



# Диабетический макулярный отек

*В рамках XXIV Международного офтальмологического конгресса «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 28 мая 2018 г.) состоялся симпозиум «Диабетический макулярный отек – практический подход». Ведущие эксперты проанализировали причины роста заболеваемости сахарным диабетом и его грозного осложнения – диабетического макулярного отека. Они также рассмотрели рекомендации общества EURETINA, согласно которым анти-VEGF-препараты признаны стандартом терапии первой линии у пациентов с диабетическим макулярным отеком. Быстрое улучшение остроты зрения при диабетическом макулярном отеке наблюдается именно на фоне анти-VEGF-терапии. Кроме того, такая терапия позволяет пациентам, особенно работающим, вести привычный образ жизни.*

Открывая симпозиум, главный офтальмолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор Владимир Владимирович НЕРОЕВ отметил, что уже несколько десятилетий наблюдается значительный рост числа больных сахарным диабетом, который к сегодняшнему дню приобрел масштабы неинфекционной пандемии. Постоянно увеличивается и количество пациентов с потенциальным риском потери зрения вследствие поражений сетчатки диабетического генеза. Учитывая масштабы проблемы и наличие в арсенале офтальмологов высокоэффективных методов предотвращения слепоты у лиц с диабетической ретинопатией и макулярным отеком, необходимо активнее использовать в практической деятельности все современные возможности для сохранения зрения пациентов. По словам профессора В.В. Нероева, именно появление группы препаратов, ингибирующих фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), который является основной причиной повышенной проницаемости ретинальных сосудов, приводящей к макулярному отеку, позволило совершить переход от лазерного лечения к медикаментозному.

В докладе, посвященном современным подходам к лечению диабетического

макулярного отека, профессор Бора ЭЛДЕМ (Университет Нассеттере, Анкара, Турция) особо подчеркнул, что эта проблема не является исключительно офтальмологической, поскольку снижение зрения вследствие поражения макулярной области негативно влияет не только на качество жизни больных сахарным диабетом, но и на возможности пациентов по уходу за собой. Говоря о лечении диабетического макулярного отека, профессор Б. Элдем напомнил, что длительное время именно лазерная коагуляция сетчатки оставалась единственным способом предотвращения слепоты у больных сахарным диабетом. Однако с начала 2000-х гг. в терапии этого серьезного осложнения диабета наступила фармакологическая эра. И если первые шаги в данном направлении были сделаны с применением off-label триамцинолона и бевацизумаба, то в настоящее время в медикаментозном лечении макулярного отека активно используются специально разработанные офтальмологические препараты.

Существует много доказательств роли сосудистого эндотелиального фактора роста в возникновении диабетических поражений сетчатки. Например, повышенные уровни VEGF коррелируют с тяжестью диабетической ретинопатии и толщиной сетчатки в анатомическом центре макулярной зоны. Вполне

логично, что основными фармакологическими препаратами, используемыми для лечения диабетического макулярного отека, являются ингибиторы ангиогенеза. Причем очень важно, что при использовании антиангиогенной терапии можно не только уменьшать макулярный отек, но и замедлять течение диабетической ретинопатии в целом, что было показано в ряде исследований, в том числе в таком глобальном проекте, как DRCR net.

Оценивая применение ингибиторов VEGF с позиции доказательной медицины, Б. Элдем указал, что к настоящему моменту накоплен большой объем данных, подтверждающих их высокую эффективность при диабетическом макулярном отеке – способность антиангиогенной терапии не только предотвращать снижение остроты зрения, но и добиваться ее значительного повышения. В исследовании RESOLVE наблюдался быстрый и значительный функциональный результат на фоне применения анти-VEGF-терапии. В исследованиях RISE и RIDE интравитреальное введение ранибизумаба имело преимущество перед контролем (имитация инъекции) в отношении улучшения остроты зрения. Причем отсроченное использование ранибизумаба (с конца второго года) в группе контроля улучшало результат (максимально скорректированная острота зрения),



## XXIV Международный офтальмологический конгресс «Белые ночи»

но он все равно был значительно хуже, чем в основной группе. Это подтверждает целесообразность как можно более раннего применения ингибиторов ангиогенеза.

Затронув часть исследований, в которых использовалась лазерная коагуляция сетчатки в качестве контроля, профессор Б. Элдем подчеркнул, что при прямом сравнении функциональных результатов лазерная коагуляция, бесспорно, проигрывает терапии ингибиторами ангиогенеза. Такие данные получены в исследовании RESTORE на примере ранибизумаба. Не менее показательный результат продемонстрирован в клинических испытаниях III фазы VIVID и VISTA, в которых использовали афлиберцепт. В основных группах (интравитреальное введение 2 мг афлиберцепта каждые четыре недели и каждые восемь недель) прибавка остроты зрения на 10 букв и более отмечалась в 53,3 и 58,3% случаев, а на 15 букв и более – в 33,3 и 31,1% случаев к концу первого года терапии соответственно. В то же время в группе лазерного лечения прибавка остроты зрения на 15 букв и более была зафиксирована лишь в 9,1 и 7,8% случаев соответственно. При этом отсроченное добавление терапии афлиберцептом к лазерной коагуляции давало минимальный результат в отношении прибавки остроты зрения.

В исследовании DRRCR net (протокол I) сравнивали эффективность интравитреальных инъекций ранибизумаба в сочетании с немедленной и отсроченной лазерной коагуляцией. Данные, полученные при пятилетнем наблюдении, показали преимущества отсроченной лазерной коагуляции перед немедленной в плане функционального результата. «Таким образом, откладывая лазерную коагуляцию и отдавая предпочтение ингибиторам VEGF как терапии первой линии, мы не только не ухудшаем прогноз в плане остроты зрения, но даже добиваемся значительно более высоких показателей зрительных функций», – отметил профессор Б. Элдем.

Докладчик акцентировал внимание аудитории на протоколе T проекта DRRCR net. Это единственное иссле-

дование, в котором проводилось прямое сравнение всех трех основных ингибиторов ангиогенеза (бевацизумаба, ранибизумаба и афлиберцепта). Причем в монорежиме лечение диабетического макулярного отека проводилось лишь первые шесть месяцев и заключалось в ежемесячном интравитреальном введении исследуемых препаратов. По истечении указанного срока исследователь мог принять решение о добавлении к назначенной схеме лазерного лечения.

К концу первого года терапии отмечалась более значимая прибавка остроты зрения в группе афлиберцепта по сравнению с группами ранибизумаба и бевацизумаба. К концу второго года терапии статистическая значимость между показателями повышения остроты зрения в группах ранибизумаба и афлиберцепта была утрачена. Однако при анализе AUC (area under the curve – площадь под кривой) – показателя, характеризующего остроту зрения пациента на протяжении всех двух лет терапии и косвенно отражающего качество его жизни в течение этого периода, было установлено, что при исходной остроте зрения ниже 20/40 афлиберцепт имел достоверные преимущества перед другими ингибиторами ангиогенеза. «И это крайне важно, поскольку большинство пациентов, обращающихся за помощью к офтальмологу, уже подошли к порогу слабовидения», – констатировал профессор Б. Элдем. Он также указал, что при использовании афлиберцепта скорость достижения функционального эффекта выше.

Особое внимание было уделено вопросу правильного выполнения загрузочной фазы лечения. Докладчик напомнил, что уже в исследовании DRRCR net (протокол I) в группе отсроченной лазерной коагуляции ежемесячные инъекции ранибизумаба приводили к постепенному уменьшению макулярного отека. Количество глаз с сохранявшимся отеком постоянно уменьшалось в первые полгода от начала лечения и достигало максимума после

В настоящее время лазерная коагуляция не рекомендуется для лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком. В терапии первой линии применяются анти-VEGF-препараты

шестой инъекции. Сходные данные были получены и в протоколе T: распространенность персистирующего макулярного отека продолжала снижаться на протяжении всех первых 24 недель на фоне интенсивного (ежемесячного) лечения. Причем вероятность сохранения отека при использовании афлиберцепта была меньше, чем при применении других исследуемых препаратов.

Именно на основании данных, полученных в протоколах I и T, были сформулированы рекомендации DRRCR net, главным принципом которых является интенсивная (ежемесячная) анти-VEGF-терапия в первые шесть месяцев с момента выявления макулярного отека. И только по ее окончании (в отсутствие должного эффекта) принимается решение о необходимости лазерной коагуляции сетчатки. Тем самым признается, что лазерная коагуляция сетчатки перестает быть самым эффективным способом сохранения зрения при диабетическом макулярном отеке с вовлечением анатомического центра макулы и более не является золотым стандартом лечения.

Завершая выступление, профессор Б. Элдем процитировал рекомендации EURETINA по ведению пациентов с диабетическим макулярным отеком: «Вследствие новых данных, полученных в результате тщательных клинических исследований, лазерная коагуляция более не рекомендуется для лечения диабетического макулярного отека. Теперь в терапии первой линии применяются анти-VEGF-препараты. При этом



Согласно рекомендациям EURETINA, афлиберцепт является препаратом выбора у пациентов с исходно более низкой остротой зрения вследствие диабетического макулярного отека

препаратом выбора у пациентов с исходно более низкой остротой зрения является афлиберцепт».

Выступление д.м.н. Анжеллы Жановны ФУРСОВОЙ (ГБУЗ «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ГНОКБ) было посвящено реальной клинической практике применения ингибиторов VEGF. В начале своего выступления она привела данные о динамике применения антиангиогенных препаратов в ГНОКБ в период с 2010 по 2018 г., еще раз подтвердив, что этот вид лечения различных заболеваний глазного дна становится все более популярным. Докладчик также остановилась на механизме действия афлиберцепта как препарата, ингибирующего не только VEGF, но и PlGF (placental growth factor – плацентарный фактор роста), особо подчеркнув роль PlGF в патологическом ангиогенном ответе.

Говоря о функциональных результатах применения анти-VEGF-терапии диабетического макулярного отека и возрастной дегенерации сетчатки, А.Ж. Фурсова акцентировала внимание аудитории на том, что повышение остроты зрения в результате лечения наблюдалось у 86 и 88% пациентов соответственно.

Были рассмотрены критерии выбора режима и интервалов лечения при возрастной дегенерации сетчатки в зависимости от динамики объема субретинальной жидкости, динамики остроты зрения и центральной толщины сетчатки.

Анжелла Жановна также продемонстрировала результаты собственного наблюдения за пациентами с диабетическим макулярным отеком, получавшими афлибер-

цепт. В группе из 100 ранее не получавших лечение пациентов уже после первой инъекции препарата афлиберцепт отмечалось повышение остроты зрения в 95% глаз. При этом среднее повышение остроты зрения после шести инъекций составило 0,38 (исходная острота зрения –  $0,08 \pm 0,1$ , после шестой инъекции –  $0,46 \pm 0,2$ ).

Рассматривая клинические примеры, А.Ж. Фурсова подчеркнула важность индивидуального подхода к лечению каждого пациента. Докладчик также отметила, что необходимо соблюдать режим загрузочных инъекций, еще раз приводя в пример рекомендации DRCR net. Выполнение загрузочной фазы лечения, состоящей из пяти последовательных инъекций, снижает риск неэффективности лечения.

В заключение докладчик перечислила фундаментальные принципы идеального терапевтического режима:

- достигать и поддерживать максимальное улучшение остроты зрения у всех пациентов, а не только у тех, у кого удастся добиться быстрого ответа. Раннее начало терапии и частота инъекций важны для повышения максимально корригированной остроты зрения;
- принимать решение, когда проводить терапию в следующий раз, а не о том, лечить ли сейчас. Необходимо минимизировать задержки в лечении, использовать превентивный подход, проводить профилактические мероприятия, направленные на сохранение и поддержание зрительных функций;
- увеличивать интервалы лечения на фоне использования препаратов с более продолжительным периодом действия (подбор интервалов для каждого конкретного пациента с работой на результат);
- проводить лечение на каждом мониторинговом визите с целью предотвращения прогрессирования заболевания.

Подводя итоги работы симпозиума, к.м.н. Федор Евгеньевич

ШАДРИЧЕВ (Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр при СПбГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1») констатировал: «В ближайшее время в повседневной практике мы будем значительно чаще сталкиваться с лицами, имеющими угрожающие зрению диабетические поражения сетчатки». Количество таких пациентов будет постоянно расти, увеличиваясь пропорционально росту числа больных диабетом. Переломить эту ситуацию вряд ли возможно, поскольку она связана с общим старением населения, неправильным образом жизни и увеличением средней продолжительности жизни больных сахарным диабетом. Следовательно, рост числа больных с поздними осложнениями сахарного диабета, к которым относятся диабетическая ретинопатия и макулярный отек, во многом предопределен.

Задача врачебного сообщества – постараться сохранить зрение максимальному количеству пациентов. Многое будет зависеть от распределения (в условиях недостаточного финансирования) имеющихся ресурсов, оценки степени риска потери зрения и эффективности терапии. Необходимо на основании данных многоцентровых исследований научиться определять группы пациентов, которым лечение требуется в первую очередь и у которых оно будет наиболее эффективным. В частности, речь идет о применении афлиберцепта у пациентов с остротой зрения 0,4 и ниже, как показано в протоколе T исследования DRCR net. При этом не следует забывать, что при использовании афлиберцепта достоверно реже требуется лазерная коагуляция сетчатки (41%) (52 и 64% – в группах ранибизумаба и бевацизумаба соответственно). Быстрое улучшение остроты зрения при диабетическом макулярном отеке наблюдается именно на фоне анти-VEGF-терапии. Кроме того, такая терапия позволяет пациентам, особенно работающим, вести привычный образ жизни. ☺