



Терапия пациентов с диабетическим макулярным отеком: современные подходы к решению проблемы

Диабетические поражения сетчатки, такие как диабетическая ретинопатия и макулярный отек, существенно ухудшают зрительные функции и снижают качество жизни пациентов.

На научно-практической конференции с международным участием, организованной в рамках XI Российского общенационального офтальмологического форума, ведущие российские и зарубежные специалисты проанализировали методы диагностики и подходы к терапии пациентов с диабетическим поражением сетчатки.



К.м.н.
Ф.Е. Шадрин

Симпозиум открыл ведущий офтальмологическим отделением Санкт-Петербургского территориального диабетологического центра при консультативно-диагностическом центре № 1, к.м.н. Федор Евгеньевич ШАДРИЧЕВ. Он отметил, что заболеваемость сахарным диабетом (СД) в нашей стране неуклонно растет. По данным Государственного регистра СД (по состоянию на 1 января 2018 г.), в 81 регионе Российской Федерации зарегистрировано

Лазерная коагуляция при диабетическом поражении сетчатки. Казнить нельзя помиловать

4 264 445 больных СД разных возрастных групп. В Санкт-Петербурге в начале 2015 г. насчитывалось 127 309 пациентов с СД, в сентябре 2018 г. – 161 853. У больных СД отмечается высокая распространенность поражений сетчатки глаза. При этом наиболее неблагоприятную группу в отношении риска развития поражений сетчатки представляют пациенты с СД 2-го типа, находящиеся на инсулинотерапии¹. Диабетическая ретинопатия и макулярный отек встречаются у большинства пациентов с СД 1-го и 2-го типов². Частота развития макулярного отека и тяжелых форм ретинопатии зависит от типа и продолжительности СД. Существующие на данный момент методы терапии диабетических поражений сетчатки включают в себя лазерную коагуляцию, инъекции ингибиторов ангиогенеза, инъекции глюкокортикостероидов (ГКС), вит-

реальную хирургию, инъекции ферментов.

Принципы ведения пациентов с диабетическим поражением сетчатки отражены в ряде международных и национальных рекомендаций. В частности, стандарты Международного совета по офтальмологии (International Council of Ophthalmology, ICO) по ведению больных с диабетическим поражением глаз, разработанные для офтальмологов и других специалистов в области здравоохранения всего мира, содержат требования к организации скрининга, тактику выявления диабетической ретинопатии, алгоритм оптимального обследования и лечения пациентов с диабетическим поражением сетчатки. Руководство, впервые опубликованное в 2013 г., обновлялось и переиздавалось в 2014 и 2017 гг. По мнению экспертов ICO, тактика ведения пациентов с диабетическим поражением

¹ Шадрин Ф.Е., Астахов Ю.С., Григорьева Н.Н. и др. Эпидемиологические аспекты поражения сетчатки при сахарном диабете (результаты скрининга диабетической ретинопатии в Санкт-Петербурге) // Офтальмологические ведомости. 2009. Т. 2. № 4. С. 13–18.

² Шадрин Ф.Е. Диабетическая ретинопатия и макулярный отек. Алгоритмы диагностики и лечения клинически значимых форм // Фарматека. 2012. № 16. С. 104–111.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

сетчатки зависит от уровня поражения и обеспеченности медицинской помощью.

Согласно рекомендациям 2014 г., под диабетическим макулярным отеком (ДМО) понимают утолщение сетчатки и/или наличие «твердых» экссудатов в заднем полюсе. ДМО подразделяют на легкий, умеренный и тяжелый. О легкой форме ДМО свидетельствуют утолщение сетчатки и/или «твердые» экссудаты в заднем полюсе, но вне центральной зоны диаметром 1000 мкм, об умеренной – утолщение сетчатки и/или «твердые» экссудаты в заднем полюсе без вовлечения анатомического центра макулы, но с захватом центральной зоны диаметром 1000 мкм. Тяжелый ДМО характеризуется вовлечением анатомического центра макулы³.

В редакции руководства 2017 г. выделены формы ДМО на основании проявлений на глазном дне при офтальмоскопии (при мидриазе): без вовлечения центра (утолщение сетчатки без захвата центральной зоны диаметром 1 мм) и с вовлечением центра (утолщение сетчатки с захватом центральной зоны диаметром 1 мм)⁴.

Последнее десятилетие основным методом лечения ДМО является терапия ингибиторами ангиогенеза (афлиберцепт, ранибизумаб) и ГКС в качестве второй линии терапии (дексаметазона имплант). Действие ранибизумаба направлено на ингибирование фактора роста эндотелия сосудов А (vascular endothelial growth factor, VEGF), тогда как препарат афлиберцепт

(Эйлеа) связывает все изоформы VEGF-A и плацентарный фактор роста (placental growth factor, PlGF)^{5, 6}. Лекарственная терапия сместила лазерную коагуляцию сетчатки как метод лечения ДМО на второй план. При этом многие врачи предпочитают лазерную коагуляцию сетчатки применять в комбинации с ингибиторами ангиогенеза. В связи с этим множество вопросов вызывают сроки добавления лазерного лечения к анти-VEGF-терапии.

В исследовании Protocol I M.J. Elman и соавт. оценивали эффективность терапии ранибизумабом в комбинации с немедленной или отсроченной лазерной коагуляцией у пациентов с ДМО⁷. Результаты пятилетнего наблюдения показали, что отсроченное добавление лазерной коагуляции сетчатки к ингибитору ангиогенеза сопровождается более выраженным улучшением зрения у пациентов с исходно меньшей остротой зрения по сравнению с немедленной лазерной коагуляцией. Эти и другие данные свидетельствуют о необходимости проведения монотерапии анти-VEGF-препаратами в первые месяцы лечения ДМО для более значимого повышения остроты зрения⁸.

Согласно рекомендациям DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network – коллаборация экспертов, задачей которых является инициация и проведение мультицентровых клинических исследований диабетической ретинопатии, ДМО и связанных

с ними состояний), первые полгода инъекции следует выполнять ежемесячно. Если после двух последних инъекций шестимесячной терапии ингибиторами ангиогенеза улучшения не наблюдается, к лечению добавляют лазерную коагуляцию сетчатки (фокальную или по типу «решетки»).

Клинические рекомендации по терапии ДМО Европейского общества витреоретинальных специалистов (EURETINA) также подтверждают, что применение анти-VEGF-препаратов в монорежиме у пациентов с макулярным отеком позволяет значительно повысить остроту зрения. При этом ранибизумаб наравне с другими анти-VEGF-препаратами можно использовать при остроте зрения более 69 букв по шкале ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). У пациентов с остротой зрения менее 69 букв препаратом выбора считается афлиберцепт⁹.

ГКС относятся ко второй линии терапии ДМО. Вводить их в схему лечения, по мнению экспертов, следует при отеках, резистентных к анти-VEGF-препаратам. ГКС также используются у пациентов с артефакцией и тех, кому не подходит анти-VEGF-терапия¹⁰.

В алгоритме лечения пациентов с ДМО произошли существенные изменения благодаря появлению новых фармакологических методов, таких как интравитреальная анти-VEGF-терапия и импланты с дексаметазоном. Это позволило отодвинуть хирургические и лазерные вмешательства на второй план.

³ International Council of Ophthalmology, Guidelines for Diabetic Eye Care, 2014.

⁴ International Council of Ophthalmology, Guidelines for Diabetic Eye Care, 2017.

⁵ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эйлеа, ЛП-003544 от 10.12.2018.

⁶ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Луцентис, ЛСР-004567/08 от 27.04.2017.

⁷ Elman M.J., Aiello L.P., Beck R.W. et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema // Ophthalmology. Vol. 117. № 6. P. 1064–1077.

⁸ Elman M.J., Ayala A., Bressler N.M. et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results // Ophthalmology. Vol. 122. № 2. P. 375–381.

⁹ 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. Vol. 237. № 4. P. 185–222.

¹⁰ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Озурдекс, ЛП 001913 от 15.01.2018.

Офтальмология



XI Российский общенациональный офтальмологический форум

офтальмология

Кроме того, одним из преимуществ анти-VEGF-терапии перед лазерной коагуляцией сетчатки является ее эффективность независимо от исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и артериального давления¹¹. Это не означает, что пациенты с ДМО не нуждаются в компенсации СД, но применение анти-VEGF-терапии позволяет пациентам более плавно и постепенно достигать целевых значений HbA1c и артериального давления, корректировать дислипидемию.

Последние рекомендации ассоциации отечественных врачей-офтальмологов во многом соответствуют международным рекомендациям по лечению ДМО и диабетической ретинопатии. По мнению российских специалистов, при клинически значимом ДМО рекомендуются интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза или ГКС в виде импланта для интравитреального введения, в том числе в сочетании с лазерной коагуляцией сетчатки. Почему в различных международных клинических рекомендациях лазерной коагуляции сетчатки отводится не последняя роль, хотя данный метод больше не является первой линией терапии? По данным исследования Протокол T, в лазерной коагуляции сетчатки, проводимой в качестве терапии спасения, нуждалась почти половина пациентов с ДМО (усредненный показатель – 52%). При этом лазерная коагуляция сетчатки в группе терапии препаратом Эйлеа требовалась меньшему числу пациентов по сравнению с группами терапии ранибизумабом¹². Безусловно, полностью исключать лазерную коагуляцию сетчат-

ки из арсенала офтальмологов нецелесообразно.

Современная технология лазерного лечения сетчатки подразумевает щадящий подход. Так, в рекомендациях ICO-2017 отражены общие требования к выполнению лазерной коагуляции в макулярной зоне. При проведении фокальной прямой лазерной коагуляции воздействие должно затрагивать все просачивающиеся микроаневризмы в области утолщения сетчатки в пределах 500–3000 мкм от анатомического центра макулярной зоны, но не ближе чем 500 мкм от края диска зрительного нерва (ДЗН). При этом изменение цвета микроаневризмы не требуется, но легкое бело-серое окрашивание сетчатки должно визуализироваться под всеми микроаневризмами, подвергшимися воздействию. При лазерной коагуляции по типу «решетки» воздействию подвергаются зоны с диффузным просачиванием или отсутствием перфузии (500–3000 мкм выше, назальнее, ниже и 500–3500 мкм височнее от анатомического центра макулярной зоны). Не обрабатываются участки, расположенные ближе 500 мкм от края ДЗН, ожоги должны быть едва видимыми (светло-серыми), расстояние между наносимыми ожогами должно соответствовать двум диаметрам ожога⁴. Панретинальная лазерная коагуляция сетчатки показана при пролиферативной диабетической ретинопатии. Основной задачей панретинальной лазерной коагуляции является предупреждение или регрессия неоваскуляризации. Основное преимущество панретинальной лазерной коагуляции перед курсом инъекций, например ранибизумаба, заключается в более низ-

кой стоимости. Кроме того, этот метод лечения не несет в себе риск системного воздействия¹³.

Ф.Е. Шадричев акцентировал внимание аудитории на основных ошибках, допускаемых при лазерном лечении диабетических поражений сетчатки:

- при панретинальной лазеркоагуляции: малый размер коагулятов, большое расстояние между наносимыми ожогами, нанесение коагулятов на большом расстоянии от края ДЗН при его неоваскуляризации, выполнение панретинальной коагуляции без прямой обработки ретиальной неоваскуляризации, отсутствие обработки участков «видимого благополучия», большой интервал между сеансами панретинальной коагуляции, гипердиагностика в плане препролиферативной ретинопатии;
- при фокальной лазеркоагуляции или по типу «решетки»: интенсивность ожога (особенно переход с более отечной на менее отечную сетчатку), малое расстояние между наносимыми ожогами, использование паттерн-коагуляции.

По словам докладчика, при проведении панретинальной лазерной коагуляции основной ошибкой является гиповоздействие, а при фокальной или по типу «решетки» – гипervоздействие на сетчатку.

В заключение Ф.Е. Шадричев подчеркнул, что в настоящий момент золотым стандартом лечения и патогенетически обоснованной терапией ДМО с вовлечением центра является анти-VEGF-терапия, сместившая лазерную коагуляцию сетчатки на второй план. Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза и ГКС может применяться как в монорежиме, так

¹¹ Evans M., Crane M., Katz T. Effect of baseline hemoglobin A1c and on-treatment blood pressure at week 100 in the VIVID-DME and VISTA-DME studies // www.abstractsonline.com/Plan/SSResults.aspx.

¹² Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R. et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial // *Ophthalmology*. 2016. Vol. 123. № 6. P. 1351–1359.

¹³ Gross J.G., Glassman A.R., Jampol L.M. et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial // *JAMA*. 2015. Vol. 13. P. 1–11.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

и в сочетании с лазерной коагуляцией сетчатки или витрэктомией. Лазерная коагуляция в свою очередь остается основным методом

лечения пролиферативной диабетической ретинопатии и позволяет пациенту сохранить зрение на длительный срок. Совершенс-

твование методик лазерной коагуляции сетчатки направлено на уменьшение деструктивного компонента воздействия.

Максимизация пользы для пациента с ДМО – пристальный взгляд на клинические исследования и рекомендации

Как отметил профессор Майкл УЛЬБИГ, офтальмолог, старший врач офтальмологической клиники Университетской клиники Рехтс дер Изар Технического университета Мюнхена (Германия), рекомендации EURETINA – одно из наиболее полных руководств по лечению ДМО, существующих на данный момент. Согласно данным рекомендациям, лазерная коагуляция сетчатки больше не является стандартом лечения при ДМО. Относительные показания для ее проведения – вазогенная субформа ДМО с фокально сгруппированными микроаневризмами и текущими капиллярами, ЦТС < 300 мкм или персистирующая макулярная адгезия⁹.

В Германии для терапии больных с ДМО с вовлечением центра в первой линии широко применяются анти-VEGF-препараты, во второй линии – интравитреальные инъекции ГКС (озурдекс, илувиен (последний не зарегистрирован для применения в офтальмологии на территории РФ)). Один из вопросов, который часто интересует врачей: какой анти-VEGF-препарат выбрать для лечения пациентов с ДМО? В независимом исследовании DRRCR.net (Протокол T) проводилось прямое сравнение анти-VEGF-препаратов с целью оценки их эффективности в лечении ДМО. Во всех группах лечения через 52 недели отмечалось повышение остроты зрения со значимым преимуществом в группе терапии афлибер-

цептом. К концу второго года во всех трех группах анти-VEGF-терапии достигнутые результаты сохранялись¹². При анализе остроты зрения на протяжении двух лет у пациентов с исходно более низкой остротой зрения афлиберцепт демонстрировал значительное преимущество перед другими препаратами. Сказанное означает, что пациенты, получавшие афлиберцепт, лучше видели в течение всех двух лет исследования, а не достигали этого результата лишь к концу второго года терапии¹⁴. Кроме того, лазерная коагуляция сетчатки, назначавшаяся в данном исследовании в качестве терапии спасения, требовалась значительно меньшему числу пациентов из группы афлиберцепта по сравнению с группами бевацизумаба и ранибизумаба (41 против 64 и 52% соответственно)¹².

Докладчик подчеркнул необходимость раннего выявления ДМО и назначения анти-VEGF-терапии для сохранения зрительных функций и нормального качества жизни пациентов. Он отметил, что клиническая практика подтверждает целесообразность проведения ангиографии после шестимесячного курса интравитреальных инъекций ингибиторами ангиогенеза для обнаружения возможного просачивания из капилляров и общей оценки состояния сетчатки.

Докладчик также затронул вопрос о сроках возможного добавления лазерной коагуляции сетчатки к анти-VEGF-терапии,



Профессор
М. Ульбиг

сославшись на Протокол I: через пять лет (260 недель) исследования прибавка остроты зрения была более выраженной в группе отсроченного лазера по сравнению с немедленным в подгруппе пациентов с исходно более низкой остротой зрения⁷.

Независимо от проведения лазерной коагуляции сетчатки уже через три года терапии ингибиторами ангиогенеза количество инъекций препаратом достигло 0–1 инъекции в год. Это свидетельствует о возможности значимого снижения количества инъекций вплоть до полного их прекращения у пациентов с ДМО в течение первых нескольких лет анти-VEGF-терапии.

В 2017 г. были опубликованы данные Кокрейновского метаанализа рандомизированных клинических исследований анти-VEGF-препаратов у пациентов с ДМО¹⁵. Ученые изучали эффективность трех наиболее широко применяемых анти-VEGF-препаратов афлиберцепта (Эйлеа), ранибизумаба и не зарегистрированного для применения в офтальмологии беваци-

¹⁴ Jampol L.M., Glassman A.R., Bressler N.M. et al. 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. Vol. 134. № 12.

¹⁵ Virgili G., Parravano M., Evans J.R. et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 6. CD007419.



XI Российский общенациональный офтальмологический форум

зумаба. При анализе 17 исследований (4031 глаз) выявлено, что на фоне применения афлиберцепта вероятность улучшения остроты зрения на три строки и более была выше примерно на 30%, чем при использовании ранибизумаба и бевацизумаба.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении пациентов с ДМО с помощью интравитреального введения анти-VEGF-препаратов, некоторые вопросы остаются нерешенными. Так, спорными являются вопросы о времени прекращения или переключения терапии, перехода на другой анти-VEGF-препарат или ГКС, применении дополнительной лазерной коагуляции.

На большинство вопросов можно найти ответы, проанализировав результаты клинических исследований эффективности анти-VEGF-терапии у больных с ДМО, в частности DRСR.net. Первые полгода терапии инъекции анти-VEGF-препаратов про-

водят ежемесячно. Если через шесть месяцев улучшения нет, не следует торопиться с переходом на другой препарат, поскольку действие терапии может быть отсроченным. При дальнейшем отсутствии эффекта целесообразно назначить другой препарат. При рецидивировании ДМО необходимо снова начать терапию анти-VEGF-препаратом с загрузочных инъекций. При оценке эффективности лечения важно помнить о таком явлении, как «эффект потолка» на 70 буквах (по шкале ETDRS), при котором у ряда пациентов по достижении данного показателя дальнейшей положительной динамики не наблюдается.

Таким образом, в Германии анти-VEGF-терапия при ДМО признана первоочередной. В монорежиме этот метод позволяет значительно повысить остроту зрения. Афлиберцепт признан препаратом выбора у пациентов с ДМО при исходной максимально корриги-

рованной остроте зрения (МКОЗ) менее 69 букв.

В исследовании DRСR.net (Протокол Т) афлиберцепт имел преимущество перед ранибизумабом в течение первого года лечения. Несмотря на сравнимые результаты через два года, период, по истечении которого ранибизумаб показал аналогичную эффективность, был более продолжительным¹².

Подводя итог, профессор М. Ульбиг констатировал, что в первой линии терапии ДМО с вовлечением центра применяется анти-VEGF-препарат афлиберцепт – как минимум шесть интравитреальных инъекций в первый год. Переходить на другой препарат или применять отсроченное лазерное вмешательство можно только после шести инъекций анти-VEGF-препарата. Как правило, через четыре-пять лет после начала терапии значительно улучшается анатомическое и функциональное состояние сетчатки, инъекции могут не потребоваться.



Профессор, д.м.н.
С.В. Янченко

Профессор кафедры глазных болезней Кубанского государственного медицинского университета (Краснодар), д.м.н. Сергей Владимирович ЯНЧЕНКО рассмотрел несколько клинических случаев применения афлиберцепта (интравитреальное введение) у пациентов с ДМО. Он отметил, что прежние представления о режиме и правилах проведения анти-VEGF-терапии претерпели существ-

Применение препарата афлиберцепт у пациентов с ДМО в клинической практике

венные изменения. Сегодня режим проведения инъекций «по требованию», отмена терапии после первой инъекции при появлении положительной динамики считаются нецелесообразными.

В рандомизированных клинических исследованиях показана необходимость проведения пяти последовательных загрузочных инъекций, а также лечения в проактивных режимах, не допускающих возврата активности заболевания. Обязательными атрибутами современной анти-VEGF-терапии являются длительный период проведения и мониторинг.

В реальной клинической практике иногда возникают сложности при лечении больных с диабетическим поражением сетчатки. В силу финансово-организационных причин пациенты не получают необ-

ходимое число интравитреальных инъекций анти-VEGF-препаратами. При длительном лечении у пациентов с СД развивается резистентность к проводимой терапии, а также повышается риск развития депрессии.

Всесторонний анализ результатов наблюдений в реальной клинической практике позволяет сделать вывод о необходимости загрузочных инъекций анти-VEGF-препаратов. Наиболее удобны как для врача, так и для пациента проактивные режимы лечения – фиксированный с последующим переходом на «лечить и увеличивать интервал».

В заключение профессор С.В. Янченко подчеркнул, что при очевидных сложностях следует стремиться к максимальной реализации основных принципов антиангиогенной терапии. ●