы часть клинических рандомизированных контролируемых исследований показала, что интравитреальное введение ранибизумаба является эффективным методом лечения неоваскулярной формы ВМД [7, 11]. Особое внимание в этих исследованиях уделяли оценке развития кардиоваскулярных осложнений (инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения, артериальная гипертензия), показавшей безопасность применения ранибизумаба [18]. Помимо системного влияния анти-VEGF препаратов, изучалось их воздействие на регионарный глазной кровоток. В литературе описаны случаи окклюзии ЦАС после инъекции ранибизумаба, однако достоверной взаимосвязи между этими явлениями не установлено [20]. Результаты других исследований продемонстрировали изменения гемодинамики глаза у пациентов с неоваскулярной формой ВМД после интравитреального введения бевацизумаба (Авастина®) [3, 6, 14]. Mete A. и соавт. [14] обнаружили снижение максимальной систолической V_{syst} и конечной диастолической скорости V_{diast} в медиальных ЗКЦА с использованием дуплексного сканирования в режимах ЦДК и доплерографии. Bonnin P. и соавт. [6] после интравитреального введения 1,25 мг бевацизумаба регистрировали снижение кровотока в ЦАС на 10%, в латеральных ЗКЦА — на 20%, в ГА — на 20%, в парном глазу изменений регионарного глазного кровотока авторы не выявили. Результаты нашего исследования также свидетельствуют об отсутствии выраженных изменений параметров максимальной систолической скорости кровотока в ретробульбарных сосудах после интравитреальных инъекций ранибизумаба, что согласуется с данными Mete A. с соавт., опубликованными в этом году [15]. В то же время мы наблюдали снижение индекса периферического сопротивления в ЦАС и ЗКЦА через 1 мес. и нормализацию RI в ЗКЦА в течение дальнейшего периода наблюдения (до 3 мес.). Sakalar Y.B. с соавт. [17] сообщают о повышении V_{diast} в медиальных и латеральных ЗКЦА и снижении RI в латеральных ЗКЦА ($p < 0,05$) через 1-2 дня после однократной инъекции ранибизумаба, однако в более поздний период исследование регионарного глазного кровотока авторами не проводилось. Результаты нашей работы показывают, что через 1-2 дня после первой инъекции ранибизумаба

значение RI не менялись, а через 1 месяц имели тенденцию к снижению. Максимальное же снижение этого показателя зарегистрировано нами через 1-2 дня после второй инъекции ранибизумаба.

Описанию преимуществ ранибизумаба перед другими анти-VEGF препаратами, в частности бевацизумабом, посвящены экспериментальные и клинические работы [3, 4, 9, 12, 14, 15]. Изучив концентрацию анти-VEGF препаратов в стекловидном теле, авторы определили, что период полураспада ранибизумаба короче, чем у бевацизумаба. Кроме того, в отличие от последнего, ранибизумаб не был обнаружен в системном кровотоке. Фармакологические эффекты ранибизумаба (короткий период полураспада в стекловидном теле и низкая концентрация в плазме крови) объясняют отсутствие системного воздействия и значимых изменений глазного кровотока. Для его оценки в последние годы в клинической практике применяется широкий спектр методов исследования: флуоресцентная ангиография, ЦДК, ЛДФ, компьютерная динамическая калиброметрия ретинальных сосудов и т.д. Несмотря на различные данные многочисленных исследований глазного кровотока, по мнению большинства отечественных и зарубежных авторов, ЦДК является эффективным методом для получения информации о состоянии кровотока в ГА, ЦАС, задних цилиарных артерий, ЗКЦА [1, 6, 14, 15, 19]. Благодаря ЦДК и импульсной доплерографии получают необходимые сведения о линейной скорости кровотока (максимальной систолической и конечной диастолической) в любой точке сосуда и состоянии вазорезистентности. Именно этот метод был выбран и использован нами для оценки влияния ранибизумаба на глазной кровоток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наше исследование продемонстрировало отсутствие существенного влияния интравитреальных инъекций препарата ранибизумаб в период наблюдения до 3 месяцев на состояние гемодинамики глаза. Показана нормализация индекса периферического сопротивления в системе ЦАС и ЗКЦА в раннем периоде после 2-й инъекции ранибизумаба. Отсутствие достоверных изменений показателей максимальной систолической скорости кровотока и снижение повышенных значений индекса периферического сопротивления в ЦАС и ЗКЦА после введения ранибизумаба может свидетельствовать об отсутствии нарушений кровообращения в ретинальных и хориоидальных сосудах и нормализации вазорезистентности на фоне антиангиогенной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселева Т.Н., Кравчук Е.А., Лагутина Ю.М. и др. Особенности глазного кровотока и состояния брахиоцефальных артерий у больных с нежссудативной возрастной макулярной дегенерацией // Вестн. офтальмол. 2006. Т. 122, №4. С. 12-14.
2. Нероев В.В., Рябина М.В., Чиковани К.Р. и др. Современные представления и подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации // Рос. офтальмол. журн. 2008. Т. 1, № 1. С. 6-9.

3. Bakri S.J., Snyder M.R., Reid J.M. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin) // Ophthalmology. 2007. V.114. P. 855-859.
4. Bakri S.J., Snyder M.R., Reid J.M. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis) // Ophthalmology. 2007. V. 114. P. 2179-2185.
5. Bhisitkul R.B. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments // Br J Ophthalmol. 2006. V. 90. P. 1542-1547.
6. Bonnin P, Pournaras J.A., Lazrak Z. Ultrasound assessment of short-term ocular vascular effects of intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) in neovascular age-related macular degeneration // Acta Ophthalmol. 2010. V. 88. P. 641-648.
7. Chang T.S., Bressler N.M., Fine J.T., et al. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial // Arch Ophthalmol. 2007. V. 125. P. 1460-1469.
8. Ciulla T.A., Harris A., Chung H.S. Color Doppler imaging discloses reduced ocular blood flow velocities in nonexudative age-related macular degeneration // Am J Ophthalmol. 1999. V. 128. P. 75-80.
9. Gaudreault J., Fei D., Rusit J., et al. Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005. V. 46. P. 726-733.
10. Klein R., Klein B.E., Linton K.L. Prevalence of age related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study // Ophthalmology. 1992. V. 99. P. 933-943.
11. Kourlas H., Abrams P. Ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a review // Clin Ther. 2007. V. 29. P. 1850-1861.
12. Krohne T.U., Eter N., Holz F.G. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans // Am J Ophthalmol. 2008. V. 146. P. 508-512.
13. Kvant A., Algvere P.V., Berglin L., Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age related macular degeneration express vascular endothelial growth factor // Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996. V. 37. P. 1929-1934.
14. Mete A., Saygili O., Mete A., et al. Effects of intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy on retrobulbar blood flow parameters in patients with neovascular age-related macular degeneration // J Clin Ultrasound. 2010. V. 38. P. 66-70.
15. Mete A., Saygili O., Mete A., et al. Does ranibizumab (Lucentis) change retrobulbar blood flow in patients with neovascular age-related macular degeneration? // Ophthalmic Res. 2012. V. 47. P. 141-145.
16. Riva C.E. Sub-foveal choroidal blood flow by LDF: measurement and application to the physiology and pathology of the choroidal circulation // Bull Soc Belge Ophtalmol. 2006. V. 302. P. 185-194.
17. Sakalar Y.B., Senturk S., Yildirim M., et al. Evaluation of retrobulbar blood flow by color Doppler ultrasonography after intravitreal ranibizumab injection in patients with neovascular age-related macular degeneration // J. Clin. Ultrasound. 2013. V. 41. P.32-37.
18. Schmidt-Erfurth U. Clinical safety of ranibizumab in age-related macular degeneration // Expert Opin Drug Saf. 2010. V. 9. P. 149-165.
19. Uretmen O., Akkin C., Erakgun T., Killi R. Color Doppler imaging of choroidal circulation in patients with asymmetric age-related macular degeneration // Ophthalmologica. 2003. V. 217. P.137-142.
20. Von Hanno T., Kinge B., Fossen K. Retinal artery occlusion following intravitreal anti-VEGF therapy // Acta Ophthalmol. 2010. V. 88. P. 263-266.

ДОСКА ОБЪЯВЛЕНИЙ

Внимание!
Глубокоуважаемые коллеги!
 В нашем журнале открыта новая рубрика —
«Доска объявлений»
 Эта рубрика поможет вам найти
 или предложить работу в клиниках,
 поликлиниках и оптиках. Купить
 или продать вторичное офтальмологическое
 оборудование, а также позволит
 вам обратиться к коллегам
 по офтальмологическому сообществу с любой
 актуальной информацией.
 Ждем ваших объявлений!