



# Диабетическая ретинопатия: два взгляда на одну проблему

А.Н. Оранская, к.м.н., К.Г. Гуревич, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Алевтина Николаевна Оранская, anor2004@list.ru

Для цитирования: Оранская А.Н., Гуревич К.Г. Диабетическая ретинопатия: два взгляда на одну проблему // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 36. С. 12–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-36-12-20

*Второе место среди осложнений сахарного диабета уже долгое время занимает диабетическая ретинопатия. Диабетический макулярный отек нередко становится причиной значимого ухудшения зрения и слепоты.*

*В статье рассмотрен патогенез диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека с позиции эндокринолога и офтальмолога. Сравняются подходы к их терапии и обозначены наиболее рациональные.*

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, макулярный отек, лазерная коагуляция сетчатки, анти-VEGF-терапия, интравитреальные инъекции

Сахарный диабет (СД) занимает лидирующее место среди заболеваний эндокринной системы в мире, в том числе в России. Количество вновь выявленных случаев неуклонно возрастает и к 2030 г. может достичь 568 млн [1]. В настоящее время сахарным диабетом страдает 9,3% населения в возрасте от 20 до 79 лет [1].

Эксперты подчеркивают, что распространенность СД, прежде всего СД 2 типа, увеличивается с огромной скоростью и опережает все прогнозы. Для уточнения данного феномена и выявления причин роста заболеваемости специалисты Эндокринологического научного центра под контролем со стороны экспертов Международной федерации диабета с 2013 по 2015 г. провели первое эпидемиологическое исследование распространенности СД 2 типа среди взрослого населения России NATION. До настоящего времени это самое крупное эпидемиологическое исследование. В нем приняли участие 26 620 человек в возрасте от 20 до 79 лет из 63 регионов России [2, 3]. Диаг-

ноз СД 2 типа устанавливали на основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения 2011 г. Так, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 5,7% соответствует нормальному углеводному обмену, более 5,7% и менее 6,5% – предиабету, или высокому риску развития СД 2 типа, 6,5% и более – СД 2 типа [4].

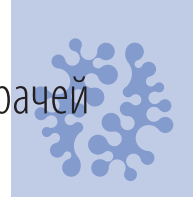
Диагноз СД 2 типа был установлен 1437 (5,4%) лицам, у 773 (54%) – впервые. При этом у каждого пятого с впервые выявленным СД 2 типа уровень HbA1c был более 9%, что свидетельствует о выраженной декомпенсации и большой вероятности наличия осложнений данного заболевания. У 19,3% диагностирован предиабет.

Согласно проведенным расчетам, в России истинное число больных СД 2 типа в возрасте от 20 до 79 лет могло составлять не менее 6,5 млн, с предиабетом – около 23,7 млн [2, 3]. На 1 января 2019 г., согласно данным федерального регистра сахарного диабета, в Российской Федерации на учет состояло лишь 4,5 млн больных, или 3,12% населения.

Сахарный диабет прежде всего опасен развитием осложнений, таких как нефропатия, ретинопатия, невропатия, синдром диабетической стопы, ускоренный атеросклероз магистральных сосудов. Все они ассоциируются с высокой инвалидизацией и смертностью. Среди осложнений СД 1 и 2 типов второе место по частоте встречаемости во всех возрастных группах занимает диабетическая ретинопатия (ДР) [5, 6]. Так, она диагностируется у каждого третьего пациента с сахарным диабетом [1]. Тяжесть изменений глазного дна четко коррелирует с длительностью СД и степенью его компенсации. При ДР болевой синдром может быть слабо выражен либо отсутствовать. Диабетическая ретинопатия является основной причиной слепоты. Больные СД слепнут в 25 раз чаще, чем в общей популяции [6].

Установлено, что снижение зрения оказывает более сильное влияние на качество жизни пациента, чем инсульт, артериальная гипертензия и инфаркт миокарда [7]. От остроты зрения нередко зависят физические возможности индивидуума, способность выполнять те или иные социальные функции, психоэмоциональное состояние.

В настоящее время предложено несколько определений ДР. Согласно одному из них, диабетическая ретинопатия представляет собой микрососудистое осложнение СД, характеризующееся поражением сетчатки в результате ишемии, повышения про-



нищаемости и эндотелиальной дисфункции сосудов, приводящее к значительному снижению зрения вплоть до его потери [8]. Согласно другому определению, это специфичное позднее нейромикрососудистое осложнение СД, развивающееся, как правило, последовательно от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов, до образования новых сосудов и фиброглиальной ткани, что является одним из проявлений генерализованной микроангиопатии [9, 10]. Существует также несколько классификаций ДР. Так, в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным

диабетом 2019 г. ДР предложено подразделять на три стадии в зависимости от изменений глазного дна (табл. 1) [8].

Самой полной признана классификация ETDRS 1991 г. (табл. 2) [11]. Данная классификация используется как в клинических ис-

**Таблица 1. Классификация диабетической ретинопатии согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 г.**

| Диабетическая ретинопатия | Характеристика изменений глазного дна   |
|---------------------------|---|
| Непролиферативная         | Микроаневризмы, мелкие интратретинальные кровоизлияния, отек сетчатки, твердые и мягкие экссудативные очаги   |
| Препролиферативная        | Присоединение венозных аномалий (четкообразность, извитость, петли), множество мягких и твердых экссудатов, интратретинальные микрососудистые аномалии, крупные ретинальные геморрагии  |
| Пропролиферативная*       | Неоваскуляризация диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатки, ретинальные, преретинальные и интравитреальные кровоизлияния (гемофтальм), образование фиброзной ткани в области кровоизлияний и по ходу неоваскуляризации |

\* Осложненные формы пролиферативной диабетической ретинопатии: рубцово-растянутая радужка, вторичная неоваскулярная глаукома, гемофтальм, тракционный синдром и/или тракционная отслойка сетчатки.

**Таблица 2. Классификация диабетической ретинопатии согласно ETDRS**

| Уровень по ETDRS          | Стадия                     | Офтальмоскопическая картина   |
|---------------------------|----------------------------|---|
| <b>Непролиферативная</b>  |                            |   |
| 10                        | Отсутствует                | Микроаневризмы и другие изменения не выявлены<br>Могут быть расширены вены сетчатки   |
| 14–35                     | Начальная                  | Незначительное количество микроаневризм и микрогеморрагий<br>Могут выявляться твердые и мягкие экссудаты  |
| 43                        | Умеренная                  | Наличие одного из признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ умеренное количество микроаневризм и геморрагий</li> <li>■ умеренно выраженные интратретинальные микрососудистые аномалии в одном квадранте</li> </ul>  |
| 47                        | Выраженная                 | Наличие обоих признаков 43-го уровня или одного из перечисленных ниже: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ множественные микроаневризмы и микрогеморрагии в двух-трех квадрантах</li> <li>■ множественные зоны интратретинальных микрососудистых аномалий в одном – трех квадрантах</li> <li>■ четкообразность венул хотя бы в одном квадранте</li> </ul>  |
| 53                        | Тяжелая                    | Сочетание двух-трех признаков 47-го уровня или одного из перечисленных ниже: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ множественные микроаневризмы и микрогеморрагии во всех квадрантах</li> <li>■ выраженные интратретинальные микрососудистые аномалии хотя бы в одном квадранте</li> <li>■ четкообразность венул в двух и более квадрантах</li> </ul>  |
| <b>Пропролиферативная</b> |                            |   |
| 61                        | Начальная                  | Наличие одного из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ фиброз на диске зрительного нерва или сетчатке без неоваскуляризации</li> <li>■ неоваскуляризация сетчатки меньше половины площади диска зрительного нерва</li> </ul>   |
| 65                        | Выраженная                 | Наличие одного из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ неоваскуляризация сетчатки более половины площади диска зрительного нерва</li> <li>■ неоваскуляризация менее трети площади диска зрительного нерва</li> <li>■ неоваскуляризация сетчатки менее половины площади диска зрительного нерва без неоваскуляризации последнего, но при наличии преретинальной или витреальной геморрагии менее 1,5 его площади</li> </ul>   |
| 71                        | Тяжелая (высокого риска 1) | Наличие одного из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ преретинальная или витреальная геморрагия более 1,5 площади диска зрительного нерва</li> <li>■ преретинальная или витреальная геморрагия менее 1,5 площади диска зрительного нерва в сочетании с неоваскуляризацией сетчатки более половины площади диска зрительного нерва</li> <li>■ преретинальная или витреальная геморрагия менее 1,5 площади диска зрительного нерва в сочетании с неоваскуляризацией диска зрительного нерва менее трети его площади</li> <li>■ неоваскуляризация диска зрительного нерва более трети его площади</li> </ul> |
| 75                        | Тяжелая (высокого риска 2) | Неоваскуляризация диска зрительного нерва более трети площади и преретинальная или витреальная геморрагия площадью более 1,5 диска зрительного нерва  |
| 81–85                     | Далеко зашедшая            | Наличие одного и более признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ невозможно оценить площадь неоваскуляризации</li> <li>■ глазное дно офтальмоскопируется частично или не офтальмоскопируется в заднем полюсе</li> <li>■ преретинальная или витреальная геморрагия в заднем полюсе площадью более четырех дисков зрительного нерва</li> <li>■ ретиношизис в макулярной зоне</li> </ul>   |
| 90                        | Градация невозможна        | Глазное дно не офтальмоскопируется, даже фрагментарно   |



следованиях, так и в клинической практике.

Не достигнуто единого мнения и по частоте офтальмологических осмотров больных СД (табл. 3–5) [8, 10].

Почему эндокринологам так важно знать частоту осмотров пациентов с СД офтальмологами?

Диабетическая ретинопатия развивается у трети пациентов с СД [12]. Однако фактическая распро-

страненность ДР в несколько раз может превышать регистрируемую по обращаемости [13]. Длительные отсутствия жалоб и нерегулярные осмотры приводят к тому, что заболевание прогрессирует и диагностируется уже на поздних стадиях, когда появляются клинические признаки.

Необходимо отметить, что при появлении жалоб и длительном стаже заболевания рекомендации

эндокринологов и офтальмологов в отношении частоты осмотра пациентов практически совпадают.

## Причины снижения зрения при сахарном диабете

Причинами снижения зрения у пациентов с СД являются пролиферативная диабетическая ретинопатия и диабетический макулярный отек (ДМО) [14]. Частота их встречаемости при некомпенсированном СД увеличивается в два раза [6, 15, 16] и коррелирует с длительностью заболевания [6, 12, 15, 16].

## Патогенез диабетической ретинопатии

Патогенез ДР обусловлен рядом биохимических процессов, которые, вероятнее всего, инициируются гипергликемией (рис. 1) [17–20]. Гипергликемия приводит к эндотелиальному стрессу с образованием конечных продуктов гликирования и активных форм кислорода, которые вызывают повреждение сосудистой стенки и гибель эндотелиальных клеток. В результате оксидативного стресса индуцируется экспрессия воспалительных цитокинов (интерлейкинов 6, 8, 1 $\beta$  и фактора некроза опухоли), хемокинов, молекул клеточной адгезии (молекулы клеточной адгезии 1, васкулярной молекулы клеточной адгезии 1), которые способствуют миграции лейкоцитов и лейкостазу. Повреждение эндотелия, усиление агрегации элементов крови, активация факторов коагуляции приводят к окклюзии капилляров и ретинальной ишемии, которая запускает повышенную экспрессию эндотелиального фактора роста сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF). Как следствие, формируются ДМО и ДР. В ответ на значительное снижение кровоснабжения происходит открытие шунтов – интратретинальных микрососудистых аномалий и перераспределение кровотока в обход неперфузируемой сетчатки [17, 18]. Увеличение выработки VEGF ассоциируется с повышением проницаемости сосудов. Это происходит за счет воздействия на эндотели-

Таблица 3. Сроки первичного и последующих регулярных осмотров офтальмологом в отсутствие диабетических изменений в разных категориях больных сахарным диабетом

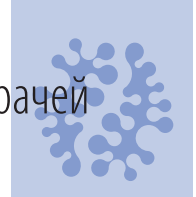
| Категория больных                                     | Сроки осмотра  | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|---|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Взрослые пациенты с СД 1 типа                         | Не позднее пяти лет от дебюта СД, далее не реже одного раза в год  | 2                                   | В                                   |
| Пациенты с СД 2 типа                                  | При постановке диагноза СД, далее не реже одного раза в год  | 2                                   | В                                   |
| Женщины с СД, планирующие беременность или беременные | При планировании беременности или в течение первого триместра, далее один раз в триместр и не позднее одного года после родоразрешения | 2                                   | В                                   |
| Дети с СД 1 типа                                      | Один раз в год, начиная с 11 лет при длительности СД более двух лет  | 2                                   | В                                   |

Таблица 4. Показания и сроки проведения полного и повторного офтальмологического обследования

| Состояние             | Полное обследование                                | Повторный осмотр                            | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|-----------------------|--|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Отсутствие ДР         | Не требуется                                       | Не реже одного раза в год                   | 2                                   | В                                   |
| Непролиферативная ДР  | Требуется в течение ближайших трех – шести месяцев | Не реже двух раз в год                      | 2                                   | В                                   |
| Препролиферативная ДР | Требуется срочно                                   | По показаниям, но не реже трех раз в год    | 1                                   | А                                   |
| Пролиферативная ДР    | Требуется срочно                                   | По показаниям, но не реже четырех раз в год | 1                                   | А                                   |
| ДМО                   | Требуется срочно                                   | По показаниям                               | 1                                   | А                                   |

Таблица 5. Частота офтальмологических осмотров пациентов с сахарным диабетом

| Клиническая ситуация   | Частота осмотра                                    |
|--|--|
| Непролиферативная ДР   | Не реже одного раза в шесть месяцев                |
| Препролиферативная ДР  | Не реже одного раза в четыре месяца                |
| Пролиферативная ДР   | Один раз в один – три месяца                       |
| Терминальная ДР  | По показаниям                                      |
| Пролиферативная ДР со стабильным течением после лазерной коагуляции сетчатки | По показаниям, но не менее одного раза в год       |
| ДМО без вовлечения центра  | Один раз в три-четыре месяца                       |
| ДМО с вовлечением центра   | Один раз в один – четыре месяца                    |
| Интенсивный контроль гликемии при изначально высоком уровне HbA1c            | До интенсификации лечения, далее каждые три месяца |



альные белки плотных межклеточных контактов. В результате повышается экссудация и накопление экстрацеллюлярной жидкости и белков в ткани сетчатки. В норме жидкость, которая проходит через стенку капилляров, реабсорбируется пигментным эпителием (наружным гематоретинальным барьером) и соседними капиллярами сетчатки. При превышении возможности пигментного эпителия и капилляров реабсорбировать жидкость появляются клинические признаки макулярного отека. ДМО усиливается при выработке провоспалительных цитокинов сверх критического уровня и активации клеток Мюллера [19, 20]. В развитии ДР выделяют пять основных процессов:

- формирование микроаневризм;
- патологическая сосудистая проницаемость;
- сосудистая окклюзия;
- неоваскуляризация и фиброзная пролиферация;
- сокращение фиброваскулярной ткани и стекловидного тела.

Для эндокринологов важно помнить, что диабетическая макулопатия (поражение области желтого пятна), ДМО могут развиваться на любой стадии ДР.

Критериями клинически значимого ДМО являются [21]:

- ✓ утолщение сетчатки и/или твердые экссудаты, захватывающие центр макулы;
- ✓ утолщение сетчатки и/или твердые экссудаты, расположенные ближе 500 мкм от центра макулы, но на него не распространяющиеся;
- ✓ утолщение сетчатки площадью одного диска зрительного нерва или более, расположенное хотя бы частично ближе одного диаметра диска от центра макулы.

### Клиническая картина состояния глазного дна

Поражение глазного дна происходит от периферии к центру, именно поэтому в течение некоторого периода времени пациенты не предъявляют жалоб.

В настоящее время для состояния, развивающегося у пациентов с выраженной декомпенсацией



Примечание. PGF (Placental Growth Factor) – плацентарный фактор роста.

Рис. 1. Инициация ангиогенеза при повышенной экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов и плацентарного фактора роста

СД и напрямую связанного с резким снижением гликемии, в офтальмологии введено понятие «транзиторная диабетическая ретинопатия». Субъективно пациенты могут отмечать снижение остроты зрения, появление перед глазами мушек и облачка. Объективно обнаруживаются или увеличиваются ретинальные геморрагии в поверхностных слоях сетчатки по краю диска зрительного нерва, ватные экссудаты и макулярный отек. Одним из тяжелых проявлений транзиторной ретинопатии считается ишемическая макулопатия. Как правило, она характеризуется доброкачественным течением и самопроизвольным регрессом в течение нескольких месяцев, поэтому не требует специфического лечения [22]. Эндокринологам необходимо помнить о более раннем появлении и более интенсивном прогрессировании катаракты у пациентов с СД, особенно на фоне декомпенсации углеводного обмена. Возможно также развитие мононейропатии, проявляющейся поражением глазодвигательных и отводящих нервов. Субъективно пациенты жалуются на отклонение глазного яблока, двоение и опущение верхнего века. При нарушении иннервации роговицы может развиваться эпителиопатия, приводящая к рецидивирующим эрозиям роговицы.

### Методы лечения

Основой хорошего и длительного ответа на терапию ДР является стабилизация и нормализация углеводного обмена. Для этого необходимы постоянный самоконтроль глюкозы, соблюдение режима питания и физических нагрузок, своевременное и правильное применение рекомендованных препаратов.

При лечении ДР используют междисциплинарный подход. Выбор терапии зависит от комплаентности пациентов.

Лечение можно быть консервативным, оперативным (лазерное и хирургическое вмешательство) и комбинированным.

### Консервативное лечение

Для терапии ДР применяют разные группы препаратов: ангиопротекторы, антиоксиданты, витамины, ферменты и др. Необходимо отметить, что ранее данные препараты широко использовали для профилактики развития ДР.

На сегодняшний день в отношении консервативного лечения эндокринологи высказываются категорично: ангиопротекторы, антиоксиданты, ферменты и витамины при ДР малоэффективны и не рекомендуются [8]. Позиция офтальмологов не столь однозначна: консервативное лечение не рекомендуется пациентам с диабетической ретинопатией, прежде



всего с ДМО [10, 12, 23, 24]. Решение о ее необходимости врач-офтальмолог принимают в зависимости от клинической картины [25]. Пациентам с диабетическим поражением сетчатки могут быть назначены препараты из групп антиоксидантов, антигипоксантов, дезагрегантов, гемостатиков и ангиопротекторов. Прогрессирование ДР может замедлять фенофибрат, применяемый для коррекции липидного статуса [26–28].

### Лазерная коагуляция сетчатки

Начиная с 1985 г. лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) является самым известным методом лечения ДР и ДМО [21]. Однако в исследовании ETDRS было показано, что только у 12% пациентов с клинически значимым макулярным отеком при фоновой непролиферативной диабетической ретинопатии легкой и средней степени ЛКС позволяла предотвратить умеренное снижение остроты зрения [21]. При диффузном ДМО данный метод терапии малоэффективен [29–31]. Относительным показанием для проведения панретинальной ЛКС

является препролиферативная ДР при невозможности регулярного мониторинга состояния пациента [10, 32]. Таковая направлена на подавление экспрессии VEGF и профилактику неоваскуляризации. Абсолютным показанием для незамедлительного проведения ЛКС является пролиферативная ДР в сочетании с неоваскуляризацией сетчатки, размер которой превышает половину площади диска зрительного нерва, неоваскуляризация диска зрительного нерва, размер которой превышает треть его площади, витреальной или преретинальной геморрагией [10]. Указанные состояния связаны с высоким риском снижения зрения.

В настоящий момент времени остается открытым вопрос о степени компенсации углеводного обмена при проведении данного вида лечения. В Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 г. указано, что ЛКС должна проводиться вне зависимости от степени достижения целевой гликемии. При этом уточняется, что снижение гликемии при необходимости сле-

дует осуществлять постепенно и параллельно с выполнением ЛКС [8]. В рекомендациях по лечению пациентов офтальмологического профиля отмечено, что панретинальная ЛКС проводится, не дожидаясь существенного улучшения контроля гликемии, при пролиферативной ДР и уровне HbA1c более 10% с обязательной оценкой «польза/риск» и потенциальных побочных эффектов.

Лазерная коагуляция сетчатки, как правило, выполняется, когда уже имеются новообразованные сосуды или риск их появления крайне высок. Известно, что при появлении новых сосудов значительно возрастает вероятность развития слепоты, поэтому, несмотря на побочные эффекты, применение лазерного лечения оправданно [23, 33, 34].

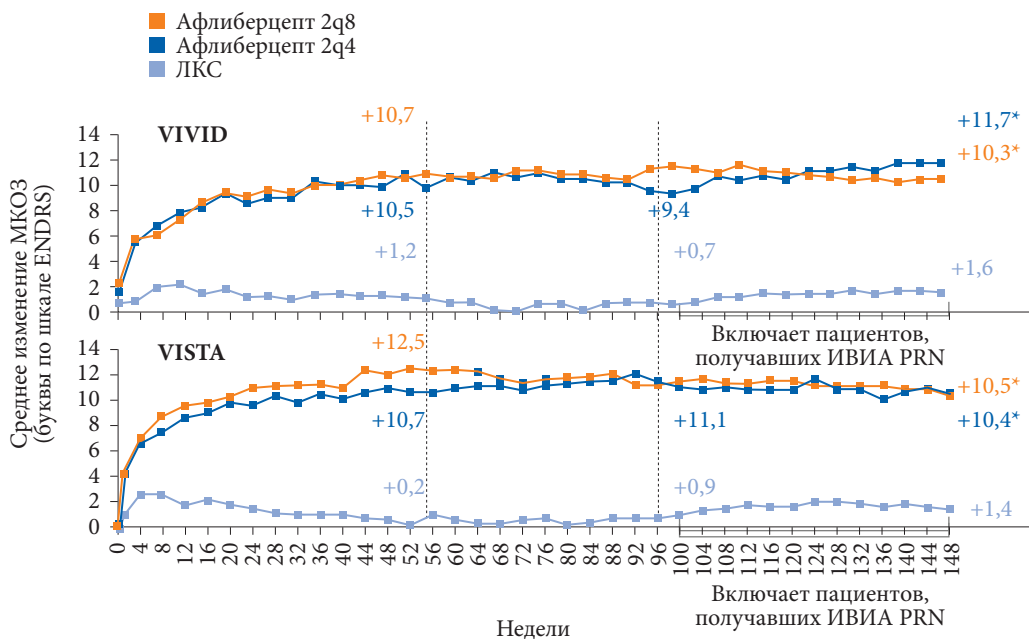
В качестве терапии первого выбора ЛКС может быть рекомендована пациентам с ДМО, когда толщина центральной зоны сетчатки менее 350 мкм [10, 35], а также женщинам в период беременности и грудного вскармливания.

### Хирургическое лечение

Хирургическое лечение ДМО и ДР включает интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза (анти-VEGF-препаратов) и/или стероидов, витрэктомия.

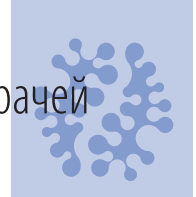
У эндокринологов и офтальмологов тактика ведения и выбор препарата для лечения клинически значимого ДМО совпадают. Интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза (анти-VEGF-препаратов) являются терапией первой линии [26]. Ингибиторы ангиогенеза влияют не только на функциональные и анатомические показатели, но и на степень фоновой ретинопатии, которая определяет риски развития слепоты [36].

Необходимо отметить, что препараты данной группы применяются с начала XXI в. Кроме того, были проведены прямые сравнительные исследования ЛКС и анти-VEGF-препаратов при ДМО. Для эндокринологов особый интерес могут представлять резуль-



\*  $p < 0,0001$  по сравнению с ЛКС.

Рис. 2. Изменение максимально корригируемой остроты зрения по шкале ETDRS (согласно результатам исследований VIVID/VISTA)



таты 148-недельных исследований VIVID/VISTA. В них сравнивали эффективность и безопасность интравитреального введения афлиберцепта в разных режимах и ЛКС у пациентов с тяжелым ДМО. В группе афлиберцепта проводили пять загрузочных (ежемесячных) инъекций. После ее разделили на две подгруппы: подгруппа 2q4 получала афлиберцепт в дозе 2 мг каждые четыре недели, подгруппа 2q8 – каждые восемь недель. В группе ЛКС процедура выполнялась при наличии показаний, но не чаще одного раза в 12 недель. С 24-й недели при недостаточном эффекте могла проводиться терапия спасения: для группы ЛКС – введение афлиберцепта, для группы афлиберцепта – ЛКС. Результаты исследования позволили сделать следующий вывод: ЛКС значительно уступает афлиберцепту по динамике функциональных и анатомических показателей, а также по влиянию на степень ДР [37, 38]. В отличие от лазерной коагуляции сетчатки анти-VEGF-терапия улучшала зрение пациентов с последующим поддержанием достигнутого эффекта (рис. 2).

Отсроченное, на третьем году проведения исследований VIVID/VISTA, добавление афлиберцепта пациентам группы ЛКС способствовало улучшению анатомических показателей. Однако положительная динамика функциональных показателей была менее выраженной, чем у пациентов группы афлиберцепта. Так, в исследовании VIVID к концу 148-й недели лечения среднее изменение максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ) достигло +11,7 буквы в группе афлиберцепта 2q8, +10,3 буквы в группе афлиберцепта 2q4 и +1,6 буквы в группе ЛКС ( $p < 0,0001$ ). Аналогичные результаты получены в исследовании VISTA (см. рис. 2) [38].

Согласно результатам рандомизированных исследований фазы III RISE и RIDE, у пациентов с имитацией инъекций, которые перешли на терапию ранибизумабом после 24 месяцев, МКОЗ

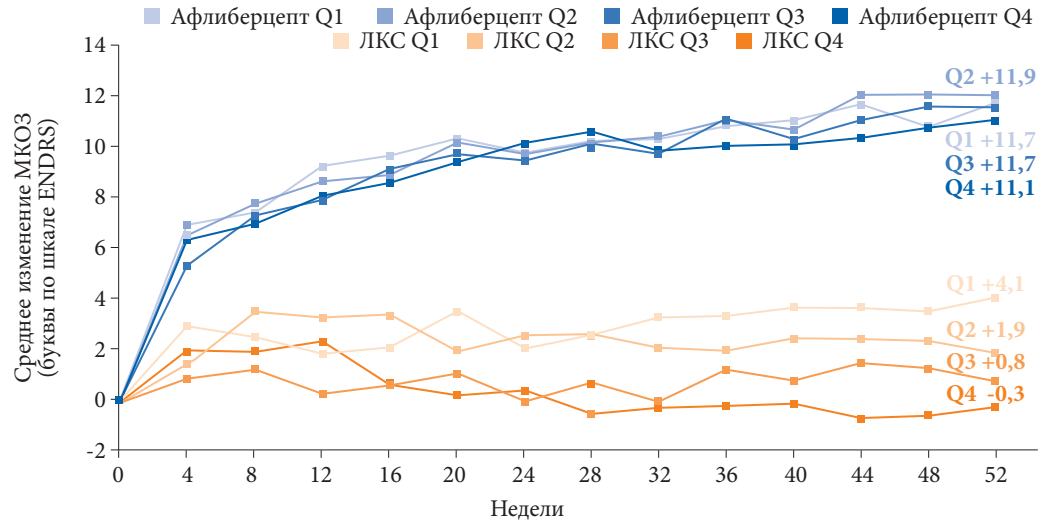


Рис. 3. Среднее изменение максимально корригируемой остроты зрения в зависимости от исходного уровня HbA1c (согласно субанализу результатов исследований VIVID/VISTA)

улучшилась, но не так значительно, как у изначально получавших ранибизумаб. Это указывает на важность более раннего применения ингибиторов ангиогенеза [39].

Анти-VEGF-терапия улучшает зрительные функции и уменьшает толщину центральной зоны сетчатки. Кроме того, она положительно влияет на течение диабетической ретинопатии. Так, в исследовании VISTA к 148-й неделе доля пациентов с уменьшением тяжести диабетической ретинопатии на две ступени и более по шкале DRSS в группах афлиберцепта 2q4, афлиберцепта 2q8 и ЛКС составила 29,9 и 34,4 против 20,1%. В исследовании VIVID рассматриваемый показатель составил 44,3, 47,8 и 17,7% соответственно [38]. В рамках клинических исследований RISE/RIDE [39, 40], Protocol S [41–43] и Protocol T DRCR.net [44] также продемонстрировано положительное влияние анти-VEGF-препаратов на течение ДР.

Важно подчеркнуть, что анти-VEGF-терапия может проводиться при любой степени компенсации СД, исключая острые осложнения диабета [45, 46].

При субанализе результатов исследований VIVID/VISTA данные групп интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза (ИВИА) (афлиберцепта) были

объединены для увеличения мощности анализа. Пациентов из группы афлиберцепта и группы ЛКС разделили в зависимости от исходного уровня HbA1c. Квартили HbA1c были определены с использованием доступных исходных данных: Q1 – от 4,5 и менее 6,7%, Q2 – от 6,7 и менее 7,4%, Q3 – от 7,4 и менее 8,6%, Q4 – от 8,6 и менее 14,7%. После этого оценивали связь между исходным уровнем HbA1c и изменением МКОЗ на фоне лечения. Пациенты в группах афлиберцепта в отличие от пациентов группы ЛКС достигали улучшения остроты зрения вне зависимости от исходного уровня HbA1c. После 12 месяцев лечения афлиберцептом показатель среднего МКОЗ составил +11,9, +11,7, +11,7 и +11,1 буквы в подгруппах Q1, Q2, Q3 и Q4 соответственно. В группе ЛКС отмечена корреляция между высоким уровнем HbA1c и изменением МКОЗ. Через 12 месяцев в этой группе МКОЗ была очень низкой (рис. 3) [46]. По функциональным результатам ЛКС проигрывала ингибиторам ангиогенеза.

В исследовании Protocol T DRCR.net показано, что при исходно высокой остроте зрения (20/40–20/32) ранибизумаб и афлиберцепт не различались по эффективности. При низкой (20/50 и менее) применение афлиберцепта привело к более значимому улучшению остроты зре-

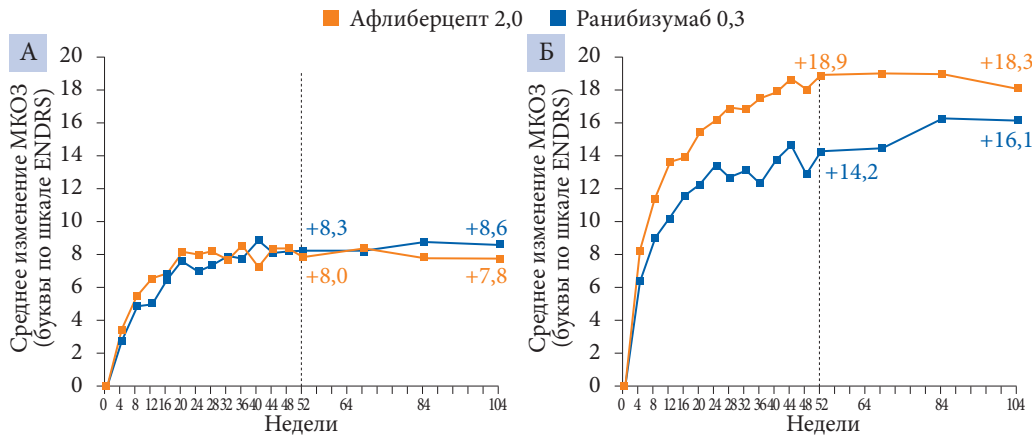


Рис. 4. Среднее изменение максимально корригируемой остроты зрения в группах афлиберцепта и ранибизумаба: А – с исходной остротой зрения от 20/32 до 20/40, Б – с исходной остротой зрения 20/50 и ниже (согласно исследованию Protocol T DRCR.net)

ния, согласно показателю площади под кривой (AUC) (рис. 4) [47, 48].  
Терапия анти-VEGF предполагает ежесемейные загрузочные дозы (от трех до пяти), далее курсами. Частоту контрольных осмотров и временной интервал между инъекциями устанавливает офтальмолог в зависимости от особенностей клинической картины.

Интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза в сочетании с отсроченной (24 недели и более) лазерной коагуляцией сетчатки при клинически значимом ДМО улучшают зрительные функции [49].

Интравитреальное введение стероидов (кортизона) применяется в течение 20 лет [50]. В настоящее время в нашей стране используется имплант для интравитреального введения, содержащий 0,7 мг дексаметазона. Основным механизмом действия импланта основан на постепенном высвобождении препарата. Дексаметазон подавляет воспаление, снижает отек, отложение фибрина, проницаемость капилляров и миграцию фагоцитов к месту воспаления, подавляет экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, предотвращает высвобождение простагландинов, часть из которых является медиаторами кистовидного макулярного отека [51, 52]. Высвобождение активного препарата в витреальной полости происходит в течение шести месяцев, что определяет частоту проведения терапии. Однако, согласно результатам крупного рандомизированного клини-

ческого исследования MEAD, после введения импланта достигнутое повышение остроты зрения не сохранялось в течение шести месяцев [52].

В ретроспективном исследовании в условиях клинической практики CHROME показано, что повторная установка импланта с дексаметазоном требуется раньше, чем истекает рекомендованный интервал между инъекциями. В среднем таковой составил 2,3–4,9 месяца [53]. Таким образом, можно сделать предположение о том, что введение импланта с интервалом даже в четыре месяца может быть недостаточным. Данный факт в дополнение к известным нежелательным явлениям не позволяет сделать вывод о снижении бремени терапии при использовании импланта. Основными побочными эффектами такого лечения являются повышение внутриглазного давления, развитие катаракты. Именно поэтому пациентам, находящимся на терапии дексаметазоном, рекомендован регулярный мониторинг внутриглазного давления и биомикроскопия. В отношении данного вида лечения мнение офтальмологов и эндокринологов совпадает. Его рекомендуют в качестве второй линии терапии при наличии клинически значимого ДМО, в качестве первой линии у пациентов, неспособных соблюдать график визитов для проведения анти-VEGF-терапии, резистентных к анти-VEGF-терапии и ЛКС, с высоким сердечно-сосудистым риском [26].

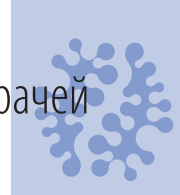
Решение о необходимости проведения витрэктомии принимает офтальмолог. Витрэктомия рекомендуется при ДМО тракционного генеза, пролиферативной ДР, осложненной организованной гемофтальмом, тракционной или тракционно-гематогенной отслойкой сетчатки с захватом области макулы. Данная манипуляция относится к микроинвазивной хирургии и требует подготовки пациента совместно с эндокринологом, нефрологом (при нарушении функции почек), кардиологом (при наличии осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы), подиатром и/или хирургом (при синдроме диабетической стопы), терапевтом.

### Выводы

Приведенные в статье данные позволяют сделать следующие выводы.

1. Пациент должен быть осмотрен офтальмологом сразу же или как можно раньше после установления диагноза «сахарный диабет».
2. Эндокринологи должны быть осведомлены о современных методах терапии ДР и ДМО.
3. Регулярные осмотры глазного дна помогают сохранить зрение и улучшить качество жизни пациентов.
4. Необходимо четко соблюдать протокол ведения пациентов с ДМО. Больные должны быть осведомлены, что улучшение качества зрения в начале лечения не является поводом для прекращения или прерывания терапии.
5. При ДР, особенно у пациентов с ДМО, возможно проведение ЛКС не ранее чем через 24 недели с начала проведения анти-VEGF-терапии.
6. Пациент должен владеть информацией о необходимости нормализации гликемии, артериального давления и показателей липидного обмена, а врач – контролировать своевременность проведения обследований и подбора оптимальной терапии. ☼

Публикация при поддержке АО «Байер». Компания поддерживала техническую редакцию статьи и обеспечивала взаимодействие между авторами настоящей публикации.



## Литература

1. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 2019* // <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/159-idf-diabetes-atlas-ninth-edition-2019.html>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 2. С. 104–112.
3. Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M. et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study) // Diabetes Res. Clin. Pract. 2016. Vol. 115. P. 90–95.
4. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation // <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70523>.
5. Викулова О.К. Регистр сахарного диабета // <https://www.endocrincentr.ru/news/institut-diabeta-fgbu-nmic-endokrinologii>.
6. Klein R., Klein B.E., Moss S.E. et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years // Arch. Ophthalmol. 1984. Vol. 102. № 4. P. 520–526.
7. Юшук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г. Здоровый образ жизни и профилактика заболеваний. М., 2019.
8. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Выпуск 9. М., 2019.
9. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации // [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy\\_diabet\\_2\\_tipa\\_u\\_vzroslyh.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslyh.pdf).
10. Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический. Клинические рекомендации (проект) // <https://www.oor.ru/vracham/klrek/klinicheskie-rekomendatsii-utverzhdennye-mz-rf/>.
11. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // Ophthalmology. 1991. Vol. 98. № 5. Suppl. P. 766–785.
12. Здоровье глаз и сахарный диабет. Руководство для медицинских работников. Брюссель, Бельгия, 2017.
13. Липатов Д.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 4. С. 230–240.
14. Глобальный доклад по диабету. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2018.
15. Klein R., Klein B.E., Moss S.E. et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years // Arch. Ophthalmol. 1984. Vol. 102. № 4. P. 527–532.
16. Klein R., Moss S.E., Klein B.E. et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema // Ophthalmology. 1989. Vol. 96. № 10. P. 1501–1510.
17. Miller K., Fortun J.A. Diabetic macular edema: current understanding, pharmacologic treatment options, and developing therapies // Asia Pac. J. Ophthalmol (Phila). 2018. Vol. 7. № 1. P. 28–35.
18. Romero-Aroca P., Baget-Bernaldiz M., Pareja-Rios A. et al. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory // J. Diabetes Res. 2016. Vol. 2016. ID 2156273.
19. Haller J.A. Update on the pathophysiology, molecular biology, and treatment of macular edema // Advanced Studies in Ophthalmology. 2007. Vol. 4. № 7. P. 178–190.
20. Aiello L.P. Vascular endothelial growth factor and the eye: biochemical mechanisms of action and implications for novel therapies // Ophthalmic. Res. 1997. Vol. 29. № 5. P. 354–362.
21. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group // Arch. Ophthalmic. 1985. Vol. 103. № 12. P. 1796–1806.
22. Руководство по клинической офтальмологии / под ред. А.Ф. Бровкина, Ю.С. Астахова. М.: МИА, 2014.
23. Офтальмология. Национальное руководство / под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой и др. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
24. International Council of Ophthalmology. Guidelines for Diabetic Eye Care. 2017.
25. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1492н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и макулярном отеке».
26. 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.
27. Keech A.C., Mitchell P., Summanen P.A. et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9600. P. 1687–1697.
28. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew E.Y. et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 3. P. 233–244.
29. Lee C.M., Olk R.J. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results // Ophthalmology. 1991. Vol. 98. № 10. P. 1594–1602.
30. Ladas I.D., Theodosiadis G.P. Long-term effectiveness of modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema // Acta Ophthalmol. (Copenh.). 1993. Vol. 71. № 3. P. 393–397.
31. Degenring R.F., Hugger P., Sauder G., Jonas J.B. Grid laser photocoagulation in diffuse diabetic macular edema // Klin. Monbl. Augenheilkd. 2004. Vol. 221. № 1. P. 48–51.





32. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // Ophthalmology. 1991. Vol. 98. № 5. Suppl. P. 766–785.
33. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group // Ophthalmology. 1981. Vol. 88. № 7. P. 583–600.
34. Evans J.R., Michelessi M., Virgili G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 2014. № 11. CD011234.
35. Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U. et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser mono-therapy for diabetic macular edema // Ophthalmology. 2011. Vol. 118. № 4. P. 615–625.
36. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS Report number 12. Early treatment diabetic retinopathy study research group // Ophthalmology. 1991. Vol. 98. № 5. P. 823–833.
37. Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies // Ophthalmology. 2015. Vol. 122. № 10. P. 2044–2052.
38. Heier J.S., Korobelnik J.F., Brown D.M. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies // Ophthalmology. 2016. Vol. 123. № 11. P. 2376–2385.
39. Nguyen Q.D., Brown D.M., Marcus D.M. et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE // Ophthalmology. 2012. Vol. 119. № 4. P. 789–801.
40. Wyckoff C.C., Eichenbaum D.A., Roth D.B. et al. Ranibizumab induces regression of diabetic retinopathy in most patients at high risk of progression to proliferative diabetic retinopathy // Ophthalmol. Retina. 2018. Vol. 2. № 10. P. 997–1009.
41. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Gross J.G., Glassman A.R. et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial // JAMA. 2015. Vol. 314. № 20. P. 2137–2146.
42. Gross J.G., Glassman A.R. A novel treatment for proliferative diabetic retinopathy: antivascular endothelial growth factor therapy // JAMA Ophthalmol. 2016. Vol. 134. № 1. P. 13–14.
43. Gross J.G., Glassman A.R., Liu D. et al. Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial // JAMA Ophthalmol. 2018. Vol. 136. № 10. P. 1138–1148.
44. Bressler S.B., Liu D., Glassman A.R. et al. Change in diabetic retinopathy through 2 years secondary analysis of a randomized clinical trial comparing aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab // JAMA Ophthalmol. 2017. Vol. 135. № 6. P. 558–568.
45. Singh R.P., Silva F.Q., Gibson A. et al. Difference in treatment effect between intravitreal aflibercept injection and laser by baseline factors in diabetic macular edema // Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina. 2019. Vol. 50. № 3. P. 167–173.
46. Evans M., Crane M., Katz T.A. et al. Effect of baseline haemoglobin A1c and on-treatment blood pressure on outcomes in the VIVID-DME and VISTA-DME studies // <https://www.easdo.org/virtualmeeting/home.html#!resources/effects-of-baseline-haemoglobin-a1c-and-on-treatment-blood-pressure-on-outcomes-in-the-vivid-dme-and-vista-dme-studies--3>.
47. Wells J.A., Glassman M.S., 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.
48. 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. P. 10.1001/jamaophthalmol.2016.3698.
49. 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. 2015. Vol. 122. № 2. P. 375–381.
50. Jonas J.B., Söfker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema // Am. J. Ophthalmol. 2001. Vol. 132. № 3. P. 425–427.
51. Callanan D.G., Gupta S., Boyer D.S. et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema // Ophthalmology. 2013. Vol. 120. № 9. P. 843–851.
52. Boyer D.S., Yoon Y.H., Belfort R.Jr. et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema // Ophthalmology. 2014. Vol. 121. № 10. P. 1904–1914.
53. Lam W.C., Albani D.A., Yoganathan P. et al. Real-world assessment of intravitreal dexamethasone implant (0.7 mg) in patients with macular edema: the CHROME study // Clin. Ophthalmol. 2015. Vol. 9. P. 1255–1268.

## Diabetic Retinopathy: Two Viewpoints on the Same Problem

A.N. Oranskaya, PhD, K.G. Gurevitch, MD, PhD, Prof.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Alevtina N. Oranskaya, anor2004@list.ru

*Diabetic retinopathy (DR) has long been the second most common complication of type 1 and type 2 diabetes in all age groups. Blindness resulting from diabetic macular edema (DME) significantly impairs the quality of patient's vision. The article describes the pathogenesis, methods of treatment of DR, DME from the position of endocrinologists and ophthalmologists. A comparison is made and the emphasis on the rationality of approaches to DR therapy is highlighted.*

**Key words:** diabetic retinopathy, macular edema, laser photocoagulation, anti-VEGF therapy, intravitreal injections

# 60:40

## ЛЕЧИТЬ ДАЛЬНОВИДНО



Реклама

### Возможность улучшения зрения с помощью проактивного дозирования в режиме «лечить и увеличивать интервал»<sup>1</sup>

В исследовании **ALTAIR** к 96-й неделе:

- До **60%** пациентов достигли интервала между инъекциями **≥12 недель**<sup>1,2</sup>
- У **>40%** пациентов был достигнут интервал между инъекциями **16 недель**<sup>2</sup>

**Литература:** 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эйлеа® (ЛП-003544 от 17.07.2020). 2. Ohji M, Ayame A, Takahashi K, Kobayashi M, Terano Y. Two different treat-and-extend dosing regimens of intravitreal aflibercept in Japanese patients with wet age-related macular degeneration: 96-week results of the ALTAIR study. Abstract and presentation: EURETINA 2018 Free Paper Sessions; September 2018; Vienna, Austria.

**ЭЙЛЕА® Торговое наименование препарата:** Эйлеа®. **Международное непатентованное наименование:** Афлиберцепт / Aflibercept. **Лекарственная форма:** раствор для внутриглазного введения. 1 мл препарата содержит 40 мг афлиберцепта. **Показания к применению** Препарат Эйлеа® показан взрослым пациентам для лечения: неоваскулярной («влажной» формы) возрастной макулярной дегенерации («влажной» формы ВМД); снижения остроты зрения, вызванного макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены (ОЦВС) или ее ветвей (ОВЦВС)); снижения остроты зрения, вызванного диабетическим макулярным отеком (ДМО); снижения остроты зрения, вызванного миопической хориоидальной неоваскуляризацией (миопической ХНВ). **Противопоказания** Повышенная чувствительность к афлиберцепту или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; активная или подозреваемая интра- или периокулярная инфекция; активное тяжелое внутриглазное воспаление; беременность и период грудного вскармливания, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода; возраст до 18 лет. **С осторожностью** При лечении пациентов с плохо контролируемой глаукомой (не следует вводить препарат Эйлеа® при внутриглазном давлении  $\geq 30$  мм рт. ст.); у пациентов, перенесших инсульт, транзиторную ишемическую атаку или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев (при лечении ОЦВС, ОВЦВС, ДМО или миопической ХНВ); у пациентов с факторами риска нарушения целостности пигментного эпителия сетчатки. **Способ применения и дозы** Препарат Эйлеа® предназначен только для введения в стекловидное тело. Содержимое флакона следует использовать только для одной инъекции. Препарат Эйлеа® должен вводить только врач, имеющий соответствующую квалификацию и опыт интравитреальных инъекций. Рекомендованная доза препарата Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 50 мкл раствора. Подробная информация о способе применения и дозы, а также о частоте инъекций содержится в полной версии инструкции препарата Эйлеа®. **Побочное действие** Наиболее распространенные нежелательные реакции включали субконъюнктивальное кровоизлияние, снижение остроты зрения, боль в глазу, катаракту, повышение внутриглазного давления, отслойку стекловидного тела и плавающие помутнения стекловидного тела. **Частое:** разрыв пигментного эпителия сетчатки\*, отслойка пигментного эпителия сетчатки, кровоизлияния в стекловидное тело, кортикальная катаракта, ядерная катаракта, субкапсулярная катаракта, эрозия роговицы, микроэрозии роговицы, затуманивание зрения, боль в месте введения, чувство инородного тела в глазу, слезотечение, отек века, кровоизлияния в месте введения, точечный кератит, инъекция конъюнктивы век, инъекция конъюнктивы глазного яблока.\*Состояния, связанные, как известно, с «влажной» формой ВМД. Наблюдались только в исследованиях с «влажной» формой ВМД. Регистрационный номер: ЛП-003544. Актуальная версия инструкции от 17.07.2020. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Лeverкузен, Германия. **Производитель (Выпускающий контроль качества):** Байер АГ, Берлин, Германия.

Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва,  
Ул. 3-я Рыбинская д.18, стр.2  
Тел.: +7 (495) 234 20 00  
www.bayer.ru  
PP-EVL-RU-0060-1

**ЭЙЛЕА®**  
(афлиберцепт для интравитреальных инъекций)