



Персонализированный подход к терапии ДМО – движение к успеху

Несмотря на достижения в лечении заболеваний сетчатки, диабетический макулярный отек (ДМО) остается одной из основных причин необратимой потери зрения. В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Байер», ведущие российские эксперты обсудили нерешенные проблемы в лечении ДМО и эффективность патогенетически обоснованной терапии ДМО с учетом индивидуальных особенностей пациентов. В обсуждении приняли участие заведующая офтальмологическим отделением Новосибирской областной клинической больницы, заслуженный врач РФ, д.м.н. Анжелла Жановна ФУРЦОВА и заведующий офтальмологическим отделением Санкт-Петербургского территориального диабетологического центра, к.м.н. Федор Евгеньевич ШАДРИЧЕВ.

Понятие персистирующего диабетического макулярного отека (пДМО) со временем претерпело изменения. Как отметила А.Ж. Фурсова, оно менялось так же поступательно, как и методы его лечения. До эры анти-VEGF-терапии о пДМО говорили, если у пациента наблюдался плохой ответ на фокальную лазерную коагуляцию (ЛК). В переходном периоде, сразу после внедрения интравитреальных инъекций (ИВИ), пДМО определялся, если у пациента отмечался недостаточный ответ на комбинированное лечение ЛК, анти-VEGF-препаратами и глюкокортикостероидами (ГКС). В настоящий момент, когда анти-VEGF-терапия стала основным стандартом лечения, существует несколько возможных определений пДМО в зависимости от времени сохранения и оцениваемого параметра отека. Одним из основных подходов считается определение пДМО на основании абсолютного значения толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС). С внедрением метода оптической когерентной томографии (ОКТ) появилась возможность оценивать толщину сетчатки у пациентов

с ДМО и без него¹. Группа экспертов DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) на основании проведенных клинических исследований охарактеризовала персистирующий и хронический ДМО. На персистирующий ДМО указывает ТЦЗС ≥ 250 мкм в течение 24-недельной анти-VEGF-терапии. В дальнейшем такой отек рассматривается как хронический пДМО. Отек считается хроническим персистирующим до тех пор, пока не будут достигнуты ТЦЗС ≤ 250 мкм и снижение ТЦЗС по крайней мере на 10% по сравнению с показателем на 24-й неделе анти-VEGF-терапии.

Другим подходом является определение пДМО на основании количественного изменения ТЦЗС. Хронический пДМО устанавливается, если изменение ТЦЗС не достигает заданного предела (предел относительного или абсолютного изменения). Эксперты DRCR.net использовали данный метод для оценки степени ответа на анти-VEGF-терапию: хороший ранний (уменьшение ТЦЗС $> 20\%$ исходного значения) и ограниченный ранний ответ (уменьшение ТЦЗС $< 20\%$ исходного).

В исследовании пациенты с ограниченным ответом сталкивались с «эффектом потолка»: их исходная ТЦЗС составляла в среднем 345 мкм в отличие от пациентов с хорошим ранним ответом (средняя исходная ТЦЗС – 433 мкм). Таким образом, установлено, что на определение анатомического ответа влияют исходные показатели макулярного отека, что затрудняет оценку ответа на терапию с помощью данного показателя².

При другом варианте оценки анатомического ответа учитывается исходное значение ТЦЗС. Например, при исходном ТЦЗС 400 мкм ответ будет считаться хорошим, если относительное уменьшение отека составит 10% и более, при исходном ТЦЗС 401–500 мкм – 15% и более, при 501–600 мкм – 20% и более, при исходном ТЦЗС более 600 мкм – 25% и выше³. Терапевтическая тактика при персистирующем ДМО предполагает также оценку витреоретинального интерфейса, поскольку пациенты с ДМО склонны к витреоретинальным патологиям. При ведении пациентов с ДМО требуется тщательное наблюдение за витреоретинальным интерфейсом с целью своевремен-

¹ Browning D.J., McOwen M.D., Bowen R.M.Jr., O'Marah T.L. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmol.* 2004; 111 (4): 712–715.

² Dugel P.U., Campbell J.H., Kiss S., et al, Association between early anatomic response to anti-vascular endothelial growth factor therapy and long-term outcome in diabetic macular edema: an independent analysis of Protocol I Study Data. *Retina.* 2019; 39 (1): 88–97.

³ Sorour O.A., Levine E.S., Baomal C.R., et al. Persistent diabetic macular edema: definition, incidence, biomarkers, and treatment methods. *Surv. Ophthalmol.* 2023; 68 (2): 147–174.



XXIX Международный офтальмологический конгресс «Белые ночи»

ного выявления, например, эпиретинального фиброза.

Анти-VEGF-препараты рассматриваются в качестве первой линии терапии ДМО независимо от наличия эпиретинальной мембраны (ЭРМ). По данным исследований, пациенты с ЭРМ и без ЭРМ демонстрируют сопоставимую прибавку максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) на фоне терапии ДМО^{4,5}. В то же время у некоторых пациентов с развитием ЭРМ снижается эффективность анти-VEGF-терапии вследствие образования механического барьера и затруднения проникновения препарата в сетчатку из стекловидного тела, а также выделения клетками ЭРМ цитокинов и факторов роста (в том числе VEGF), поддерживающих и усугубляющих отек. Пациентам с ЭРМ и сохраняющимся ДМО на фоне анти-VEGF-терапии рекомендовано хирургическое лечение.

Основным методом лечения пДМО является терапия ингибиторами ангиогенеза. При необходимости к ним добавляют ГКС и лазерную коагуляцию.

В продолжение темы Ф.Е. Шадричев отметил, что лекарственная терапия отодвинула лазерную коагуляцию сетчатки на второй план. Тем не менее лазерная коагуляция в клинической практике зачастую применяется в комбинации с анти-VEGF-препаратами. Актуальным остается вопрос о сроке добавления ЛК к ингибиторам ангиогенеза.

Согласно протоколам клинических исследований, на фоне продолжающейся анти-VEGF-терапии лазерную коагуляцию в качестве терапии спасения используют после 24-й недели лечения, повторное введение ЛК возможно не ранее чем через 13 недель после предыдущего сеанса лазерной

коагуляции при наличии критериев терапии спасения (при персистирующем или угрожающем фовеамакулярном отеке после 24-й недели лечения анти-VEGF препаратом при отсутствии улучшений в ТЦЗС и МКОЗ в течение двух месяцев).

В исследовании Protocol I оценивали эффективность анти-VEGF-терапии в комбинации с немедленной или отсроченной лазерной коагуляцией у пациентов с ДМО⁶. Немедленную ЛК (фокальную или по типу «решетки») проводили в течение 3–10 дней после инъекции анти-VEGF-препарата, отсроченную ЛК – через 24 недели после первой инъекции анти-VEGF-препарата при наличии критериев терапии спасения. Результаты пятилетнего наблюдения показали, что отсроченное добавление ЛК сетчатки к анти-VEGF-терапии сопровождается более выраженным улучшением зрения у пациентов с исходно низкой остротой зрения по сравнению с немедленной ЛК. Эти и другие данные свидетельствуют о необходимости проведения монотерапии анти-VEGF-препаратами в первые месяцы лечения ДМО для более значимого повышения остроты зрения.

«Почему мы так стремимся отодвинуть лазерную коагуляцию? Прежде всего потому что лазерная коагуляция по сути – деструктивный способ воздействия, к ней надо подготовить пациента», – пояснил Ф.Е. Шадричев. Согласно рекомендациям DRCR.net, первые полгода следует выполнять ежемесячные инъекции ингибиторами ангиогенеза. Если после двух последних инъекций шестимесячной терапии анти-VEGF-препаратом улучшения не наблюдается, добавляют ЛК. «Рекомендациям DRCR.net наиболее соответствует препарат афлибер-

цепт с пятью ежемесячными загрузочными инъекциями», – уточнил докладчик. По данным исследования Protocol T, около 60% пациентов группы афлиберцепта (Эйлеа) не потребовалось проведение ЛК.

По словам А.Ж. Фурсовой, введение интравитреальной анти-VEGF-терапии позволило отодвинуть ГКС и ЛК на второй план. Сегодня вводить ГКС в схему лечения рекомендуется при отеках, резистентных к анти-VEGF-препаратам.

В исследовании DRCR.net Protocol U добавление ГКС к анти-VEGF-препаратам после шестимесячной терапии показало улучшение в резолуции отека, однако преимуществ в отношении повышения остроты зрения у пациентов с персистирующим отеком не выявлено. Кроме того, в группе комбинированного лечения отмечалось значимо большее количество нежелательных явлений (НЯ)⁷.

По мнению А.Ж. Фурсовой, заслуживает внимания система градации структурных биомаркеров, предложенная Европейской школой повышения квалификации в офтальмологии (ESASO) в 2020 г. В ее основе лежит балльная система оценки степени тяжести макулярного отека в зависимости от параметров: ТЦЗС (≤ 300 мкм, 300–500 мкм, ≥ 500 мкм), типа отека (диффузный, с отслойкой нейроэпителия, кистозный, смешанный), интравитреальных кист (≤ 250 мкм, 250–500 мкм, ≥ 500 мкм), состояния эллипсоидной зоны и наружной пограничной мембраны (≤ 200 мкм, ≥ 200 мкм), гиперрефлективных фокусов (< 10 , 11–20, > 20), дезорганизации внутренних слоев сетчатки, состояния витреомакулярного интерфейса. Ответ на лечение определяется исходя из набранных баллов.

⁴ Kang Y.K., Park H.S., Park D.H., Shin J.P. Incidence and treatment outcomes of secondary epiretinal membrane following intravitreal injection for diabetic macular edema. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 528.

⁵ Kocak Altintas A.G., Ilhan C., Cankurtaran M. The effects of epiretinal membranes on the treatment outcomes of intravitreal aflibercept injection in diabetic macular edema: a real-life study. *Int. Ophthalmol.* 2020; 40 (10): 2635–2641.

⁶ 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. *Ophthalmol.* 2015; 122 (2): 375–381.

⁷ Maturi R.K., Glassman A.R., Liu D., et al. Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: a DRCR Network phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2018; 136 (1): 29–38.



В одном из исследований ответ на терапию определялся при значении коэффициента редукции отека 0,8 (80%) по результатам ОКТ. Отличный ответ (по J.R. Abraham, 2009) – достижение коэффициента редукции после 1-й инъекции, ранний ответ – после 3-й инъекции, медленный ответ – между 12-й и 52-й неделями. Результаты исследования показали, что на фоне терапии афлиберцептом происходит постепенное разрешение выраженного и тяжелого макулярного отека. Рост доли пациентов с начальным макулярным отеком в первые пять месяцев терапии был связан с разрешением более тяжелых форм ДМО.

По мнению Ф.Е. Шадричева, так называемая сэндвич-терапия – весьма перспективный метод, позволяющий пролонгировать действие одного препарата другим и оказывать влияние на разные звенья патогенеза ДМО, особенно у пациентов с персистирующим макулярным отеком. Эксперт также отметил, что в случае персистирующего ДМО необходима осторожность при рассмотрении вопроса о замене одного ингибитора ангиогенеза другим. По данным *post-hoc*-анализа исследования Protocol I, у 40% пациентов наблюдался персистирующий ДМО к 24-й неделе лечения⁸. Однако при продолжении терапии тем же анти-VEGF-препаратом 60% пациентов с наличием отека на 24-й неделе не имели ДМО в дальнейшем.

Резюмируя сказанное, Ф.Е. Шадричев констатировал, что для интерпретации ответа на лечение важна оценка исходных характеристик заболевания (ТЦЗС, биомаркеры ОКТ, состояние витреоретинального интерфейса), при формировании ЭРМ и тракций целесообразно рассмотреть возможность применения витреальной хирургии. ГКС

и ЛК могут применяться в дополнение к проводимой анти-VEGF-терапии. Но следует сохранять бдительность в отношении развития НЯ. При персистирующем ДМО после трех и более инъекций анти-VEGF-препаратом улучшения могут быть связаны с продолжением лечения, а не со сменой терапии. А.Ж. Фурсова напомнила, что, согласно клиническим рекомендациям по терапии ДМО Европейского общества витреоретинальных специалистов (EURETINA), применение анти-VEGF-препаратов в монорежиме у пациентов с макулярным отеком позволяет значительно повысить остроту зрения. Лечение ДМО существенно продвинулось с появлением интравитреальной анти-VEGF-терапии, которая отодвинула хирургические и лазерные вмешательства на второй план.

Выполнение фокальной ЛК или по типу «решетки» предполагается при наличии у пациента ДМО без вовлечения центра. При ДМО с вовлечением центра показано интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза или ГКС импланта без или в сочетании с ЛК. Важную роль в достижении успеха играет выбор режима анти-VEGF-терапии.

В исследовании Protocol I анти-VEGF-терапия применялась в режиме «по потребности» (PRN), что способствовало уменьшению ИВИ при поддержании МКОЗ на протяжении пяти лет. Однако в расширенном исследовании Protocol T (альтернативное название Protocol TX) с третьего по пятый год исследования наблюдалось снижение МКОЗ в среднем на 4,7 буквы. Данное снижение зрения авторы исследования объяснили в том числе недостаточным количеством мониторинговых визитов.

В реальной клинической практике использование режима PRN офтальмологами швейцарской клиники с 2007 по 2012 г. для лечения пациентов с ДМО не позволяло сохранить максимально возможное улучшение МКОЗ в долгосрочной перспективе. Перевод пациентов с ДМО на режим «лечить и увеличивать интервал» (Treat & Extend, T&E) с 2013 по 2017 г. позволил сохранять ранее достигнутые функциональные показатели на протяжении длительного периода времени.

При использовании режима «лечить и увеличивать интервал» можно снизить количество ИВИ и мониторинговых визитов. Представленная экспертом схема терапии ДМО афлиберцептом предусматривает проведение пяти ежемесячных загрузочных инъекций, затем инъекция через два месяца. В дальнейшем терапия может быть продолжена в режиме «лечить и увеличивать интервал»⁹. А.Ж. Фурсова представила результаты наблюдательного исследования по оценке клинической эффективности терапии афлиберцептом в режиме T&E у пациентов с ДМО, проведенного на базе Новосибирской областной больницы с августа 2018 г. по декабрь 2020 г.¹⁰ В течение 96 недель под наблюдением находились 59 пациентов с ДМО, которые имели исходно низкую остроту зрения и высокую ТЦЗС. Все пациенты получали пять загрузочных ежемесячных инъекций афлиберцепта, затем один раз в два месяца до достижения стабильных функциональных и анатомических показателей с постепенным удлинением интервала между инъекциями на две недели в режиме T&E.

Независимо от исходной остроты зрения у пациентов отмечалась клинически значимая прибавка

⁸ Bressler S.B., Ayala A.R., Bressler N.M., et al. Persistent macular thickening after ranibizumab treatment for diabetic macular edema with vision impairment. *JAMA Ophthalmol.* 2016; 134 (3): 278–285.

⁹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эйлеа. Регистрационный номер ЛП-003544 от 17.07.2020.

¹⁰ Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Тарасов М.С. и др. Клиническая эффективность антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека в реальной клинической практике (двухлетние результаты). *Российский офтальмологический журнал.* 2021; 14 (2): 42–49.



XXIX Международный офтальмологический конгресс «Белые ночи»

остроты зрения к концу первого года терапии, которая сохранилась на протяжении следующего года. В группе с исходно низкой остротой зрения к 96-й неделе МКОЗ с 0,07 увеличилась до 0,5, или +42 буквы по шкале ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). В группе с исходно высокой остротой зрения МКОЗ увеличилась с 0,71 до 0,89, или +10 букв по шкале ETDRS.

В целом среднее количество ИВИ афлиберцепта за 96 недель составило 12,87, при этом количество инъекций на втором году терапии снизилось практически в два раза по сравнению с первым годом – с 7,78 до 4,82. К концу второго года лечения 62% пациентов достигли 12-недельного интервала между инъекциями афлиберцепта, 18% пациентов получали инъекции с интервалом один раз в четыре месяца.

Результаты двухлетнего исследования эффективности афлиберцепта при ДМО, проведенного в рутинной клинической практике, продемонстрировало не только высокую эффективность препарата, но и возможность использования режима T&E.

В проспективном многоцентровом исследовании T. Hirano и соавт. (2021) афлиберцепт изучали у пациентов с ДМО при инициации режима T&E уже на первом году терапии¹¹. После загрузочной фазы пациенты получали инъекции афлиберцептом через два месяца с дальнейшим переходом на режим T&E. На протяжении всего исследования улучшение зрения сопровождалось уменьшением ТЦЗС.

При переходе на режим T&E уже на первом году лечения пациенты получили семь ИВИ афлиберцепта при дальнейшем снижении инъекций на втором году терапии. Всего за два года терапии в среднем было проведено 11,4 ИВИ афлиберцепта. К концу первого года лечения почти половина (46,7%) пациен-

тов, получавших афлиберцепт, достигла 16-недельного интервала между инъекциями, к концу второго года такого интервала достигли 2/3 (66,7%) пациентов.

Следовательно, при использовании афлиберцепта можно переходить на режим «лечить и увеличивать интервал» уже на первом году терапии. Для этого после выполнения пяти загрузочных ежемесячных ИВИ афлиберцепта следующую инъекцию выполняют через восемь недель, после чего пациента переводят на режим «лечить и увеличивать интервал» с изменением интервалов с двухнедельным шагом.

А.Ж. Фурсова подчеркнула, что в начале эры анти-VEGF-терапии для достижения и поддержания высоких функциональных показателей требовались ежемесячные ИВИ ингибитора ангиогенеза, что являлось серьезной нагрузкой для больных ДМО. Режим «по потребности» предусматривает частые мониторинговые визиты, при этом пациенты на данном режиме иногда сталкивались со снижением зрения после загрузочных ИВИ. Возрастающая частота применения режима T&E в реальной клинической практике способствует не только сохранению прибавки остроты зрения, но также снижению количества ИВИ и мониторинговых визитов. У пациентов с ДМО, получающих афлиберцепт в режиме T&E, значительно снижалось количество ИВИ после первого года терапии при сохранении достигнутых функциональных и анатомических показателей. Актуальным остается вопрос длительности анти-VEGF-терапии при ДМО. В пятилетних исследованиях DRICR.net Protocol I и Protocol T с третьего по пятый годы терапии пациенты получали в среднем чуть более одной инъекции в год. Согласно рекомендациям Королевского колледжа офтальмологов (The Royal College of Ophthalmologists), по завер-

шении фазы интенсивной терапии афлиберцептом пациентам с хорошим ответом на лечение и стабильным состоянием целесообразно перейти к режиму «наблюдать и увеличивать интервал» (Monitor&Extend, M&E).

Рекомендуемая Королевским колледжем схема терапии ДМО афлиберцептом включает начало терапии с пяти (шести) загрузочных ИВИ с четырехнедельным интервалом. В дальнейшем, если при проведении интенсивной проактивной терапии пациент достигает показателей хорошего ответа (улучшение остроты зрения на пять букв и более по шкале ETDRS и/или уменьшение толщины сетчатки на 10% и более относительно исходного состояния), но не достигает критериев стабильности течения заболевания (отсутствие ухудшения или улучшения остроты зрения и толщины сетчатки в течение двух последовательных ежемесячных инъекций), то такой пациент должен продолжать проактивную терапию (проведение инъекций). В случае, если пациент достигает критериев хорошего ответа и стабильности течения заболевания – возможен переход к режиму M&E. Таким образом, пациентам с хорошим ответом и стабильным состоянием после интенсивной проактивной терапии афлиберцептом может быть показан перевод на режим M&E. Этот режим применяется по принципу удвоения интервала между мониторинговыми визитами в отсутствие признаков реактивации заболевания. Начинают с интервала в четыре недели, затем восемь и 16 недель (удвоение интервала между мониторинговыми визитами). Максимальный интервал – 16 недель. После двух-трех циклов M&E с 16-недельным интервалом пациент может продолжить наблюдение у офтальмолога по месту жительства. 🌟

¹¹ Hirano T, Toriyama Y, Takamura Y, et al. Outcomes of a 2-year treat-and-extend regimen with aflibercept for diabetic macular edema. Sci. Rep. 2021; 11 (1): 4488.