

Анти-VEGF-терапия диабетического макулярного отека: актуальные подходы к ведению пациентов с высокими и низкими исходными функциональными параметрами

Е.В. Бобыкин

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Диабетический макулярный отек (ДМО) является серьезным осложнением сахарного диабета (СД), угрожающим пациентам необратимой потерей зрения. Распространенность заболевания коррелирует с числом случаев СД и диабетической ретинопатии и имеет стойкую тенденцию к росту. Несмотря на несомненные успехи современной медицины, располагающей несколькими способами лечения ДМО, соответствующими критериям эффективности и безопасности с позиций доказательной медицины, проблема сохраняет свою актуальность. Не вызывает сомнения ключевая роль антиангиогенной (анти-VEGF) терапии, имеющей серьезную доказательную базу, в качестве «золотого стандарта» лечения ДМО. При этом остаются и недостаточно изученными аспекты применения метода. Так, в большинстве рандомизированных клинических исследований (РКИ) анти-VEGF-терапии изучали пациентов с «усредненными» значениями исходной остроты зрения (в диапазоне 23–79 букв по таблице ETDRS / 0,06–0,7 в десятичной системе). При этом в реальной клинической практике врачи-офтальмологи зачастую сталкиваются с нестандартными случаями ДМО, когда исходные значения остроты зрения выходят за рамки изученного в РКИ диапазона. В настоящем обзоре литературы, преследующем цель обсудить рациональную тактику ведения пациентов с нестандартно низкими и высокими исходными значениями зрительных функций, проанализированы актуальные публикации, в которых результаты применения анти-VEGF-терапии обсуждаются в контексте данной проблемы.

Ключевые слова: макулярный отек, анти-VEGF-терапия, диабетическая ретинопатия, сахарный диабет, диабетический макулярный отек, высокая острота зрения, низкая острота зрения.

Для цитирования: Бобыкин Е.В. Анти-VEGF-терапия диабетического макулярного отека: актуальные подходы к ведению пациентов с высокими и низкими исходными функциональными параметрами. Клиническая офтальмология. 2022;22(3):181–186. DOI: 10.32364/2311-7729-2022-22-3-181-186.

Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema: up-to-date approaches to the management of patients with high and low baseline functional parameters

E.V. Bobykin

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

Diabetic macular edema (DME) is a serious complication of diabetes mellitus (DM) and a vision-threatening condition which can lead to irreversible blindness. Its prevalence correlates with the number of cases of DM and diabetic retinopathy and demonstrates a stable upward trend. Though modern medicine has made tremendous strides and developed several options for DME treatment which comply with the efficacy and safety criteria from a perspective of evidence-based medicine, DME remains a challenge in the clinical practice. There is no doubt that the key role is played by anti-angiogenic (anti-VEGF) therapy which has become the gold standard treatment for DME and is supported by a strong evidence base. However, some aspects of this method application are understudied. Thus, most of the randomized clinical studies (RCSs) of anti-VEGF therapy included patients with the "averaged" baseline values of visual acuity (within the range of 23–79 letters using ETDRS chart / 0.06–0.7 in decimal system). But in real clinical practice ophthalmologists often observe atypical DME cases where the baseline visual acuity values fall outside the range described in RCSs. The present literature review is aimed at considering tactics of the rational management of patients with atypically low and high baseline visual functions and provides analysis of the recent publications in which the outcomes of anti-VEGF therapy are discussed in the context of this problem.

Keywords: macular edema, anti-VEGF therapy, diabetic retinopathy, diabetes, diabetic macular edema, high visual acuity, low visual acuity.

For citation: Bobykin E.V. Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema: up-to-date approaches to the management of patients with high and low baseline functional parameters. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2022;22(3):181–186 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2022-22-3-181-186.

ВВЕДЕНИЕ

Диабетический макулярный отек (ДМО) является серьезным осложнением сахарного диабета (СД), угрожающим необратимой потерей зрения [1]. Количество пациентов с диабетической ретинопатией (ДР) и ДМО с каждым годом неуклонно увеличивается, что связано с ростом заболеваемости СД. По данным всемирной статистики, в 2021 г. СД был выявлен у 537 млн человек, а уже в 2045 г. прогнозируется 783 млн случаев заболевания [2]. Тенденция распространенности СД в РФ в целом повторяет общемировую эпидемиологическую картину. Так, по данным Государственного регистра, в 2021 г. общая численность пациентов с СД в РФ составила 4 799 552 человека, что на 2,7 млн человек больше, чем в 2000 г. Распространенность ДР у российских пациентов также довольно высока: по данным [3], заболеваемость ДР в 2016 г. составила 303,5 случая на 100 тыс. взрослого населения страны. Удельный вес пациентов с СД 1 и 2 типов, имеющих ДР, составил в 2021 г. в РФ 31,7% и 13,5% соответственно [4, 5]. По данным исследования DCST, общая распространенность ДМО составила 4,2–7,9% у пациентов с СД 1 типа и 1,4–12,8% у пациентов с СД 2 типа [6].

В настоящее время «золотым стандартом» лечения ДМО являются антиангиогенные (анти-VEGF, от англ. vascular endothelial growth factor — фактор роста эндотелия сосудов) препараты, относящиеся к фармакотерапевтической группе «Средства, препятствующие новообразованию сосудов». Общеизвестны эффективность и безопасность их применения нашли свое отражение во множестве клинических рекомендаций, в том числе отечественных [7–11]. Анти-VEGF-терапия заняла передовые позиции среди направлений лечения ДМО благодаря обширной доказательной базе, основанной на результатах множества рандомизированных клинических исследований (РКИ) [12]. В ключевых исследованиях RISE/RIDE, VIVID/VISTA, PROTOCOL I DRRCR.net антивазопролиферативные агенты показали существенное преимущество в отношении улучшения остроты зрения (ОЗ) и анатомических параметров перед группами контроля, которые включали плацебо, лазерную коагуляцию сетчатки (ЛКС) и интравитреальное введение глюкокортикостероидов [13–16].

Известно, что результаты РКИ не всегда возможно в полной мере экстраполировать на повседневную практику, несмотря на то, что при их планировании исследователи стараются отобрать популяцию пациентов, которая бы соответствовала реальным условиям. Это связано с тем, что зачастую из-за строгих критериев отбора в исследования включается популяция, несколько суженная по сравнению с реальной выборкой пациентов [17, 18]. Одним из важных критериев включения в исследования, изучающие лечение ДМО, является исходная максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ). В большинстве исследований, посвященных изучению лечения ДМО различными анти-VEGF-препаратами (афлиберцепт, ранибизумаб, бевацизумаб, бролуцизумаб) диапазон включения пациентов по МКОЗ составляет от 23 до 78 букв по таблице ETDRS (0,067–0,7 по десятичной системе) [13–15, 19–24]. В то же время известно, что в рутинной клинической практике встречаются пациенты с исходной МКОЗ, выходящей за рамки критериев включения в РКИ, а их удельный вес варьирует в широких пределах. Например, в наблюдательном международном исследовании LUMINOUS доля пациентов

с начальной МКОЗ <23 букв по таблице ETDRS равнялась 5,6%, в то время как доля пациентов с исходной МКОЗ ≥ 74 букв — 16,4% [25]. Проведенное в США крупномасштабное ретроспективное исследование, включившее анализ 28 658 глаз с ДМО, показало, что в отношении 37% глаз анти-VEGF-терапия была начата при исходной МКОЗ $\geq 20/40$ по Снеллену (эквивалентно 0,5 в десятичной системе или 73 буквам по таблице ETDRS), а 9% глаз — при МКОЗ $\leq 20/200$ по Снеллену (соответствует 0,1 в десятичной системе или 34 буквам по таблице ETDRS) [26]. В российской популяции, согласно проспективному наблюдательному исследованию AURIGA (n=280), к моменту начала антиангиогенной терапии у 11% пациентов МКОЗ составляла <35 букв по таблице ETDRS, у 28% пациентов — ≥ 70 букв [27].

На основании вышеизложенных данных у практикующего врача может возникнуть вопрос о перспективах применения анти-VEGF-терапии у пациентов с ДМО, имеющих исходные значения МКОЗ, которые выходят за рамки стандартного диапазона, изучавшегося в РКИ. В контексте поднятой проблематики важным аспектом представляется определение возможности проведения антивазопролиферативного лечения, а также оценка целесообразности применения дифференцированного подхода к ведению пациентов с ДМО, имеющих низкие и высокие исходные показатели МКОЗ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИ-VEGF-ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИСХОДНО НИЗКОЙ МКОЗ ($\leq 0,1$)

Ведение пациентов с ДМО, имеющих исходно низкую ОЗ, является довольно серьезной проблемой. Зачастую обращение больных с ДМО связано с их несознательным отношением к своему здоровью (отсутствие должного гликемического контроля, редкие мониторинговые осмотры, плохая информированность о заболевании и т. д.) [28]. Так, по данным международного исследования [29], 65% пациентов обращаются к специалистам только после существенного снижения ОЗ. Безусловно, исходный уровень МКОЗ является значимым предиктором ответа на терапию. Однако зачастую наблюдается и обратная зависимость касательно динамики МКОЗ: чем ниже исходные функции, тем больше прирост ОЗ, и наоборот. Например, по данным ретроспективного анализа реальной практики, проведенного в США и охватившего 28 658 глаз, у пациентов с исходной МКОЗ 20/200 и ниже к концу 1-го года лечения наблюдалась средняя прибавка в 34,2 буквы по таблице ETDRS (при среднем числе интравитреальных инъекций анти-VEGF-препаратов 6,1), а когорты пациентов с исходно лучшими функциональными показателями демонстрировали изменение МКОЗ от -2,2 до +6,7 буквы (при среднем числе инъекций 6,1 и 6,6 соответственно) [26]. В проспективном международном исследовании LUMINOUS пациенты с исходной МКОЗ <23 букв по таблице ETDRS к концу 1-го года лечения ранибизумабом в среднем прибавили 13,2 буквы, получив при этом 3,1 инъекции, а среднее значение финальной МКОЗ составило 22,5 буквы. Эта прибавка также была выше, чем в подгруппах с лучшими исходными функциональными показателями [25]. Схожие данные продемонстрировало датское ретроспективное исследование, в котором наибольшая прибавка МКОЗ на фоне лечения ингибиторами ангиогенеза была в под-

группе пациентов с начальной МКОЗ <58 букв по таблице ETDRS [30]. В целом, по данным различных исследований, пациенты с низкой ОЗ получали наиболее выраженную прибавку МКОЗ (прибавка в среднем составляла от 1 до 5 строк по таблице ETDRS (1 строка равна 5 буквам)), однако, несмотря на это, их финальная МКОЗ оставалась относительно низкой. Таким образом, может возникнуть вопрос о целесообразности применения анти-VEGF-терапии у таких больных. Основной целью лечения, безусловно, является улучшение функциональных показателей, что отражается на качестве жизни пациентов, в том числе способствует облегчению выполнения повседневных задач. Одним из инструментов для оценки качества жизни, связанного со зрением, является опросник The National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25). Согласно ретроспективному анализу исследований RISE/RIDE улучшение МКОЗ на 3 строки и более по таблице ETDRS у пациентов с ДМО было ассоциировано с существенным улучшением качества жизни, подтвержденным с помощью данного опросника [31]. Однако интерпретировать эти данные применительно к популяции пациентов с исходно низкой МКОЗ следует с осторожностью. Таким образом, даже отсутствие возможности достижения высоких финальных показателей ОЗ не должно служить барьером к назначению анти-VEGF-терапии таким пациентам, так как отмечаемое ими повышение качества жизни в любом случае станет благоприятным исходом лечения.

Необходимо также учитывать, что на итоги вышеперечисленных исследований, анализирующих результаты лечения у пациентов с исходно низкой МКОЗ, могли повлиять такие факторы, как количество интравитреальных инъекций, режим и регулярность терапии, выбор анти-VEGF-препарата, сопутствующие заболевания глаза и т. д. Например, в исследовании LUMINOUS пациенты с исходно низким уровнем МКОЗ получили в среднем 3,1 инъекции за год, что может свидетельствовать о недостаточном лечении. В ретроспективном анализе реальной практики в США пациентам с низкими зрительными функциями за год было проведено в среднем около 6 инъекций, а в качестве основного препарата использовался бевацизумаб [25, 26]. Недавно А.Ж. Фурсовой и соавт. [32] опубликованы результаты двухлетнего отечественного исследования, в котором проспективно оценивали эффективность афлиберцепта у пациентов с ДМО, при этом была проанализирована когорта пациентов с исходно низкой МКОЗ (от 0,01 до 0,1). Согласно полученным результатам у пациентов с низкой начальной МКОЗ наблюдалось улучшение функциональных показателей в среднем с 0,07 до 0,5 к концу 2-го года лечения. Вероятно, на такой финальный результат могла повлиять регулярность проведения терапии со строго заданным режимом дозирования и выполнение достаточного количества инъекций (группа с низкими начальными значениями МКОЗ на 1-м году получила в среднем $8,18 \pm 0,11$ инъекции, на 2-м году — $5,09 \pm 1,5$). Также следует учитывать влияние на результаты лечения выбора препарата, поскольку известно, что афлиберцепт, по данным исследования [33], продемонстрировал большую прибавку МКОЗ у пациентов с исходно низкими значениями данного показателя (<69 букв по таблице ETDRS), чем ранибизумаб и бевацизумаб.

К сожалению, на данный момент объем данных, касающихся результатов анти-VEGF-терапии ДМО с очень низкой МКОЗ (<0,1), ограничен. Однако, исходя из име-

ющейся информации, можно сделать вывод о том, что у таких пациентов возможно достижение значительного улучшения функциональной составляющей, особенно при проведении проактивного лечения ингибиторами ангиогенеза.

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИ-VEGF-ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИСХОДНО ВЫСОКОЙ МКОЗ ($\geq 0,7$)

Выбор тактики ведения пациентов, у которых диагностирован ДМО, но сохраняется высокая ОЗ (вплоть до 20/20 по Снеллену, эквивалент 1,0 в десятичной системе), до сих пор является предметом дискуссии в офтальмологическом сообществе. В частности, обсуждается вопрос о рациональности применения в таких случаях ингибиторов ангиогенеза. Можно ожидать, что повышение качества диагностики и скрининга пациентов будет способствовать раннему выявлению ДМО и, соответственно, что удельный вес лиц с исходно высоким значением МКОЗ увеличится. Например, проведенный в Дании ретроспективный анализ показал, что доля пациентов с исходной МКОЗ ≥ 77 букв по таблице ETDRS значительно возросла в 2013 г. по сравнению с 2011 г. (33,7% и 13,2% соответственно, $p < 0,0001$) [30].

Наиболее полный ответ на вопрос о целесообразности анти-VEGF-терапии при ДМО с высокими функциональными показателями может дать анализ результатов крупномасштабного двухлетнего РКИ PROTOCOL V DRCR.net, в котором изучались пациенты с отеком, захватывающим фовеа, и имевшие МКОЗ ≥ 79 букв по таблице ETDRS. Испытуемые были рандомизированы в 3 группы, различавшиеся терапевтическими подходами. В 1-й группе («группа афлиберцепта») ($n=226$) выполнялась 1 интравитреальная инъекция афлиберцепта в начале исследования, затем пациенты обследовались ежемесячно и в случаях улучшения или ухудшения МКОЗ на ≥ 5 букв по таблице ETDRS или изменения толщины сетчатки в центральной зоне (ТСЦЗ) по данным оптической когерентной томографии на $\geq 10\%$ на двух последовательных визитах проводилась повторная инъекция препарата. Во 2-й группе («ЛКС + афлиберцепт в режиме PRN» («по потребности», от лат. pro re nata — сообразно возникающим обстоятельствам)) ($n=240$) на 1-м визите выполняли ЛКС (фокальную или по типу «решетки»); в дальнейшем повторная ЛКС выполнялась каждые 13 нед. при наличии показаний, заданных в исследовании; если у пациентов случалось снижение МКОЗ на ≥ 10 букв по таблице ETDRS на одном визите или на 5–9 букв на двух последовательных визитах, то им начинали проводить анти-VEGF-терапию афлиберцептом. В 3-й группе («наблюдение + афлиберцепт PRN») ($n=236$) проводился ежемесячный мониторинг без обязательной терапии, испытуемым назначалось лечение афлиберцептом при таких же критериях снижения МКОЗ, как и во 2-й группе. Главной целью исследования была оценка доли пациентов со снижением МКОЗ на ≥ 5 букв по таблице ETDRS к 104-й неделе. Согласно результатам исследования PROTOCOL V DRCR.net к концу 2-го года доли пациентов со снижением МКОЗ на ≥ 5 букв по таблице ETDRS во всех 3 группах были сопоставимы (16% в 1-й группе, 17% во 2-й и 19% в 3-й). Большинство пациентов сохранили через 2 года высокую ОЗ: доля пациентов с МКОЗ ≥ 84 букв по таблице ETDRS составила 77% в 1-й группе, 71% во 2-й и 66% в 3-й. Стоит отме-

титель, что в 1-й группе доля пациентов с МКОЗ ≥ 84 букв по таблице ETDRS была статистически значимо выше, чем в 3-й ($p=0,03$) [34]. Таким образом, все три подхода продемонстрировали сопоставимые результаты, но необходимо учитывать, что пациенты в данном исследовании находились под ежемесячным наблюдением, а в случае ухудшения течения заболевания немедленно инициировалась антиангиогенная терапия. В реальной клинической практике такой частый и регулярный мониторинг довольно трудно осуществить ввиду большой нагрузки как на пациента, так и на медицинское учреждение.

Если исходить из данных повседневной практики ведения пациентов с изначально высокими функциональными параметрами, то наблюдается тенденция к более низким результатам у тех лиц, которые изначально не получали терапию, а находились под наблюдением, по сравнению с теми, кому анти-VEGF-терапия была начата сразу. Так, например, по данным регистра Fight Retinal Blindness! (FRB!), представленным в 2020 г., в группе наблюдения удельный вес пациентов со снижением МКОЗ на 10 и 15 букв по таблице ETDRS к 24-му месяцу был статистически значимо больше, чем в группе терапии (снижение на 10 букв — 40% и 19% ($p=0,022$), снижение на 15 букв — 30% и 4% ($p=0,065$) в группах наблюдения и терапии соответственно). Хотя медиана количества инъекций анти-VEGF-препарата за 2 года между группами не различалась, в группе наблюдения было статистически значимо больше мониторинговых визитов по сравнению с группой терапии [35]. Также представляют интерес данные ретроспективного анализа OBTAIN, в котором поднимался вопрос о результатах лечения пациентов с ДМО и высокими функциональными показателями в течение 12 мес. В когорный анализ были включены 249 глаз пациентов со средней начальной МКОЗ, равной 82 буквам по таблице ETDRS, и ТСЦЗ $355 \pm 77,3$ мкм. В течение 1 года какое-либо лечение получили 62,2% глаз. В большинстве случаев проводилась анти-VEGF-терапия в сочетании с ЛКС или без ЛКС. У большинства пациентов к концу 1-го года констатировали сохранение ОЗ, которое определялось, как «любое улучшение МКОЗ или снижение МКОЗ < 5 букв по таблице ETDRS». Сохранение ОЗ зафиксировано у 58,1% глаз в группе, в которой была инициирована терапия в течение 1 года, и у 73,4% глаз в группе, которая на протяжении 1 года находилась исключительно под наблюдением. Среднее изменение МКОЗ к концу 1-го года составляло $-1,8 \pm 5,6$ буквы по таблице ETDRS в группе наблюдения и $-3,4 \pm 5,8$ — в группе терапии. Стоит отметить, что некоторые исходные параметры между группой терапии и группой наблюдения статистически значимо отличались: отмечена существенно большая доля глаз с пролиферативной ДР в группе терапии по сравнению с группой наблюдения (30,3% и 10,6% соответственно, $p < 0,001$), а также значительно больший удельный вес глаз с повреждениями эллипсоидной зоны (ЭЗ) в группе терапии по сравнению с группой наблюдения (28,4% и 13,2% соответственно, $p=0,003$). Исходя из этих данных, можно предполагать существование некоторых параметров, которые повышают риск терапии у пациентов с высокой исходной МКОЗ. Также установлено, что среднее снижение МКОЗ было численно выше в группе терапии, чем в группе наблюдения, что может свидетельствовать об ухудшении течения заболевания, в связи с чем предположительно и было инициировано лечение [36]. В допол-

нение к данному исследованию был проведен еще один анализ, в котором более детально изучена связь исходных характеристик с риском снижения зрения у пациентов с ДМО и высокой исходной МКОЗ. Данный анализ включил пациентов (147 глаз), которым в начале наблюдения не назначали лечение по поводу ДМО. В результате были выявлены следующие исходные параметры, которые повышают риск снижения МКОЗ на ≥ 10 букв по таблице ETDRS в течение 1 года наблюдения: повреждения ЭЗ, дезорганизация внутренних ретинальных слоев (ДВРС), а также наличие гиперрефлективных точек (ГРТ). Рассматривая степень влияния каждого из перечисленных биомаркеров в отдельности, можно констатировать, что наличие ГРТ ассоциировалось с наибольшим риском снижения МКОЗ (отношение шансов (ОШ) 3,18, $p=0,046$), повреждения ЭЗ и ДВРС соотносились примерно с одинаковой степенью риска (ОШ 2,74, $p=0,054$ и ОШ 2,71, $p=0,026$ соответственно). Одновременное наличие трех перечисленных параметров ассоциировалось с почти четырехкратным риском снижения МКОЗ (ОШ 3,86, $p=0,034$) [37]. Ретроспективный анализ РКИ PROTOCOL V DRRCR.net также пролил свет на связь исходных характеристик с риском снижения МКОЗ. Для установления связи авторы прицельно проанализировали 3-ю группу («наблюдение + афлиберцепт PRN»), в которой анти-VEGF-терапия инициировалась после снижения ОЗ. По результатам анализа было выявлено, что пациенты с исходной ТСЦЗ ≥ 300 мкм имели большую вероятность возникновения потребности в анти-VEGF-терапии, чем лица с исходной ТСЦЗ < 300 мкм (отношение рисков (ОР) 1,98, $p=0,003$). Также немаловажную роль играет и исходная степень тяжести ДР, определяемая по шкале DRSS (Diabetic Retinopathy Severity Scale — шкала тяжести диабетической ретинопатии): пациенты с более тяжелой степенью ДР на исходном уровне (≥ 47 по шкале DRSS) имели более высокую вероятность назначения лечения по сравнению с пациентами, которые имели менее выраженную степень ДР (≤ 43 по шкале DRSS) (ОР 2,22, $p < 0,001$). Определенное влияние на функциональный прогноз имеет также степень компенсации СД: было установлено, что увеличение уровня гликированного гемоглобина на каждый 1% от исходного уровня сопровождалось повышением риска снижения МКОЗ на 26% (ОР 1,26, $p=0,001$) [38].

Таким образом, с учетом имеющихся в настоящее время данных выбор тактики ведения пациентов с ДМО и высокими функциональными показателями должен определяться исходя из индивидуальных характеристик каждого пациента. При выявлении повышенных рисков снижения зрительных функций (на основании анализа данных об анатомических параметрах сетчатки, степени тяжести ДР, уровне компенсации СД и т. д.) целесообразен немедленный старт терапии ДМО. А в случае, если пациент имеет менееотягощенный статус, следует отдать предпочтение регулярному мониторингу. Согласно российским клиническим рекомендациям, разработанным экспертным советом по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва Ассоциации врачей-офтальмологов, пациенты с ДМО с вовлечением центра макулы должны наблюдаться с частотой 1 раз в 1–4 мес., а пациенты с ДМО без вовлечения центра макулы — с частотой 1 раз в 3–4 мес. [8]. При этом осуществление регулярного наблюдения в условиях реальной клинической практики зачастую является труднодостижимым, что повышает риски

снижения ОЗ. Проблема связана в первую очередь с существенным бременем лечения и мониторинга, высокой коморбидностью и низкой комплаентностью пациентов с офтальмодиабетом. В этом случае ранняя инициация лечения ингибиторами ангиогенеза может рассматриваться в качестве меры, направленной на сохранение высоких зрительных функций. Также следует отметить, что анти-VEGF-терапия ДМО может оказывать положительное влияние на течение ДР, что подтверждается данными ряда исследований, демонстрирующих, в частности, снижение степени тяжести по DRSS на фоне регулярного лечения [14, 39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов многолетнего успешного применения в клинической практике анти-VEGF-терапия по праву заняла и удерживает позиции «золотого стандарта» в лечении такого серьезного заболевания, каким является ДМО. Несмотря на то, что РКИ в большинстве своем ограничиваются более узкой выборкой пациентов по сравнению с реальной популяцией, имеются данные, подтверждающие благоприятные результаты применения анти-VEGF-терапии у пациентов с исходно очень низкой ОЗ, в особенности при проведении проактивного и регулярно лечения. В то же время антиангиогенную терапию можно рассматривать в качестве метода, уменьшающего риск снижения ОЗ у пациентов с ДМО, имеющих высокие зрительные функции.

Литература / References

- Ixcamey M., Palma C. Diabetic macular edema. *Dis Mon.* 2021;67(5):101138. DOI: 10.1016/j.disamonth.2021.101138.
- IDF Diabetes Atlas. International diabetes federation. (Electronic resource.) URL: <https://diabetesatlas.org> (access date: 11.05.2022).
- Нероев В.В., Зайцева О.В., Михайлова Л.А. Заболеваемость диабетической ретинопатией в Российской Федерации по данным федеральной статистики. *Российский офтальмологический журнал.* 2018;11(2):5–9. DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-5-9. [Neroev V.V., Zaytseva O.V., Mikhailova L.A. incidence of diabetic retinopathy in the Russian Federation according to federal statistics. *Russian Ophthalmological Journal.* 2018;11(2):5–9 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-5-9.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021;24(3):204–221. DOI: 10.14341/DM12759. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus.* 2021;24(3):204–221 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM12759.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет.* 2019;22(2S):4–61. DOI: 10.14341/DM12208. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes mellitus.* 2019;22(2S):4–61 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM12208.
- The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes.* 1995;44(8):968–983. PMID: 7622004.
- Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F. et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2017;237(4):185–222. DOI: 10.1159/000458539.
- Клинические рекомендации «Сахарный диабет: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек», 2020. (Электронный ресурс.) URL: <http://avo-portal.ru/documents/fkr/KR115DRiDMO.pdf> (дата обращения: 16.05.2022). [Clinical guidelines "Diabetes mellitus: diabetic retinopathy, diabetic macular edema", 2020. (Electronic resource.) URL: <http://avo-portal.ru/documents/fkr/KR115DRiDMO.pdf> (access date: 16.05.2022) (in Russ.).]
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Altomare F., Kherani A., Lovshin J. Retinopathy. *Can J Diabetes.* 2018;42(Suppl 1):S210–S216. DOI: 10.1016/j.cjcd.2017.10.027.
- Chen J.T., Chen L.J., Chen S.N. et al. Management of diabetic macular edema: experts' consensus in Taiwan. *Jpn J Ophthalmol.* 2020;64(3):235–242. DOI: 10.1007/s10384-020-00741-4.
- Al Qassimi N., Kozak I., Al Karam M. et al.; Emirates Society of Ophthalmology. Management of Diabetic Macular Edema: Guidelines from the Emirates Society of Ophthalmology. *Ophthalmol Ther.* 2022 Jul 27. DOI: 10.1007/s40123-022-00547-2. Online ahead of print.
- Бобыкин Е.В., Морозова О.В., Береснева Н.С. Лечение заболеваний макулы: резюме ключевых рандомизированных клинических исследований. *Российский офтальмологический журнал.* 2021;14(4):137–148. DOI: 10.21516/2072-0076-2021-14-4-137-148. [Bobykin E.V., Morozova O.V., Beresneva N.S. Treatment of macular diseases: an overview of key randomized clinical trials. *Russian Ophthalmological Journal.* 2021;14(4):137–148 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2021-14-4-137-148.
- Brown D.M., Nguyen Q.D., Marcus D.M. et al.; RIDE and RISE Research Group. 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(10):2013–2022. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.02.034.
- Heier J.S., Korobelnik J.F., Brown D.M. et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology.* 2016;123(11):2376–2385. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.07.032.
- Elman M.J., Bressler N.M., Qin H. et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):609–614. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.12.033.
- Бобыкин Е.В. Современные подходы к лечению диабетического макулярного отека. *Офтальмохирургия.* 2019;1:67–76. DOI: 10.25276/0235-4160-2019-1-67-76. [Bobykin E.V. Current approaches to the treatment of diabetic macular edema. A literature review. *Ophthalmosurgery.* 2019;1:67–76 (in Russ.). DOI: 10.25276/0235-4160-2019-1-67-76.
- Blonde L., Khunti K., Harris S.B. et al. Interpretation and Impact of Real-World Clinical Data for the Practicing Clinician. *Adv Ther.* 2018;35(11):1763–1774. DOI: 10.1007/s12325-018-0805-y.
- Boissel J.P. Planning of clinical trials. *J Intern Med.* 2004;255(4):427–438. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01311.x.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R. et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1193–1203. DOI: 10.1056/NEJMoa1414264.
- Payne J.F., Wyckoff C.C., Clark W.L. et al.; TREX-DME Study Group. Randomized Trial of Treat and Extend Ranibizumab With and Without Navigated Laser Versus Monthly Dosing for Diabetic Macular Edema: TREX-DME 2-Year Outcomes. *Am J Ophthalmol.* 2019;202:91–99. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.02.005.
- Brown D.M., Ou W.C., Wong T.P. et al.; DAVE Study Group. Targeted Retinal Photocoagulation for Diabetic Macular Edema with Peripheral Retinal Nonperfusion: Three-Year Randomized DAVE Trial. *Ophthalmology.* 2018;125(5):683–690. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.11.026.
- Prünte C., Fajnkuchen F., Mahmood S. et al. RETAIN Study Group. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(6):787–795. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307249.
- Brown D.M., Emanuelli A., Bandello F. et al. KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolicicamab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol.* 2022;238:157–172. DOI: 10.1016/j.ajo.2022.01.004.
- Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U. et al.; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):615–625. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031.
- Mitchell P., Sheidow T.G., Farah M.E. et al.; LUMINOUS study investigators. Effectiveness and safety of ranibizumab 0.5 mg in treatment-naïve patients with diabetic macular edema: Results from the real-world global LUMINOUS study. *PLoS One.* 2020;15(6):e0233595. DOI: 10.1371/journal.pone.0233595.
- Ciulla T.A., Pollack J.S., Williams D.F. Visual acuity outcomes and anti-VEGF therapy intensity in diabetic macular oedema: a real-world analysis of 28 658 patient eyes. *Br J Ophthalmol.* 2021;105(2):216–221. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-315933.
- Fursova A., Allmeier H., Machewitz T., Molina D. et al. Intravitreal aflibercept in routine clinical practice: 12-month results from the Russian cohort of treatment-naïve patients with diabetic macular edema in the AURIGA study. (Electronic resource.) URL: https://euretina.org/resource/abstract_2021_intravitreal-aflibercept-in-routine-clinical-practice-12-month-results-from-the-russian-cohort-of-treatment-naive-patients-with-diabetic-macular-edema-in-the-auriga-study/ (access date: 11.05.2022).
- Липатов Д.В., Лышканец О.И. Интравитреальная терапия диабетического макулярного отека в России: современное состояние проблемы. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(4):128–139. DOI: 10.17116/oftalma2019135041128. [Lipatov D.V., Lyshkanets O.I. Intravitreal therapy of diabetic macular edema in Russian Federation: current state of the problem. *Vestnik Oftalmologii.* 2019;135(4):128–139 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2019135041128.

29. Cavan D., Makaroff L., da Rocha Fernandes J. et al. The Diabetic Retinopathy Barometer Study: Global perspectives on access to and experiences of diabetic retinopathy screening and treatment. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;129:16–24. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.023.
30. Hodzic-Hadzibegovic D., Sander B.A., Monberg T.J. et al. Diabetic macular oedema treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor — 2–4 years follow-up of visual acuity and retinal thickness in 566 patients following Danish national guidelines. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(3):267–278. DOI: 10.1111/aos.13638.
31. Suñer I.J., Bressler N.M., Varma R. et al. Responsiveness Of The National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 To Visual Acuity Gains In Patients With Diabetic Macular Edema: Evidence From the RIDE and RISE Trials. *Retina.* 2017;37(6):1126–1133. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001316.
32. Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Тарасов М.С. и др. Клиническая эффективность антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека в реальной клинической практике (2-летние результаты). *Российский офтальмологический журнал.* 2021;14(2):42–49. DOI: 10.21516/2072-0076-2021-14-2-42-49. [Fursova A.Z., Derbeneva A.S., Tarasov M.S. et al. Clinical efficacy of antiangiogenic therapy for diabetic macular edema in real clinical practice (2-year results). *Russian Ophthalmological Journal.* 2021;14(2):42–49 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2021-14-2-42-49.
33. Jampol L.M., Glassman A.R., Bressler N.M. et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Comparative Effectiveness Trial for Diabetic Macular Edema: Additional Efficacy Post Hoc Analyses of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(12):10.1001/jamaophthalmol.2016.3698. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2016.3698.
34. Baker C.W., Glassman A.R., Beaulieu W.T. et al.; DRCR Retina Network. Effect of Initial Management With Aflibercept vs Laser Photocoagulation vs Observation on Vision Loss Among Patients With Diabetic Macular Edema Involving the Center of the Macula and Good Visual Acuity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(19):1880–1894. DOI: 10.1001/jama.2019.5790.
35. Gabrielle P.H., Nguyen V., Bhandari S. et al. Initial observation or treatment for diabetic macular oedema with good visual acuity: two-year outcomes comparison in routine clinical practice: data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(3):285–294. DOI: 10.1111/aos.14672.
36. Busch C., Okada M., Zur D. et al.; International Retina Group. Real-world outcomes of observation and treatment in diabetic macular edema with very good visual acuity: the OBTAIN study. *Acta Diabetol.* 2019;56(7):777–784. DOI: 10.1007/s00592-019-01310-z.
37. Busch C., Zur D. et al.; International Retina Group. Baseline predictors for visual acuity loss during observation in diabetic macular oedema with good baseline visual acuity. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(7):e801–e806. DOI: 10.1111/aos.14390.
38. Glassman A.R., Baker C.W., Beaulieu W.T. et al.; DRCR Retina Network. Assessment of the DRCR Retina Network Approach to Management With Initial Observation for Eyes With Center-Involved Diabetic Macular Edema and Good Visual Acuity: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(4):341–349. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2019.6035.
39. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross J.G., Glassman A.R. et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(20):2137–2146. DOI: 10.1001/jama.2015.15217.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Бобыкин Евгений Валерьевич — к.м.н., доцент, доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ORCID iD 0000-0001-5752-8883.

Контактная информация: Бобыкин Евгений Валерьевич, e-mail: oculist.ev@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 30.06.2022.

Поступила после рецензирования 14.07.2022.

Принята в печать 29.07.2022.

ABOUT THE AUTHOR:

Evgeniy V. Babykin — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Ural State Medical University; 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5752-8883.

Contact information: Evgeniy V. Babykin, e-mail: oculist.ev@gmail.com.

Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 30.06.2022.

Revised 14.07.2022.

Accepted 29.07.2022.