

Анти-VEGF препараты в лечении диабетического макулярного отека

¹Коненков В.И., ¹Климонтон В.В., ²Черных В.В., ¹Тян Н.В.

¹ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск
(директор – академик РАМН В.И. Коненков)

²Новосибирский филиал ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова, Новосибирск
(директор – проф. В.В. Черных)

Диабетический макулярный отек (ДМО) является одной из основных причин снижения остроты зрения у больных сахарным диабетом. Интравитреальное введение ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF терапия) предложено в качестве нового метода лечения ДМО. В данном обзоре мы обобщили результаты рандомизированных клинических исследований ингибиторов VEGF у больных с ДМО. Результаты свидетельствуют, что все изученные ингибиторы (ранибизумаб, бевацизумаб, пегаптаниб и афлиберцепт) уменьшают толщину сетчатки и повышают остроту зрения у пациентов с ДМО при использовании как в виде монотерапии, так и в комбинации с лазерным лечением. В будущих исследованиях необходимо определить оптимальную длительность анти-VEGF терапии и предикторы ее эффективности при ДМО.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек; фактор роста сосудистого эндотелия; ранибизумаб; бевацизумаб; пегаптаниб; афлиберцепт

Anti-VEGF agents in the treatment of diabetic macular edema

¹Konenkov V.I., ¹Klimontov V.V., ²Chernykh V.V., ¹Tjan N.V.

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk Branch of FSBI «The Acad. S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Complex», Novosibirsk, Russia

Diabetic macular edema (DME) is a common complication associated with the loss of visual acuity in diabetic patients. Intravitreal injections of vascular endothelium growth factor (VEGF) inhibitors (anti-VEGF therapy) have been proposed recently as a new treatment option for patients with DME. In this review we summarized results of randomized clinical trials of VEGF inhibitors in DME patients. The results indicate that all studied inhibitors (ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib and aflibercept) reduce the retinal thickness and improve of visual acuity in DME when are used as a monotherapy or in combination with the laser treatment. Optimal course duration and effectiveness predictors of anti-VEGF therapy in DME should be elucidate in the future studies.

Key words: diabetic macular edema; vascular endothelium growth factor; ranibizumab; bevacizumab; pegaptanib; aflibercept

DOI: 10.14341/DM2013478-84

Диабетический макулярный отек (ДМО) является одной из основных причин снижения остроты зрения у больных сахарным диабетом (СД). По обобщенным данным, ДМО развивается у 7% больных СД [1, 2]. Основным методом лечения ДМО является лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС). Консервативное лечение включает интравитреальное применение глюкокортикоидов в виде инъекций или имплантов. Оба метода не лишены осложнений и далеко не во всех случаях приводят к разрешению ДМО и улучшению остроты зрения [3, 4]. В последние годы в клиническую практику вошел новый метод лечения ДМО, основанный на локальном ингибировании фактора роста эндотелия сосудов (VEGF: vascular endothelium growth factor). В данном обзоре мы обобщили результаты клинических исследований интравитреального применения анти-VEGF препаратов у больных с ДМО.

Обоснование применения анти-VEGF терапии при ДМО

Семейство VEGF у человека включает факторы VEGF-A, -B, -C, -D, а также плацентарный фактор роста (PlGF). В настоящее время наиболее изучен VEGF-A, экспрессируемый во многих стромальных и паренхиматозных клетках и циркулирующий в кровотоке. У больных СД с различной выраженностью ангиопатий зафиксировано повышение уровня VEGF-A в плазме крови и в моче [5–8]. Вследствие гематоретинального барьера содержание VEGF в сетчатке зависит главным образом от локального образования фактора. Продуктами VEGF в сетчатке являются клетки пигментного эпителия, астроциты, клетки Мюллера, эндотелиоциты, перициты и ганглионарные клетки [9]. Действуя ауто- и паракринным путем, VEGF избирательно стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и их предшественников, увеличивает

сосудистую проницаемость, способствует вазодилатации через усиление продукции оксида азота (NO). В последние годы показано, что VEGF обеспечивает выживание и структурную целостность ретиального пигментного эпителия [10], оказывает антинейродегенеративный эффект и препятствует апоптозу ретиальных клеток в условиях ишемии-реперфузии [11].

Молекулярные изоформы VEGF (VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆) являются продуктами одного гена, образующимися в результате альтернативного сплайсинга мРНК. В гене *VEGF* выявлены полиморфные позиции -634, +936, -2578; обнаружены взаимосвязи вариантов нуклеотидов в этих позициях с риском развития диабетической ретинопатии (ДР) в разных этнических группах [12–15]. По нашим данным [16, 17], для больных СД 2 типа (СД2) свойственны комбинации гомозиготных вариантов *VEGF* 2578CC, 936CC, генов интерлейкинов и матриксных металлопротеиназ: *IL4* 590CC, *IL6* 174GG, *IL10* 592CC и 1082AA, *TNFA* 238GG, 308GG и 863CC, *MMP-2* 1306CC и *MMP-9* 1562CC. Особенности генотипа определяют нестабильный баланс ангиогенных и антиангиогенных факторов и могут являться одной из причин сложных нарушений регуляции ангиогенеза при СД [18].

В настоящее время гиперпродукции VEGF отводят ведущую роль в повышении проницаемости ретиальных сосудов, развитии отека макулы и неоваскуляризации сетчатки при СД [19–21]. Мощным триггером повышения синтеза VEGF и его рецепторов при ДР является гипоксия или ишемия сетчатки. Кроме того, продукцию VEGF в ретиальных клетках запускают гипергликемия и связанные с ней биохимические аномалии: накопление поздних продуктов гликирования [22], стресс эндоплазматического ретикула [23], окислительный стресс [24].

Более 10 лет назад на экспериментальных моделях СД было показано, что нейтрализация VEGF способна блокировать повышение проницаемости гематоретиального барьера [25]. Это послужило поводом для разработки ингибиторов VEGF, пригодных для внутриглазного введения, и проведения клинических исследований их эффективно-

сти в лечении ДМО. Различия между ингибиторами VEGF касаются технологии получения, структуры и специфичности в отношении различных изоформ регулятора (табл. 1).

Механизм действия анти-VEGF препаратов реализуется через непосредственное связывание с фактором роста (ранибизумаб, бевацизумаб, пегаптаниб), ингибирование экспрессии гена *VEGF* (бевасираиб) или его рецептора (афлиберцепт). В настоящее время клинические исследования II–III фазы при ДМО прошли ранибизумаб, бевацизумаб, пегаптаниб и афлиберцепт.

Ранибизумаб

Данный ингибитор VEGF был специально разработан для применения в офтальмологии. В 2006 г. препарат разрешен Food and Drug Administration (FDA) для лечения неоваскулярной (влажной) возрастной дегенерации макулы. В настоящее время является единственным анти-VEGF препаратом, зарегистрированным для лечения ДМО в России. Эффективность ранибизумаба в лечении макулярного отека доказана в серии рандомизированных многоцентровых исследований, выполненных по стандартам GCP. В исследовании II фазы RESOLVE (Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema) изучалась эффективность и безопасность интравитреальных инъекций ранибизумаба у 151 больного с ДМО. Протокол исследования предусматривал ежемесячные введения ранибизумаба в начальной дозе 0,3 или 0,5 мг или имитации интравитреальных инъекций (плацебо). Эффективность лечения оценивалась по изменению максимальной корреktированной остроты зрения и толщины сетчатки в макулярной зоне по данным оптической когерентной томографии. Протокол исследования предусматривал 3 ежемесячные инъекции, после чего лечение могло быть остановлено или продолжено в зависимости от достигнутого результата. Через месяц после первой инъекции, в зависимости от динамики толщины сетчатки, доза препарата могла быть увеличена до 0,6 или 1 мг. В среднем было выполнено 10,2 инъекции ранибизумаба и 8,9 плацебо-инъекций. Исследование показало высокую

Таблица 1

Ингибиторы VEGF				
Препарат	Торговое название	Разработчик	Характеристика	Специфичность связывания
Ранибизумаб	Lucentis	Genentech	Фрагмент рекомбинантных гуманизированных антител к VEGF-A	Связывает все изоформы VEGF-A
Бевацизумаб	Avastin	Genentech	Рекомбинантные гуманизированные антитела к VEGF-A	Связывает все изоформы VEGF-A
Пегаптаниб	Macugen	Eyetech Pharmaceutical/ Pfizer	Пегилированный аптамер РНК	Связывает VEGF165
Афлиберцепт	VEGF Trap-Eye	Regeneron Pharmaceutical/ Sanofi-Aventis	Рекомбинантный белок, напоминающий антитело, получен путем слияния надмембранной части рецептора VEGF (в качестве антиген-связывающего фрагмента, Fab) и IgG (в качестве Fc-фрагмента)	Связывает VEGF-A, VEGF-B и PlGF
Бевасираиб	-	ОПКО	Малая интерферирующая РНК	Ингибирует транскрипцию генов VEGF

эффективность ранибизумаба в лечении ДМО. Улучшение остроты зрения на фоне введения препарата отмечалось через месяц после первой инъекции, эффект усиливался при продолжении терапии. Спустя 12 месяцев лечения в группе ранибизумаба острота зрения улучшилась в среднем на 10,3 буквы, в группе плацебо наблюдалось ухудшение показателя (-1,4 буквы, $p < 0,0001$). Толщина сетчатки уменьшилась в среднем на 194 мкм на фоне активного лечения и на 48 мкм при имитации инъекций препарата ($p < 0,0001$). Улучшение остроты зрения на 10 и более букв наблюдалось у 60,8% больных, получавших ранибизумаб, и у 18,4% пациентов в группе плацебо ($p < 0,0001$). Количество больных, у которых терапия была прекращена досрочно, оказалось сходным в группах ранибизумаба и плацебо (36,3 и 40,8% соответственно). Серьезные побочные эффекты со стороны глаз (отслойка сетчатки, кровоизлияние в стекловидное тело, окклюзия артерии сетчатки, эндофтальмит) наблюдались у 3% больных в группе ранибизумаба и у 2% пациентов в группе плацебо. Частота системных серьезных побочных реакций (артериальная гипертензия, артериальные тромбозы и др.) составила 13,7% и 16,3% соответственно [26].

В исследованиях READ-2 (Primary end point (six months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes) и RESTORE (Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema) показаны преимущества терапии ранибизумабом и ее сочетания с ЛКС перед традиционной лазерной терапией. В исследовании II фазы READ-2 участвовали 126 больных с ДМО. Пациенты 1-й группы получали 0,5 мг ранибизумаба в начале исследования и через 1, 3 и 5 месяцев, во 2-й группе выполнялась фокальная ЛКС в начале исследования и (по показаниям) через 3 месяца, в 3-й группе использовалась комбинация 0,5 мг ранибизумаба и фокальной ЛКС. Улучшение остроты зрения и уменьшение толщины сетчатки через 6 и 24 месяца после начала лечения было наибольшим в группе ранибизумаба [27, 28]. Часть больных, участвовавших в READ-2, продолжили лечение ранибизумабом (0,5 мг ежемесячно) еще в течение года в том случае, если толщина сетчатки в области центральной ямки составляла 250 мкм или более. На фоне лечения наблюдалось дальнейшее улучшение остроты зрения (+10,3 буквы к концу 3-го года исследования в сравнении с +7,2 буквы к концу 2-го года, $p = 0,009$) и уменьшение толщины сетчатки в макулярной зоне (282 мкм в конце 3-го года, 352 мкм – в конце 2-го, $p = 0,006$) [29]. В настоящее время проводится исследование READ-3, в котором изучаются безопасность и эффективность двух доз ранибизумаба (0,5 и 2 мг) при ДМО.

В исследовании III фазы RESTORE были включены 345 пациентов с СД1 и СД2, которых рандомизировали на три группы: 1) ранибизумаб и имитация ЛКС; 2) ранибизумаб и ЛКС; 3) имитация инъекций ранибизумаба и ЛКС. К концу исследования в группах больных, получавших ранибизумаб, наблюдалось повышение остроты зрения (1-я группа: +6,1 буквы, 2-я: +5,9 буквы), в группе ЛКС острота зрения значимо не изменилась (+0,8 буквы). При анализе индивидуальных показателей существенное улучшение остроты зрения (≥ 15 букв) выявлено у 22,6% пациентов, получавших ранибизумаб, и у 8,2% пациентов

после ЛКС. Уменьшение толщины сетчатки в макулярной зоне было более выраженным при применении ранибизумаба по сравнению с ЛКС в качестве единственного метода лечения ($p < 0,001$). В ходе исследования не выявлено увеличения риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, случаев эндофтальмита; повышенное внутриглазное давление отмечено у двух пациентов, получавших ранибизумаб [30].

Наиболее крупным проектом, подтвердившим эффективность ранибизумаба в лечении ДМО, стало многоцентровое исследование группы по изучению диабетической ретинопатии **DRCR.net** (*Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*). В исследовании участвовал 691 пациент (854 глаза). В ходе рандомизации пациентов распределили на 4 группы:

- 1) плацебо-инъекции + срочная ЛКС (через 3–10 дней после инъекции);
- 2) ранибизумаб 0,5 мг + срочная ЛКС;
- 3) ранибизумаб 0,5 мг + отсроченная на 24 или более недель ЛКС;
- 4) триамцинолон 4 мг + срочная ЛКС.

Ранибизумаб вводился ежемесячно (при положительной динамике остроты зрения и толщины сетчатки инъекции могли пропускаться), триамцинолон – 1 раз в 16 недель. Через год лучшие результаты по изменению остроты зрения были достигнуты в группах больных, получавших ранибизумаб (+9 букв) в сравнении с 1-й группой (+3 буквы, $p < 0,001$). Прирост остроты зрения на фоне триамцинолона достоверно не отличался от ЛКС (+4 буквы, $p = 0,31$). К концу второго года наблюдения положительная динамика остроты зрения сохранялась в группах ранибизумаба (+7 букв при сочетании с немедленной ЛКС, $p = 0,01$; +10 букв при сочетании с отсроченной ЛКС, $p < 0,001$). В исследовании зафиксировано 3 случая эндофтальмита в группах больных, получавших ранибизумаб (0,8%). Повышение внутриглазного давления зафиксировано в 11% случаев в группе ранибизумаба, в 7% в контроле (ЛКС) и в 50% случаев на фоне триамцинолона. Хирургическое лечение по поводу катаракты чаще требовалось в группе триамцинолона, чем в других группах пациентов (59% и 14%) [31].

В исследовании III фазы CRUISE (CRVO – Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion) изучалась эффективность и безопасность интравитреальных инъекций ранибизумаба у 392 пациентов с макулярным отеком и окклюзией центральной вены сетчатки. Протокол исследования предусматривал ежемесячные интравитреальные инъекции 0,3 или 0,5 мг ранибизумаба или имитации инъекций (группа плацебо) в течение шести месяцев. К концу исследования существенное улучшение остроты зрения наблюдалось у пациентов, получавших ранибизумаб в дозе 0,3 мг (+12,7 буквы) и 0,5 мг (+14,9 буквы), но не в группе плацебо (+0,8 буквы; различия между группами: $p < 0,0001$). Острота зрения улучшилась на 15 и более букв у 46,2% и у 47,7% больных, получавших ранибизумаб в дозе 0,3 и 0,5 мг, и у 16,9% пациентов группы плацебо. Толщина сетчатки в макулярной зоне снизилась на 434 мкм на фоне введения 0,3 мг ранибизумаба, на 452 мкм – при введении 0,5 мг ранибизумаба и на 168 мкм при имитации

тации инъекций (группы ранибизумаба против плацебо: $p < 0,0001$) [32].

Бевацизумаб

Данный препарат зарегистрирован для применения при метастатическом колоректальном раке, раке молочной железы и некоторых других злокачественных опухолях, в офтальмологии применяется «off-label». Изучению бевацизумаба в лечении ДМО посвящено более 40 исследований [ClinicalTrial.gov].

В ретроспективном многоцентровом исследовании PACORES (Pan-American Collaborative Retina Study) проведено сравнение эффективности двух доз бевацизумаба (1,25 мг или 2,5 мг) у 82 пациентов с ДМО (101 глаз). В среднем выполнялось по 3 инъекции. Улучшение остроты зрения, наблюдавшееся к концу первого месяца после введения препарата ($p = 0,0001$), сохранялось на протяжении 12-месячного наблюдения. Динамика остроты зрения и толщины сетчатки была сходной при введении обеих доз. Побочные эффекты включали транзиторное повышение артериального давления (1 случай), внутриглазного давления (1 глаз), тракционную отслойку сетчатки (1 случай) [33, 34].

В многоцентровом исследовании II фазы, проведенном группой DRCR.net, проведена оценка эффективности бевацизумаба у 109 больных с ДМО. Пациенты получили пять схем лечения: 1) фокальная ЛКС в начале исследования; 2) 1,25 мг бевацизумаба в начале исследования и через 6 недель; 3) 2,5 мг бевацизумаба в начале исследования и через 6 недель; 4) 1,25 мг бевацизумаба в начале и имитации инъекций через 6 недель; 5) 1,25 мг бевацизумаба в начале и через 6 недель с фокальной ЛКС через 3 недели. На 12-й неделе исследования снижение толщины сетчатки в группе 1 составляло 21%, в группе 2 и 3 – 33%, в группе 4 – 14%, в группе 5 – 25% соответственно. На 12-й неделе острота зрения в группах бевацизумаба была выше в среднем на 1 строку, чем после ЛКС. Побочные явления при применении бевацизумаба включали эндофтальмит (1 случай) и преходящее повышение внутриглазного давления (6 случаев), у пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом зарегистрировано 2 случая инфаркта миокарда и один эпизод застойной сердечной недостаточности [35].

В двухлетнем британском исследовании III фазы BOLT (A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema) участвовали 80 пациентов с клинически значимым ДМО, которым уже выполнялся как минимум один сеанс ЛКС. Пациенты были рандомизированы на терапию бевацизумабом (1,25 мг 1 раз в 6 недель, от 3 до 9 инъекций в первые 12 месяцев, $n = 42$) и группу ЛКС (один раз в 4 месяца, от одного до трех сеансов за 12 месяцев, $n = 38$). К концу первого года исследования медиана прибавки максимальной скорректированной остроты зрения в группе бевацизумаба составила 8 букв по ETDRS, в группе ЛКС показатель снизился на 0,5 буквы ($p = 0,0002$). Прибавка на 10 и более букв наблюдалась в 5,1 раза чаще при использовании бевацизу-

маба в сравнении с ЛКС ($p = 0,02$). Уменьшение толщины сетчатки также было более убедительным на фоне анти-VEGF терапии (129 и 68 мкм, $p = 0,02$). К концу второго года исследования пациенты получили в среднем 13 инъекций бевацизумаба и 4 сеанса лазеркоагуляции. Медиана прибавки остроты зрения составила 9 букв в группе бевацизумаба и 2,5 буквы в группе ЛКС ($p = 0,005$). Прибавка остроты зрения на 10 и более букв наблюдалась у 49% и 7% пациентов соответственно ($p = 0,001$). Толщина сетчатки при использовании бевацизумаба уменьшилась в среднем на 146 мкм, в группе лазеркоагуляции – на 118 мкм [36, 37].

Мета-анализ 8 исследований, изучавших эффект однократного интравитреального введения бевацизумаба (1,25 или 1,5 мг) в сравнении с триамцинолоном (4 мг) у больных с ДМО (434 глаза), показал, что триамцинолон в большей степени восстанавливает остроту зрения на 4-й, 8-й, 12-й и 24-й неделе после инъекции ($p < 0,02$). Достоверных различий по влиянию препаратов на толщину сетчатки через 8, 12 и 24 недели не выявлено [38]. В настоящее время проводятся новые исследования, сравнивающие эффекты бевацизумаба и глюкокортикоидов: триамцинолона, дексаметазона (NCT01572350, NCT01571232, NCT01787669), бевацизумаба и ранибизумаба (NCT01635790, NCT01627249) в лечении ДМО.

Пегаптаниб

В США и в странах Европы селективный ингибитор VEGF165 пегаптаниб разрешен для лечения неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации. В нескольких исследованиях оценивали эффект препарата при ДМО. Анализ ретроспективных данных показал способность пегаптаниба при введении в дозе 0,3 мг улучшать остроту зрения в первые 6 недель после инъекции. Для получения значимого эффекта в течение 6 месяцев требовалось выполнить не менее трех инъекций [39].

В многоцентровом исследовании II фазы Macugen Diabetic Retinopathy Study 172 пациента с ДМО получали пегаптаниб в дозе 0,3, 1 или 3 мг или плацебо-инъекции. Препарат вводился в начале исследования, на неделях 6 и 12, по усмотрению исследователя – на неделе 18, 24 и 30. Начиная с недели 13, по показаниям могла быть выполнена ЛКС. Оценка результатов проводилась на 36-й неделе. Наилучшая динамика остроты зрения и толщины сетчатки наблюдалась при использовании пегаптаниба в дозе 0,3 мг. В данной группе улучшение остроты зрения на 10 и более букв наблюдалось у 34% пациентов (в контроле у 10%, $p = 0,003$), толщина сетчатки уменьшилась на 68 мкм (в контроле увеличилась на 4 мкм, $p = 0,02$). Потребность в ЛКС на фоне лечения пегаптанибом в дозе 0,3 мг возникала в 2 раза реже, чем в группе плацебо (25% и 48%, $p = 0,04$). В исследовании зафиксирован один случай эндофтальмита на 652 инъекции (0,15%), осложнений системного характера не отмечено [40].

В многоцентровом двухлетнем слепом контролируемом исследовании II–III фазы, проведенном Macugen 2013 Study Group, дана оценка эффективности применения 0,3 мг пегаптаниба у 260 больных с ДМО и снижением зрения.

Препарат или плацебо вводились 1 раз в 6 недель (в первый год 9 инъекций, во второй – по условиям протокола, в зависимости от остроты зрения, толщины сетчатки и других признаков). Начиная с 18-й недели, при необходимости могла быть выполнена ЛКС. К концу первого года исследования улучшение остроты зрения на 10 и более букв наблюдалось у 37% больных, получавших пегаптаниб, и у 20% пациентов, получавших плацебо ($p=0,005$). К концу второго года острота зрения в группе пегаптаниба улучшилась в среднем на 6,1 буквы, в группе плацебо – на 1,3 ($p<0,01$). Потребность в ЛКС возникла у 23% больных, получавших активный препарат, и у 42% пациентов, получавших плацебо ($p=0,002$). Частота побочных эффектов была сходной при введении пегаптаниба и плацебо [41].

Афлиберцепт

Препарат обладает наиболее широким спектром анти-VEGF активности, связывает VEGF-A, VEGF-B и PlGF. В США одобрен для лечения влажной возрастной дегенерации макулы и метастатического колоректального рака. Исследования афлиберцепта (VEGF Trap-Eye) при ДМО начались позднее, чем других анти-VEGF препаратов.

В исследовании II фазы DA VINCI (Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema) проводилось сравнение различных доз афлиберцепта с лазерной терапией. Пациенты были рандомизированы на следующие группы: 1) 0,5 мг афлиберцепта ежемесячно; 2) 2 мг афлиберцепта ежемесячно; 3) 3 ежемесячные инъекции по 2 мг, далее 1 раз в 2 месяца; 4) 3 ежемесячные инъекции по 2 мг, далее по потребности; 5) ЛКС. Спустя 24 недели в группах лечения афлиберцептом острота зрения улучшилась на 8,6, 11,4, 8,5 и 10,3 буквы соответственно. В группе ЛКС наблюдался более скромный результат (2,5 буквы, различия со всеми группами достоверны: $p<0,009$). На 52-й неделе в группах лечения афлиберцептом сохранялась положительная динамика остроты зрения: увеличение на 11, 13,1, 9,7 и 12 букв, в группе ЛКС – на 1–3 буквы ($p<0,0001$). Улучшение остроты зрения на 15 и более букв по таблице ETDRS наблюдалось у 40,9, 45,5, 23,8 и 42,2% больных в группах лечения афлиберцептом и у 11,4% пациентов, получивших ЛКС ($p=0,003$, $p=0,0007$, $p=0,16$, $p=0,002$ в сравнении с лазерной терапией). Толщина сетчатки в макулярной зоне в группах лечения афлиберцептом уменьшилась на 165,4, 227,4, 187,8 и 180,3 мкм, в группе ЛКС – на 58,4 мкм ($p<0,0001$). Таким образом, исследование DA VINCI продемонстрировало, что афлиберцепт в большей степени, чем ЛКС, восстанавливает остроту зрения и уменьшает толщину сетчатки при ДМО [42, 43].

В исследовании III фазы GALILEO (VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion) афлиберцепт вводился в дозе 2 мг ежемесячно, в группе сравнения проводилась имитация инъекций. В исследовании участвовали 177 пациентов, длительность наблюдения составила 24 недели. К концу исследования у пациентов, получавших афлиберцепт, острота зрения улучшилась в среднем на 18 букв, в группе сравнения – на 3,3 буквы ($p<0,0001$). Улучшение остроты зрения на 15 и более букв наблюдалось у

60,2% больных, вошедших в группу афлиберцепта, и у 22,1% больных в группе сравнения ($p<0,0001$). Уменьшение толщины сетчатки также оказалось более выраженным на афлиберцепте (448,6 и 169,3 мкм, $p<0,0001$). Наиболее частые побочные эффекты в группе активного лечения включали боль в глазах (11,5%), повышение внутриглазного давления (9,6%) и конъюнктивные кровотечения (8,7%) [44].

Представленные результаты свидетельствуют, что ингибиторы VEGF могут быть альтернативой или дополнением к традиционному лазерному лечению и применению триамцинолона у больных с ДМО.

Заключение

Разработка и внедрение в практику ингибиторов VEGF для интравитреального введения открыли новые перспективы в лечении ДМО. Использование анти-VEGF терапии, как в качестве единственного метода лечения, так и в сочетании с ЛКС, уменьшает выраженность отека макулы и повышает остроту зрения. В настоящее время для лечения ДМО в России зарегистрирован ранибизумаб (Луцентис, Genentech/Novartis). Показанием к назначению данного препарата является макулярный отек со снижением зрения и толщиной сетчатки в макулярной зоне более 300 мкм [45]. Вместе с тем, положительные результаты в рандомизированных клинических исследованиях получены при применении бевацизумаба, пегаптаниба и афлиберцепта. В проводимых в настоящее время исследованиях планируется сравнить эффективность данных препаратов в лечении ДМО (NCT01610557, NCT01627249). Изучаются эффекты интравитреального применения бевасирабиба – ингибитора транскрипции гена VEGF [46].

Офтальмологические осложнения при применении анти-VEGF терапии включают эндофтальмит, повышение внутриглазного давления, повреждение хрусталика и отслойку сетчатки. Частота этих осложнений, по данным большинства исследований, не превышает 1–1,5 случая на пациента в год. Системные побочные реакции также наблюдаются редко и включают повышение артериального давления, инсульт, инфаркт миокарда, протеинурию. Данные реакции могут быть связаны с проникновением небольшого количества препарата в кровоток. Получены данные, что уровень VEGF в кровотоке остается сниженным в течение месяца после интравитреального введения бевацизумаба и не снижается после введения ранибизумаба и пегаптаниба [47]. В настоящее время инициировано исследование, призванное оценить степень «утечки» ингибиторов VEGF в циркуляцию при интравитреальном введении (NCT01661946). Требуется специально оценить безопасность ингибиторов VEGF у «проблемных» категорий больных СД с макрососудистыми осложнениями, тяжелой артериальной гипертензией и нефропатией.

В будущих исследованиях предстоит определить оптимальную длительность анти-VEGF терапии, предикторы ее эффективности и целесообразность сочетания с другими методами лечения ДМО.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556–564. doi: 10.2337/dc11-1909.
2. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep*. 2012;12(4):34254. doi: 10.1007/s11892-012-0283-6.
3. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(9):1144–1155. PMID: 7661748.
4. Grover D, Li TJ, Chong CC. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD005656. doi: 10.1002/14651858.CD005656.pub2.
5. Mohan N, Monickaraj F, Balasubramanyam M, Rema M, Mohan V. Imbalanced levels of angiogenic and angiostatic factors in vitreous, plasma and postmortem retinal tissue of patients with proliferative diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications*. 2012;26(5):435–441. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.05.005.
6. Ma Y, Zhang Y, Zhao T, Jiang YR. Vascular endothelial growth factor in plasma and vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2):307–313.
7. Schlingemann RO, Van Noorden CJ, Diekmann MJ, Tiller A, Meijers JC, Koolwijk P, et al. VEGF Levels in Plasma in Relation to Platelet Activation, Glycemic Control, and Microvascular Complications in Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1629–1634. doi: 10.2337/dc12-1951.
8. Бондарь ИА, Климонтов ВВ. Экскреция инсулиноподобного фактора роста 1 и фактора роста эндотелия сосудов с мочой у больных сахарным диабетом 1-го типа с нефропатией. Проблемы эндокринологии. 2007;53(6):3–7. [Bondar IA, Klimontov VV. Renal excretion of insulin-like growth factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with type 1 diabetes with nephropathy. *Problemy Endocrinologii*. 2007;53(6):3–7.]
9. Nicholson BP, Schachat AP. A review of clinical trials of anti-vegf agents for diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(7):915–930. DOI: 10.1007/S00417-010-1315-Z.
10. Ford KM, Saint-Geniez M, walshe T, Zahr A, D'Amore PA. Expression and role of vegf in the adult retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(13):9478–9487. DOI: 10.1167/IOVS.11-8353.
11. Nishijima K, Ng YS, Zhong L, Bradley J, Schubert W, Jo N, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol*. 2007;171(1):53–67. doi: 10.2353/ajpath.2007.061237.
12. Al-Kateb H, Mirea L, Xie X, Sun L, Liu M, Chen H, et al. Multiple variants in vascular endothelial growth factor (VEGFA) are risk factors for time to severe retinopathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC genetics study. *Diabetes*. 2007;56(8):2161–2168. doi: 10.2337/db07-0376.
13. Errera FI, Canani LH, Silva ME, Yeh E, Takahashi W, Santos KG, et al. Functional vascular endothelial growth factor -634G>C SNP is associated with proliferative diabetic retinopathy: a case-control study in a Brazilian population of European ancestry. *Diabetes Care*. 2007;30(2):275–279. doi: 10.2337/dc06-1399.
14. Nakamura S, Iwasaki N, Funatsu H, Kitano S, Iwamoto Y. Impact of variants in the VEGF gene on progression of proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;247(1):21–26. doi: 10.1007/s00417-008-0915-3.
15. Yang X, Deng Y, Gu H, Lim A, Altankhuyag A, Jia W, et al. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and the risk of diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Mol Vis*. 2011;17:3088–3096. PMID: 22162628.
16. Коненков ВИ, Шевченко АВ, Прокофьев ВФ, Климонтов ВВ, Королев МА, Фазуллина ОН, и соавт. Ассоциации вариантов гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и генов цитокинов (IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10, TNFA) с сахарным диабетом 2 типа у женщин. Сахарный диабет. 2012; (3): 4–10. [Kononkov V, Shevchenko A, Prokof'ev V, Klimontov V, Korolev M, Fazullina O, Lapsina S, Koroleva E. Associations of vascular endothelial growth factor (VEGF) gene and cytokine (IL1B, IL4, IL6, IL10, TNFA) genes combinations with type 2 diabetes mellitus in women. *Diabetes mellitus*. 2012;(3):4–10. doi: 10.14341/2072-0351-6079]
17. Коненков ВИ, Шевченко АВ, Прокофьев ВФ, Климонтов ВВ, Королев МА, Фазуллина ОН, и др. Генетические факторы индукции нарушений регуляции ангиогенеза при сахарном диабете 2 типа. Медицинская иммунология. 2012; 14(6): 489–500. [Kononkov VI, Shevchenko AV, Prokof'ev VF, Klimontov VV, Korolev MA, Fazullina ON, et al. Geneticheskie faktory induktsii narusheniy regulyatsii angiogeneza pri sakharnom diabete 2 tipa. *Medizinskaja Immunologia*. 2012; 14(6): 489–500.]
18. Коненков ВИ, Климонтов ВВ. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений. Сахарный диабет. 2012;(4):17–27. [Kononkov V, Klimontov V. Vasculogenesis and angiogenesis in diabetes mellitus: novel pathogenetic concepts for treatment of vascular complications. *Diabetes mellitus*. 2012;(4):17–27. doi: 10.14341/2072-0351-5533]
19. Кузьмин АГ, Смирнова ОМ, Липатов ДВ, Шестакова МВ. Перспективы лечения диабетической ретинопатии: воздействие на фактор роста эндотелия. Сахарный диабет. 2009;(2):33–38. [Kuzmin A, Smirnova O, Lipatov D, Shestakova M. Prospects for the treatment of diabetic retinopathy: Modulation of endothelial growth factor. *Diabetes mellitus*. 2009;(2):33–38. doi: 10.14341/2072-0351-5395]
20. Willard AL, Herman IM. Vascular complications and diabetes: current therapies and future challenges. *J Ophthalmol*. 2012;2012:209538. doi: 10.1155/2012/209538.
21. Gupta N, Mansoor S, Sharma A, Sapkal A, Sheth J, Falatoonzadeh P, et al. Diabetic retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J*. 2013;7:4–10. doi: 10.2174/1874364101307010004.
22. Puddu A, Sanguineti R, Durante A, Nicolò M, Viviani GL. Vascular endothelial growth factor-C secretion is increased by advanced glycation end-products: possible implication in ocular neovascularization. *Mol Vis* 2012;18:2509–2517. PMID: 23112566.
23. Zhong Y, Li J, Chen Y, Wang JJ, Ratan R, Zhang SX. Activation of endoplasmic reticulum stress by hyperglycemia is essential for Müller cell-derived inflammatory cytokine production in diabetes. *Diabetes*. 2012;61(2):492–504. doi: 10.2337/db11-0315.
24. Sun J, Xu Y, Sun S, Sun Y, Wang X. Intermittent high glucose enhances cell proliferation and VEGF expression in retinal endothelial cells: the role of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell Biochem* 2010;343(1–2):27–35. doi: 10.1007/s11010-010-0495-5.
25. Qaum T, Xu Q, Jousen AM, Clemens MW, Qin W, Miyamoto K, et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(10):2408–2413. PMID: 11527957.
26. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399–2405. doi: 10.2337/dc10-0493.
27. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. Primary end point (six months) results of the ranibi-

- zumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2175–2181. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.04.023.
28. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hafez E, Do DV, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2146–2151. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.08.016.
 29. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, Channa R, Sepah YJ, Sophie R, et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(2):139–145.
 30. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. 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.
 31. Network DRCR, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064–1077. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.02.031.
 32. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1124–1133. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.02.022.
 33. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology*. 2007;114(4):743–750. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.12.028.
 34. Arevalo JF, Sanchez JG, Fromow-Guerra J, Wu L, Berrocal MH, Farah ME, et al. Comparison of two doses of primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diffuse diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 12-month follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(6):735–743. doi: 10.1007/s00417-008-1034-x.
 35. Network DRCR, Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, et al. A phase II randomized clinical trial of bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1860–1867.
 36. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month date: Report 2. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1078–1086. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.03.045.
 37. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):972–979. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.393.
 38. Zhang Y, Ma J, Meng N, Li H, Qu Y. Comparison of Intravitreal Triamcinolone Acetonide with Intravitreal Bevacizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema: A Meta-analysis. *Curr Eye Res*. 2013;38(5):578–587. doi: 10.3109/02713683.2013.767351.
 39. Querques G, Bux AV, Martinelli D, Iaculli C, Noci ND. Intravitreal pegaptanib sodium (Macugen) for diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(6):623–630. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01580.x.
 40. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, et al, Group MDRS. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1747–1757.
 41. Sultan MB, Zhou D, Loftus J, Dombi T, Ice KS, Group M1S. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1017–1018. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.045.
 42. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, et al. The DA VINCI study: phase 2 primary results of VEGF trap-eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1819–1826. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.018.
 43. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, et al. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1658–1665. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.010.
 44. Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Korobelnik J, Simader C, Groetzbach G, et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(3):278–284. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-301504.
 45. Дедов ИИ, Шестакова МВ, и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2011;(3s):2–72. [Dedov I, et al. Algorithms of Specialized Medical Care for Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes mellitus*. 2011;(3s):2–72. doi: 10.14341/2072-0351-5612].
 46. Singerman L. Combination therapy using the small interfering RNA bevasiranib. *Retina*. 2009;29(6Suppl):49–50. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181ad2341.
 47. Zehetner C, Kirchmair R, Huber S, Kralinger MT, Kieselbach GF. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(4):454–459. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302451.

Коненков Владимир Иосифович

академик РАН, директор, ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск

Климентов Вадим Валерьевич

д.м.н., зав. лабораторией эндокринологии, ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск
E-mail: klimontov@mail.ru

Черных Валерий Вячеславович

д.м.н., проф., директор, Новосибирский филиал ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова, Новосибирск

Тян Надежда Викторовна

м.н.с., лаборатория эндокринологии, ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск