

И.И. МАЛИНОВСКАЯ

ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

Республика Беларусь

Диабетическая ретинопатия и ее проявление, диабетический макулярный отек являются одной из ведущих причин слепоты во всем мире. В последнее десятилетие появилось много работ, доказывающих основную роль фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в этиопатогенезе этих заболеваний, влиянию его на развитие неоваскуляризации сетчатки и увеличению проницаемости сосудов. Данная статья посвящена результатам нового направления в лечении диабетического макулярного отека - интравитреальному введению ингибиторов VEGF.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов, антиангиогенная терапия

Diabetic retinopathy and its manifestation, diabetic macular edema, are one of the leading causes of blindness worldwide. In the last decade many papers have appeared proving the key role of the vascular endothelial growth factor (VEGF) in the etiopathogenesis of these diseases, its effect on the development of the retinal neovascularization and increased vascular permeability. This article focuses on the results of a new direction in the treatment of diabetic macular edema - intravitreal inhibitors of VEGF.

Keywords: vascular endothelial growth factor, diabetic macular edema, inhibitors of vascular endothelial growth factor

Диабетическая ретинопатия (ДР) является одним из самых тяжелых осложнений сахарного диабета (СД), часто приводящим к инвалидизации пациентов [1, 2]. Крайне важной проблемой остается лечение диабетического макулярного отека (ДМО), поскольку он является одной из основных причин потери центрального зрения у пациентов с СД [3, 4].

С одной стороны, ДМО является результатом патологической проницаемости ретинальной микрососудистой сети, приводящей к выходу в экстравазальное пространство макромолекул липопротеинов. Следствием данного процесса является повышение онкотического давления в тканях сетчатки и скопления жидкости в них [5]. С другой стороны, образование макулярного отека поддерживается нарушением функции пигментного эпителия сетчатки, одной из задач которого является резорбция жидкости из ретинальной ткани в хориокапиллярный слой [5]. Кроме того, по последним данным, повышение проницаемости капилляров сетчатки и появление отека сетчатки является результатом нарушения гематоретинального барьера, вызванного повышенной экспрессией VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) в условиях гипоксии сетчатки [6, 7].

VEGF принадлежит к семейству пептидных факторов. В настоящее время идентифицирова-

но 8 его изоформ, отличающихся количеством аминокислот. Наиболее значимой является изоформа VEGF-165.

Экспрессируется VEGF в перицитах и эндотелиоцитах хориоидеи и сетчатки, клетках пигментного эпителия, клетках Мюллера, ганглионарных и глиальных клетках [8]. Основным стимулом для его экспрессии является гипоксия [7]. Усиливают продукцию VEGF и некоторые противовоспалительные цитокины (IL-1, IL-6) и ростовые факторы (Epidermal Growth Factor, Transforming Growth Factor).

Основные биологические эффекты VEGF проявляются при его связывании с двумя основными видами рецепторов - VEGFR1 и VEGFR2, расположенных преимущественно на эндотелиоцитах и клетках Мюллера. Активация рецепторов VEGFR2 играет ключевую роль в процессах ангиогенеза, а также приводит к повышению сосудистой проницаемости [9]. За счет взаимодействия с рецепторами VEGF индуцирует комплекс механизмов формирования сосудов, который включает в себя пролиферацию эндотелиоцитов, их миграцию и индукцию синтеза металлопротеиназ - ферментов, необходимых для инвазии новообразованных сосудов в окружающие ткани [10].

В настоящее время целью новых методов лечения диабетического макулярного отека и

пролиферативной диабетической ретинопатии является ингибирование процесса активации VEGFR2 путем интравитреального введения антагонистов VEGF. История разработки и использования этих препаратов начинается с их применения в онкологии. В настоящее время анти-VEGF с успехом применяются в качестве адьювантного лечения при метастазах опухолей. Ингибиторы VEGF - это моноклональные антитела, которые селективно связываются с VEGF, блокируя его действие. Они подавляют неоваскуляризацию в опухолях, лишая их возможности дальнейшего роста. Полученные за последнее время данные об участии VEGF в развитии ДР и ДМО позволили предложить анти-VEGF в качестве консервативного лечения данной патологии. В клинической практике доступно несколько лекарственных препаратов, блокирующих биологическое действие VEGF: пегаптаниб (селективный ингибитор VEGF 165), ранибизумаб и бевацизумаб (блокаторы всех изоформ VEGF). Новым направлением в терапии ДМО и пролиферативной ДР является также применение бевасирабиба - молекулы, прерывающей синтез протеинов VEGF путем влияния на уровне РНК и афлиберсепта.

Ранибизумаб

Ранибизумаб (Люцентис®) представляет собой F_{ab}-фрагмент полноразмерного рекомбинантного моноклонального антитела, ингибирует все биологические активные изоформы VEGF. В настоящее время ранибизумаб одобрен FDA (организацией по контролю за лекарственными веществами и продуктами питания США) для лечения влажной формы возрастной макулодистрофии. Однако препарат используется многими офтальмологами всего мира и для лечения ДМО и пролиферативной ДР.

В 2006 году D.W. Chan et al. [11] впервые опубликовал пилотное исследование, в котором 10 пациентам с клинически значимым макулярным отеком интравитреально трижды ежемесячно вводили препарат в различных дозировках. 5 пациентов получали ранибизумаб в дозе 0,3 мг, а другие 5 в дозе 0,5 мг. Через 3 месяца у 40% пациентов острота зрения повысилась более чем на 15 букв по системе ETDRS, у 50% более чем на 10 букв и у 80% более чем на 1 букву. Центральная толщина сетчатки уменьшилась на 45,3 и 197,8 мкм в двух группах. Побочных эффектов исследователь не наблюдал.

В этом же году Q.D. Nguyen et al. [12] опубликовал

результаты исследования READ-1 (Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes: Phase 1). 10 пациентов с хроническим макулярным отеком получали интравитреальные инъекции 0,5 мг препарата в начале исследования, через 1, 2, 4 и 6 месяцев от начала исследования. Срок наблюдения составил 7 месяцев. Острота зрения увеличилась в среднем на 12,3 буквы, а центральная толщина сетчатки уменьшилась с 503 до 257 мкм. Общие и местные побочные эффекты не наблюдались.

В 2009 году были опубликованы результаты исследования READ-2 [13]. В этом проспективном рандомизированном мультицентровом клиническом исследовании авторами сравнивались результаты интравитреального введения ранибизумаба с фокальной лазерной фотокоагуляцией диабетического макулярного отека или «по типу решетки». 42 пациента первой группы получали 0,5 мг ранибизумаба в начале исследования, через 1, 3 и 5 месяцев. 42 пациента второй группы были пролечены фокальной лазерной фотокоагуляцией или «по типу решетки» в начале исследования и, при необходимости, через 3 месяца. 42 пациентам третьей группы проводили комбинированное лечение. Через 6 месяцев у пациентов первой группы острота зрения оказалось статистически значимо выше, чем у второй группы. Результаты комбинированного лечения третьей группы пациентов не показало статистически значимых различий по сравнению с первой и второй.

В последующем было проведено RESOLVE-исследование, целью которого была оценка эффективности и безопасности разных концентраций ранибизумаба в лечении ДМО. Предварительные результаты данного исследования были доложены на конференции ARVO в 2009 году [14]. Острота зрения у пролеченных пациентов повысилась за 12 месяцев наблюдения на 11,8 букв при введении 0,3 мг препарата и на 8,8 букв при более высокой дозе (0,5 мг). У пациентов из группы плацебо («инъекции-пустышки») острота зрения снизилась на 1,4 буквы за 12 месяцев.

Несмотря на многообещающие результаты антиангиогенной терапии ранибизумабом, для оценки результатов нового метода лечения возникла необходимость сравнить его с эффективностью интравитреального введения триамцинолона как в комбинации с лазерной фотокоагуляцией, так и без нее. В 2010 году были опубликованы результаты рандомизированного мультицентрового клинического исследования, про-

веденного DRCR (Diabetic Retinopathy Clinical Research) [15]. Объектом изучения были 854 глаза 691 пациента на протяжении 2 лет. К концу первого года наблюдения острота зрения оказалась выше в группах ранибизумаба как с ранней, так и отсроченной лазеркоагуляцией ($+9\pm 11$ и $+9\pm 12$ букв) по сравнению с группами триамцинолона в комбинации с ранним и отсроченным лазерным методом лечения ($+4\pm 13$ и $+3\pm 13$ букв соответственно). Кроме того, такие осложнения, как повышение внутриглазного давления и прогрессирование катаракты встречались гораздо чаще в группах, где пациентов лечили с использованием триамцинолона.

Результаты приведенных выше исследований подтвердили обнадеживающие результаты антиангиогенного лечения ДМО ранибизумабом, а повышение эффективности лечения при комбинировании методов подтверждает мультифакториальный патогенез данного заболевания. В настоящее время исследуется также влияние ранибизумаба на течение пролиферативной диабетической ретинопатии. DRCR.net начало проспективное рандомизированное сравнительное исследование для оценки роли ранибизумаба и триамцинолона в качестве вспомогательной терапии к панретинальной лазерной коагуляции.

Пегаптаниб

Пегаптаниб (Макуген®) - аптамер, связывает только одну изоформу VEGF₁₆₅. Показанием для интравитреального введения данного препарата также являлась влажная форма возрастной макулодистрофии, однако в 2005 году была завершена II фаза рандомизированного двойного слепого клинического исследования [16], в котором оценивалась эффективность трех интравитреальных доз 0,3, 1,0 и 3,0 мг пегаптаниба по сравнению с контролем - инъекцией-пустышкой у пациентов с клинически значимым диабетическим макулярным отеком сетчатки. Введение препарата проводили каждые 6 недель, количество инъекций на одного пациента не превышало трех. При необходимости дополнительно пациентам проводили лазерную фотокоагуляцию сетчатки [16]. Эффективность терапии оценивали по динамике остроты зрения, центральной толщины сетчатки и необходимости в дополнительной лазерной коагуляции между 3 и 6 месяцами наблюдения. Исследование показало статистически значимое улучшение остроты зрения в группе наименьшей дозы пегаптаниба (0,3 мг) по сравнению с контролем через 6

месяцев наблюдения. Достоверных различий эффективности лечения в группах с более высокими дозировками пегаптаниба не наблюдали. Более того, только 25% пациентам, пролечившимся ингибитором ангиогенеза, потребовалась дополнительная лазерная фотокоагуляция сетчатки по сравнению с 48% пациентов из контрольной группы ($p=0,04$).

В последующих работах объектом исследования являлись новообразованные сосуды сетчатки при пролиферативной диабетической ретинопатии. Так, в 2006 году A.P. Adamis et al. показали, что у 62% человек после инъекции пегаптаниба была отмечена регрессия неоваскулярных сосудов в контрольной точке исследования 36 недель, чего не зафиксировали ни в одном случае контрольной группы, в которой пациентам выполняли «инъекцию-пустышку» [17].

В одной из последних работ V.H. Gonzales et al. [18], завершившейся в 2009 году, проводилась сравнительная оценка эффективности интравитреальной инъекции пегаптаниба и панретинальной лазерной фотокоагуляции в лечении активной пролиферативной диабетической ретинопатии. Основную группу пациентов лечили инъекциями макугена каждые 6 недель в течение 6 месяцев. Контрольной группе выполняли лазерное пособие. У 90% пациентов основной группы наблюдали регрессию сосудов сетчатки уже через 3 недели и у всех 100% к 12 неделе с сохранением результата до 36 недель. В группе контроля же через 6 месяцев наблюдения у 25% пациентов отмечалась полная регрессия новообразованных сосудов, у 25% - частичная, а у 50% сохранялась активная неоваскуляризация сетчатки. Зрительные функции статистически значимо между группами не различались [18].

Указанные выше исследования показывают положительный результат лечения пегаптанибом как ДМО, так и пролиферативной ДР. Однако данные изучены пока на небольшом количестве пациентов. Нет данных по необходимому числу инъекций препаратов. В настоящее время продолжается III фаза клинического исследования пегаптаниба на течение диабетического макулярного отека.

Бевацизумаб

Бевацизумаб (Авастин®) - полное рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, активно связывает все изоформы VEGF.

В настоящее время показаниями для назначения данного препарата согласно инструкции является метастатический колоректальный рак в виде внутривенных инфузий. Однако относительно невысокая стоимость препарата, односторонность патогенетического механизма действия с пегаптаном и ранибизумабом, привело к активному использованию данного препарата в лечении различных заболеваний органа зрения, в том числе и осложненных форм диабетической ретинопатии.

В связи с применением данного препарата «вне инструкции» мы сочли необходимым включить в данную статью результаты доклинических испытаний, доказывающих отсутствие токсического эффекта и других побочных эффектов на сетчатку.

Так, J. Shahar et al. провели оценку потенциального токсического эффекта интравитреальной инъекции бевацизумаба на ткани глаза [19]. 10 кроликам в стекловидное тело вводили 2,5 мг/0,1 мл препарата, регистрировали электроретинограмму (ЭРГ) через 3 часа, 3 дня, 1 нед., 2 нед. и 4 нед. после инъекции. Через 4 недели проводили гистологическое исследование сетчатки. Пропитывание лекарственным средством всей толщины сетчатки наблюдалось через 24 часа с фактически полной элиминацией его через 4 недели. По данным ЭРГ, не было обнаружено никаких признаков токсичности, полностью отсутствовала воспалительная реакция на введение препарата [19].

R.P.A. Manzano et al. оценивали токсический эффект интравитреальной инъекции бевацизумаба с различной концентрацией на кроликах: 500 мкг/0,1 мл, 1,0 мг/0,1 мл, 2,5 мг/0,1 мл и 5,0 мг/0,2 мл [20]. Каждая концентрация вводилась в стекловидное тело трем кроликам в один глаз, а во второй для контроля вводили 0,1 мл стерильного физиологического раствора. ЭРГ снимали перед инъекцией и через 14 дней. Не было зарегистрировано ни одного статистически значимого снижения амплитуды ЭРГ. Только в одном случае при максимальной концентрации препарата (5,0 мг/0,2 мл) было продемонстрировано снижение амплитуды ЭРГ на 11% после инъекции по сравнению с начальным исследованием; однако и в контрольной группе в одном случае также отмечалось снижение амплитуды на 13%. Микроскопия сетчатки показала отсутствие токсического эффекта во всех случаях, и только при дозе 5,0/0,2 мл в одном глазу появилась небольшая клеточная инфильтрация

в стекловидном теле. Другие возможные осложнения, такие, как: катаракта, гемофтальм или отслойка сетчатки обнаружены не были.

Результаты первого рандомизированного клинического исследования эффективности интравитреальной инъекции препарата в лечении диабетического макулярного отека были опубликованы в 2007 году [21]. 109 пациентов соответственно применяемым методам лечения были рандомизированы на 5 групп:

а) фокальная фотокоагуляция в начале исследования;

б) интравитреальная инъекция 1,25 мг бевацизумаба в начале исследования и через 6 недель;

в) интравитреальная инъекция 2,5 мг бевацизумаба в начале исследования и через 6 недель;

г) интравитреальная инъекция 1,25 мг бевацизумаба в начале исследования и инъекция-пустышка через 6 недель;

д) интравитреальная инъекция 1,25 мг бевацизумаба в начале исследования и через 6 недель с дополнительной лазерной фотокоагуляцией через 3 недели.

Результаты исследования показали, что острота зрения с максимальной коррекцией на третьей неделе в группе пациентов при назначении только бевацизумаба стала выше на одну строку, а затем оставалась стабильной до 12 недель и была статистически значимо выше по сравнению с группой, получающей только фотокоагуляцию. Подобная тенденция определялась и при оценке центральной толщины сетчатки. Максимальное ее снижение отмечалось в группе бевацизумаба к третьей неделе наблюдения с дальнейшим постепенным снижением к 6, 9 и 12 неделям.

Данное исследование продемонстрировало также отсутствие статистически значимой разницы в динамике остроты зрения и центральной толщины сетчатки между группами, получающими разные интравитреальные дозы (1,25 мг и 2,5 мг) бевацизумаба. Более того, работа доказала отсутствие статистической разницы между группой, пролеченной бевацизумабом и группой с дополнительным проведением лазерной фотокоагуляции.

Указанные выше факты в дальнейшем своими исследованиями подтвердили и D.S. Lam et al. [22]. Он также оценивал эффективность двух разных интравитреальных доз бевацизумаба в течение 6 месяцев наблюдения. 48 пациен-

тов получали три ежемесячные инъекции препарата в стекловидное тело по 1,25 мг и 2,5 мг. Обе группы показали статистически значимое улучшение остроты зрения и снижение толщины сетчатки в макуле, однако и в этом исследовании не обнаружено влияния повышенной дозы препарата на конечный результат. Кроме того, проведенная работа показала необходимость повторных инъекций для поддержания достигнутого эффекта после первого введения бевацизумаба.

В 2008 году были опубликованы результаты исследований, проведенных D. Kook et al. [23]. В работе анализировался эффект препарата на хронический диабетический макулярный отек, резистентный к другим видам терапии, включая лазерную фотokoагуляцию (48%), интравитреальные инъекции триамцинолона (41%), а также витрэктомию (11%). Положительный эффект от лечения наблюдался и в этих группах в течение 12 месяцев при повторных интравитреальных инъекциях бевацизумаба. Уменьшение центральной толщины сетчатки с 463 мкм до 374 мкм произошло к шести месяцам и до 357 мкм к двенадцати месяцам наблюдения [23].

В 2009 году были опубликованы результаты рандомизированного многоцелевого клинического исследования, в котором авторами была проведена сравнительная эффективность инъекции только бевацизумаба и в комбинации с интравитреальным введением триамцинолона, а также макулярной лазерной фотokoагуляции в качестве первичного метода лечения диабетического макулярного отека [24]. 50 пациентов каждой из трех групп получали лечение в начале исследования и, при необходимости, через 12 недель. Основным параметром наблюдения была острота зрения с максимальной коррекцией, основными сроками наблюдения - 24 и 36 недели. Группа бевацизумаба показала статистически значимое улучшение остроты зрения к 6 неделе наблюдения, которая оставалась стабильной на 12, 24 и 36 неделе. Пациенты, получающие комбинированное лечение, также показали статистически значимое улучшение остроты зрения к шестой неделе наблюдения, стабильность результатов к 12 неделе, однако на 6 и 9 месяцах наблюдения было доказано снижение эффекта. У группы пациентов, которым проводилась фотokoагуляция макулярной области, отмечалась только стабилизация остроты зрения на шестой неделе и эффект сохранялся при всех последующих визитах. Центральная тол-

щина сетчатки достоверно уменьшилась во всех трех группах. Повторное лечение было проведено в 27 случаях, из них 14 пациентам понадобилась вторая инъекция бевацизумаба, 10 получили второй курс комбинированной терапии и трем пациентам была назначена повторная макулярная фотokoагуляция. Интересным фактом данного исследования была также регрессия неоваскулярных сосудов сетчатки, которая присутствовала у 9 пациентов в начале исследования. После первой инъекции бевацизумаба она наблюдалась у всех девяти глаз.

Дальнейшее изучение влияния препарата на неоваскулярные сосуды сетчатки и радужки при сахарном диабете были проведены многими исследователями [25, 26, 27, 28]. Все работы доказали статистически значимую регрессию сосудов, однако сроки их повторного формирования значительно варьируют. Y.H. Huang et al. доказали положительное влияние препарата на уменьшение частоты гемофтальмов при пролиферативной диабетической ретинопатии [28].

Большое количество исследований, посвященное оценке эффективности и безопасности интравитреальных инъекций бевацизумаба, доказывает актуальность проблемы и обосновывает дальнейший поиск режимов назначений препарата как в сочетании с другими методами лечения, так и в качестве основной терапии.

Афлиберсепт

(ловушка VEGF, VEGF Trap-Eye)

Афлиберсепт (ловушка VEGF) - ингибитор ангиогенеза с уникальным механизмом действия. Препарат является «ловушкой» для VEGF, так как его молекула имеет сходную структуру с рецептором VEGF. Данный химерный белок связывается со всеми изоформами фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A, VEGF-B), а также с фактором роста плаценты (PlGF), обладает более высокой чувствительностью по сравнению с их естественными рецепторами. Сродство его к VEGF превышает сродство моноклональных антител (в 1000 раз выше, чем у бевацизумаба) [29]. Отличительной особенностью его также является относительно длинный период полувыведения. Высокая чувствительность препарата, возможно, позволит в будущем снизить дозу однократного введения и увеличить срок действия препарата [30, 31].

В настоящее время проводятся клинические испытания по применению афлиберсепта, однако их результаты в литературе пока широко

не представлены. D.V. Do et al. опубликовали результаты I фазы исследований [32], которая показала безопасность и эффективность однократной инъекции 4,0 мг афлиберсепта у пациентов с диабетическим макулярным отеком. К четвертой неделе наблюдения все 5 из 5 пролеченных пациентов показали хороший анатомический результат по данным оптической когерентной томографии (ОКТ). Снижение фовеолярной толщины сетчатки сохранялось и на 6 неделе наблюдения у 4 из 5 пациентов. Острота зрения повысилась на 9 и 3 буквы по ETDRS к 4 и 6 неделям соответственно. В целом, инъекции препарата хорошо перенеслись пациентами, побочных эффектов не наблюдалось. Офтальмологи всего мира ждут с нетерпением результатов II фазы клинических испытаний, в которой количество пациентов и сроки наблюдений значительно увеличатся.

Бевасираниб

Воздействие на VEGF может иметь разные точки приложения: связывание молекулы, блокирование рецептора, уменьшение экспрессии. Из новейших препаратов, подавляющих экспрессию VEGF, которые в настоящее время исследуются для лечения макулярного отека, можно назвать бевасираниб (ОРКО Health, США). Он подавляет ген, продуцирующий VEGF и, как и другие антиангиогенные препараты, вводится интравитреально.

Первые результаты II фазы клинических испытаний были доложены L.J. Singerman в 2007 году [33]. 48 пациентов с диабетическим макулярным отеком получали интравитреальные инъекции 0,2, 1,5 и 3,0 мг бевасираниба ежемесячно. Результаты показали лучшую эффективность максимальной дозы препарата, однако у 4 пациентов послеоперационный период осложнился легким увеитом.

Потенциальные побочные эффекты антиангиогенной терапии

Системные побочные эффекты. Локальное введение антиангиогенных препаратов фактически исключает появление нежелательных эффектов, связанных с попаданием лекарственных веществ в системный кровоток. Однако офтальмологи должны быть ознакомлены с побочными эффектами, которые выявлялись при внутривенном введении бевацизумаба при лечении онкологических пациентов. К ним относятся артериальная гипертензия, протеинурия, нарушение образования коллатерального крово-

тока и процесса заживления ран [34]. Повышение артериального давления является следствием повышения периферического сосудистого сопротивления в результате подавления выработки оксида азота эндотелиальными клетками, образование которого стимулируется VEGF через активацию NO-синтазы, а также может быть опосредовано повреждением почечной функции [34].

Локальные побочные эффекты. Результаты имеющихся клинических исследований указывают на хорошую переносимость интравитреальных инъекций препарата, минимальное количество осложнений. Несмотря на это, нельзя полностью исключить повышенную индивидуальную чувствительность человека к назначаемому препарату. Вместе с тем, при выполнении процедуры возможно развитие осложнений, связанных с методикой введения: эндофтальмит, повреждение хрусталика, отслойка сетчатки и гемофтальм. Данные по количеству случаев эндофтальмита при применении ингибиторов VEGF в литературе различаются. Так, I. U. Scott в своих работах проанализировал результаты нескольких мультицентровых клинических исследований. Частота этого осложнения варьировала от 0,7% до 1,6% [35]. P. Suman et al. провели ретроспективный анализ 10 254 инъекций ингибиторов VEGF, в состав которых вошли 406 инъекций пегаптанаба, 3 501 бевацизумаба и 6 347 ранибизумаба. И только у одного пациента, получавшего авастин и у двух после применения люцентиса развился стерильный эндофтальмит, что составило 0,029% на инъекцию [36]. Частота выявления других локальных осложнений интравитреальной инъекции (травматическое повреждение хрусталика, отслойка сетчатки и гемофтальм) тоже была достаточно низкой и не превышала 1,5% [37, 38, 39]. Для профилактики инфекционных осложнений рекомендуется процедуру проводить в стерильных условиях операционной с соблюдением правил асептики и антисептики, а пациентам за несколько дней до инъекции и в течение недели после нее назначаются антибактериальные средства широкого спектра действия в виде инстилляций.

Заключение

Значительное количество научных исследований по проблеме лечения диабетического макулярного отека и пролиферативной диабетической ретинопатии указывает на актуальность

проблемы, подчеркивает неудовлетворенность эффективностью традиционных способов лечения. Технический, биологический и научный прогрессы доказали роль фактора роста эндотелия сосудов в патогенезе макулярного отека и привели к появлению новых лекарственных средств - моноклональных антител, ингибирующих его активность. Проведенные исследования показали эффективность интравитреального введения препаратов в их минимальной дозировке, доказали отсутствие необходимости в ее повышении. Однако тема нуждается в дальнейших исследованиях. Каждый из препаратов должен найти свое место в лечении данной патологии, обеспечив максимальный морфологический и функциональный результаты при минимуме побочных явлений и осложнений. Будущие научные исследования должны быть направлены на определение четких показаний к выбору наиболее адекватного метода лечения ДМО, целью которого должно стать сохранение или улучшение качества зрения, а в конечном итоге - качества жизни пациента, страдающего сахарным диабетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скоробогатова, Е. С. Инвалидность вследствие офтальмологических осложнений сахарного диабета в России / Е. С. Скоробогатова, Е. С. Либман // Тезисы докл. VIII съезда офтальмологов, Москва, 1-4 июня 2005 г. - М., 2005. - С. 88.
2. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 3 / Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group // *Ophthalmology*. - 1988. - Vol. 95. - P. 1307-1320.
3. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1 / Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // *Arch. Ophthalmol.* - 1985. - Vol. 103. - P. 1796-1806.
4. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic Macular Edema / R. Klein [et al.] // *Ophthalmology*. - 1984. - Vol. 91. - P. 1464-1474.
5. Ferris, F. Macular edema: a complication of diabetic retinopathy / F. Ferris, A. Patz // *Surv. Ophthalmol.* - 1984. - Vol. 28. - P. 452-461.
6. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor / L. Aiello [et al.] // *Diabetes*. - 1997. - Vol. 46. - P. 1473-1480.
7. Pigment epithelium-derived factor: neurotrophic activity and identification as a member of the serine protease inhibitor gene family / F. R. Steele [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 1993. - Vol. 90. - P. 1526-1530.
8. Regression of ocular neovascularization in response to increased expression of pigment epithelium-derived factor / K. Mori [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* - 2002. - Vol. 43, N 7. - P. 2428-2434.
9. Analysis of biological effects and signaling properties of Flt-1 (VEGFR-1) and KDR (VEGFR-2). A reassessment using novel receptor-specific vascular endothelial growth factor mutants / H. Gille [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2001. - Vol. 276. - P. 3222-3230.
10. Expression, secretion, and age-related downregulation of pigment epithelium-derived factor, a serpin with neurotrophic activity / J. Tombran-Tink [et al.] // *Neurosci.* - 1995. - Vol. 15. - P. 4992-5003.
11. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema / D. W. Chun [et al.] // *Ophthalmology*. - 2006. - Vol. 113. - P. 1706-1712.
12. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema / Q. D. Nguyen [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* - 2006. - Vol. 142. - P. 961-969.
13. READ-2 Study Group: Primary endpoint (6 months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study / Q. D. Nguyen [et al.] // *Ophthalmology*. - 2009. - Vol. 116. - P. 2175-2178.
14. RESOLVE Study Group: Safety and efficacy of ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: 12-month results of the RESOLVE study / A. Wolf [et al.] // ARVO Meeting. - Fort Lauderdale, 2009.
15. Randomized trial evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema / M. J. Elman [et al.] // *Ophthalmology*. - 2010. - Vol. 117. - P. 1064-1077.
16. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group: A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an antivascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema / E. T. Jr. Cunningham [et al.] // *Ophthalmology*. - 2005. - Vol. 112. - P. 1747-1757.
17. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib therapy in diabetic individuals / A. P. Adamis [et al.] // *Ophthalmology*. - 2006. - Vol. 113. - P. 23-28.
18. Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy / V. H. Gonzales [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* - 2009. - Vol. 93. - P. 1474-1478.
19. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (avastin) / J. Shahar [et al.] // *Retina*. - 2006. - Vol. 26. - P. 262-269.
20. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (avastin) / R. P. A. Manzano [et al.] // *Retina*. - 2006. - Vol. 26. - P. 257-261.
21. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema / I. U. Scott [et al.] // *Ophthalmology*. - 2007. - Vol. 114. - P. 1860-1867.
22. Efficacy of 1, 25 vs. 2, 5 mg intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six-month results of a

- randomized controlled trial / D. S. Lam [et al.] // Retina. – 2009. – Vol. 29. – P. 292-299.
23. Long-term effect of intravitreal bevacizumab in patients with chronic diffuse diabetic macular edema / D. Kook [et al.] // Retina. – 2008. – Vol. 28 – P. 1053-1060.
24. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema / M. Soheilian [et al.] // Ophthalmology. – 2009. – Vol. 116. – P. 1142-1150.
25. Intravitreal bevacizumab in the treatment of proliferative diabetic retinopathy / R. L. Avery [et al.] // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113. – P. 1695.e1-15.
26. Intravitreal bevacizumab for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study) / R. Jorge [et al.] // Retina. – 2006. – Vol. 26. – P. 1006-1013.
27. Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy / S. Moradian [et al.] // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 246. – P. 1699-1705.
28. Intravitreal bevacizumab and panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy associated with vitreous haemorrhage / Y. H. Huang [et al.] // Retina. – 2009. – Vol. 29. – P. 1134-1140.
29. Cytokine traps: multi-component, high-affinity blocker of cytokine action / A. N. Economides [et al.] // Nat. Med. – 2003. – Vol. 9. – P. 47-52.
30. VEGF Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects / J. Holash [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99. – P. 11393-11398.
31. Stewart, M. W. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap / M. W. Stewart, P. J. Rosenfeld // Br. J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 92. – P. 667-668.
32. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-eye in patients with diabetic macular edema / D. V. Do [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 93. – P. 144-149.
33. Singerman, L. J. Intravitreal bevasiranib in exudative age-related macular degeneration or diabetic macular edema / L. J. Singerman // 25-th Annual Meeting of the American Society of Retina Specialists, Indian Wells, December 1–5, 2007.
34. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis / X. Zhu [et al.] // Am. J. Kidney. Dis. – 2007. – Vol. 49. – P. 186-193.
35. Scott, I. U. Reducing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections / I. U. Scott, H. W. Jr. Flynn // Retina. – 2007. – Vol. 27. – P. 10-12.
36. Endophthalmitis associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy injections in an office setting / P. Suman [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 145. – P. 879-882.
37. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration / E. S. Gragoudas [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 2805-2816.
38. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration / D. M. Brown [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 1432-1444.
39. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration / P. J. Rosenfeld [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 1419-1431.

Адрес для корреспонденции

220013, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3, кор. 3,
Белорусская медицинская академия
последипломного образования,
кафедра офтальмологии,
тел. раб.: +375 17 340-02-51,
тел. моб.: +375 29 687-09-31,
e-mail: ophth.malinovskaya@mail.ru,
Малиновская И.И.

Поступила 04.04.2011 г.