

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-4-55-57>**Возможности лечения диабетической ретинопатии ингибиторами ангиогенеза (обзор литературы)**

М.М. Бикбов, Р.М. Зайнуллин, Л.И. Гилемзянова

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», Уфа

**Treatment potentials for diabetic retinopathy with angiogenesis inhibitors (review)**

M.M. Bikbov, R.M. Zainullin, L.I. Gilemzyanova

Ufa Eye Research Institute, Ufa

**РЕФЕРАТ**

Диабетическая ретинопатия является одной из социально значимых проблем в мировой офтальмологии ввиду значительного снижения зрительных функций и инвалидизации пациентов. В данной статье представлены недавние клинические исследования по лечению

антиангиогенными препаратами неproлиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатии как в сочетании, так и без диабетического макулярного отека.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, интравитреальное введение, ингибиторы ангиогенеза, фактор роста эндотелия сосудов.

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;4:55-57.

**ABSTRACT**

Diabetic retinopathy is one of the socially significant problems in world ophthalmology due to a significant decrease in visual functions and patient disability. This article presents recent clinical studies on

the treatment with angiogenesis inhibitors of nonproliferative and proliferative diabetic retinopathy with and without diabetic macular edema.

**Key words:** diabetic retinopathy, intravitreal injection, angiogenesis inhibitors, vascular endothelial growth factor.

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;4:55-57.

Диабетическая ретинопатия (ДР) является серьезным сосудистым осложнением сахарного диабета (СД) и остается ведущей причиной слабовидения у трудоспособного населения [1-6]. Клинически ДР делится на две стадии: неproлиферативную диабетическую ретинопатию (НПДР) и пролиферативную диабетическую ретинопатию (ПДР). При ДР происходит повреждение микрососудов сетчатки, прогрессирующее до ПДР и диабетического макулярного отека (ДМО), который может возникать и при НПДР [7, 8]. Наиболее эффективным методом лечения ДМО на сегодняшний день является интравитреальное введение (ИВВ) ингибиторов ангиогенеза [9]. Несмотря на успехи в лечении ДМО, в настоящее время нет одобренных методов лечения пациентов с НПДР без ДМО, что оставляет риск развития макулярного отека (МО) и/или ПДР [10, 11].

Исследования RISE и RIDE были двумя параллельными рандомизи-

рованными контрольными испытаниями, в которых оценивали долгосрочные визуальные исходы у пациентов с ДМО. Участники исследования получали интравитреально либо ранибизумаб 0,3 или 0,5 мг, либо вместо ИВВ препарата проводили имитацию интравитреальной инъекции (ИИИ) [12-16]. Данные исследования привели к одобрению ранибизумаба USFDA (The United States Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарствами, США) для лечения ДМО – до 37% пациентов получавших данный препарат, продемонстрировали 2-ступенчатое улучшение уровня ДР по шкале DRSS (diabetic retinopathy severity scale) в сравнении с 5% в группе с ИИИ.

Пациенты с уровнем ДР по шкале DRSS от 47 до 53 (НПДР средней и тяжелой степени) были особенно чувствительны к антиангиогенной терапии, так как большая часть этих пациентов (от 78% до 81%) до-

стигли улучшения уровня DRSS через 2 года после лечения. Это более значительно, чем результаты у пациентов с более легкой формой НПДР (от 10 до 16%). На основании этих данных USFDA одобрило ранибизумаб 0,3 мг для лечения любого уровня ДР с ДМО в 2015 году. Два года спустя, т.е. в 2017 году, на основе совокупных данных Протокола S с данными RISE/RIDE, USFDA одобрило ранибизумаб 0,3 мг для любого уровня ДР, причем даже при отсутствии ДМО [16], в России, однако, это показание не зарегистрировано.

Влияние anti-VEGF (anti-vascular endothelial growth factor) препаратов на тяжесть ДР также было отмечено в исследованиях афлиберцепта. В исследованиях VIVID/VISTA сравнивали ИВВ афлиберцепта 2 мг каждые 4 или 8 недель с фокальной лазеркоагуляцией (ЛК) для лечения ДМО [17]. Большая часть глаз, получавших афлиберцепт, испытала двухступенчатую или большую ре-

грессию по шкале DRSS в исследованиях VISTA (33,8% при интервале между инъекциями каждые 4 недели и 29,1% – каждые 8 недель по сравнению с 14,3% при использовании лазера) и VIVID (33,3% при интервале между инъекциями каждые 4 недели и 27,7% каждые 8 недель против 7,5%). Результаты VIVID / VISTA лечения показали, что при продолжении лечения афлиберцептом степень тяжести ретинопатии остается устойчивой [18].

Протокол T – это сравнительное исследование DRCR.net (The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network – сеть клинических исследований диабетической ретинопатии) результатов ИВВ бевацизумаба, ранибизумаба и афлиберцепта у пациентов с ДР и ДМО [19]. Был проведен анализ скорости регресса ДР в 3 группах лечения. В 31,2% глаз пациентов с НДПР, получавших афлиберцепт, 37,7% глаз – ранибизумаб и 22,1% глаз – бевацизумаб отмечено улучшение состояния сетчатки. Через 2 года не было значительных различий между сравниваемыми группами (афлиберцепт 24,8%; ранибизумаб – 31% и бевацизумаб – 22,1%). Более значительное улучшение (51,9% и 64,6%) наблюдалось при более тяжелых формах НДПР (уровни тяжести 47 и 53). Улучшение после лечения афлиберцептом отмечали в значительном большем проценте (75,9%) глаз с ПДР по сравнению с использованием ранибизумаба (55,2%) или бевацизумаба (31,4%). На 2-й год ухудшение наблюдалось в 10,2% глаз в группе пациентов с афлиберцептом, в 10,2% – бевацизумабом и в 7,1% – ранибизумабом. У пациентов с ПДР прогрессирование ретинопатии при применении афлиберцепта наблюдалось в 17,2% случаев, в группе больных, получавших бевацизумаб – в 26,4% и ранибизумаб – в 17,6%. Данное исследование показало, что применение анти-VEGF препаратов может способствовать регрессу ДР [18, 20].

Протокол S – это исследование DRCR.net, в котором сравнивали результаты ИВВ 0,5 мг ранибизумаба (1-я группа) с панретиальной лазеркоагуляцией (ПРК) сетчатки (2-я группа) в глазах с ПДР без ДМО [21]. Среднее изменение максимальной остроты зрения (МКОЗ) через 2 года в 1-й группе составило +2,8 буквы по таблице ETDRS

и +0,2 буквы – во 2-й группе. Развитие ДМО в 1-й группе было отмечено в 9% случаев, потребность в витрэктомии – в 4%, во 2 группе – в 28% и 15% случаев соответственно. Авторы подчеркнули необходимость тщательного наблюдения за пациентами, получавшими как ранибизумаб, так и ПРК, поскольку в 34% глаз пациентов 1-й группы и 42% глаз пациентов 2-й группы наблюдали прогрессирование ПДР. Наиболее частым неблагоприятным исходом, а также наиболее частой причиной необходимости в витрэктомии было кровоизлияние в стекловидное тело [18, 22].

Аналогичные результаты были получены в исследовании CLARITY, в котором сравнивали эффективность ИВВ афлиберцепта (1-я группа) и ПРК сетчатки (2-я группа) в глазах пациентов с ПДР без ДМО. Через 2 года было отмечено изменение МКОЗ: +3,9 буквы по таблице ETDRS в группе афлиберцепта. Регресс неоваскуляризации сетчатки наблюдался в 81% глазах 1-й группы и 78% глазах 2-й группы, причем полный регресс неоваскуляризации у пациентов, получавших афлиберцепт, отмечали в 64% случаев по сравнению больными 2-й группы – 34% случаев. В случае применения афлиберцепта чаще регистрировали воспалительные осложнения – соответственно в 8% и 3% случаев. Через 2 года доля отека макулы составила 11% у пациентов 1-й группы и 29% – 2-й группы [18, 23].

Имеются относительно ограниченное число данных о результатах лечения анти-VEGF препаратами пациентов с НДПР без ДМО. В эпоху применения анти-VEGF средств исследование PANORAMA – единственное крупное проспективное исследование с общедоступными данными, ориентированными на НДПР без ДМО, в котором приняли участие 402 пациента [14, 24]. Больные были разделены на группы в зависимости от вида лечения: 1-я группа – интравитреально афлиберцепт 2 мг каждые 16 недель после 4 нагрузочных инъекций; 2-я группа – 2 мг данного препарата каждые 8 недель после 5-месячной нагрузки; 3-я группа – имитация инъекции [25]. На 52-й неделе исследования выявлено 2-ступенчатое улучшение состояния сетчатки по шкале DRSS в 65% случаев в 1-й группе и 80% во 2-й группе, тогда как

в 3-й группе улучшение было отмечено только в 15% случаев. Кроме того, наблюдали и 3-ступенчатое улучшение ретиальной анатомии по шкале DRSS у пациентов 1-й и 2-й групп – в 9% и 15% глаз соответственно, тогда как в 3-й группе – менее 1% случаев.

В срок наблюдения до 52 недель в 4% случаев в 1-й группе, в 3% – во 2-й группе и в 20% – в 3-й группе развилось угрожающее зрению осложнение: ПДР или неоваскуляризация переднего сегмента. Частота ДМО с центральным вовлечением была ниже в 1-й и 2-й группах (7% и 8% случаев соответственно) по сравнению с 3-й группой (26%). В течение первого года исследования при ИВВ афлиберцепта не выявлено новых признаков прогрессирования. Исходя из этих данных, в мае 2019 года USFDA одобрил афлиберцепт для лечения любого уровня ДР [25, 26].

Протокол W – продолжающееся исследование DRCR.net фазы 3, основными целями которого являются:

1) определение эффективности и безопасности ИВВ афлиберцепта по сравнению с имитацией инъекции в глазах с ПДР и НДПР 47 или 53 уровня;

2) оценка долгосрочных зрительных результатов в случае применения anti-VEGF терапии на ранних стадиях заболевания, по сравнению с их применением уже на стадии развития ПДР высокого риска или ДМО с потерей зрения.

Эти результаты могут потенциально изменить подход к НДПР и предотвратить развитие угрожающих зрению осложнений [16, 27].

Таким образом, появляется все больше доказательств, что лечение анти-VEGF препаратами может улучшить состояние сетчатки и зрительные функции у пациентов с НДПР и ПДР без ДМО. Сейчас доступно множество вариантов лечения диабетической ретинопатии, и к каждому пациенту должен быть индивидуальный подход.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Нероев В.В., Киселёва Т.Н., Охочимская Т.Д. и др. Влияние антиангиогенной терапии на глазной кровоток и микроциркуляцию при диабетическом макулярном отеке. Вестн. офтальмологии. 2018; 134(4):3-10.
2. Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R. et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Net-

work. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016; 123(6):1351-1359.

3. Gangwani R.A., Lian J.X., McGhee S.M. et al. Diabetic retinopathy screening: global and local perspective. *Hong Kong Med J*. 2016; 22:486-495.

4. Бикбов М.М., Зайнуллин Р.М. и др. Результаты применения интравитреального имплантата дексаметазона озурдекс для лечения диабетического макулярного отека. *Офтальмохирургия*. 2020; 2:26-32.

5. Bikbov M., Gilmanshin T., Zainullin R., et al. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy in a russian population. The ural eye and medical study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2019. – Т. 60. – № 9. – С. 3959.

6. Бикбов М.М., Гильманшин Т.Р., Зайнуллин Р.М., Кудоярова К.И. К вопросу об эпидемиологии сахарного диабета и диабетической ретинопатии в Республике Башкортостан. // *Акта Biomedica Scientifica*. 2019. – Т. 4. – № 4. – С. 66-69.

7. Wei W., Amy C., Lo Y. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19(6):1816.

8. Staurengi G., Feltgen N., Arnold J.J. for the VIVID-DME and VISTA-DME study investigators, et al. Impact of baseline Diabetic Retinopathy Severity Scale scores on visual outcomes in the VIVID-DME and VISTA-DME studies. *British Journal of Ophthalmology*. 2018; 102:954-958.

9. Sophie C., Neil M.B. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T. *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2017; 28(6):636-643.

10. Study of the Efficacy and Safety of Intravitreal (IVT) Aflibercept for the Improvement of Moderately Severe to Severe Nonproliferative Diabetic Retinopathy (NPDR) (PANORAMA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02718326>

11. Бикбов М.М., Зайнуллин Р.М., Гильманшин Т.Р., Халимов Т.А. Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического лечения диабетического макулярного отека и эпиретинальной мембраны. *Офтальмология*. 2019; 16(1):33-39.

12. Quan D.N., David M.B., Dennis M.M. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Results from 2 Phase III Randomized Trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012; 119(4):789-801.

13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991; 98(5):786-806.

14. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic Yonekawa et al 9 retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology*. 1991; 98(5):823-833.

15. Будзинская М.В., Петрачков Д.В., Савочкина О.А., Аржуханов Д.Д. К вопросу о классификации диабетической ретинопатии. *Вестн. офтальмологии*. 2015; 135(5):272-277.

16. Yonekawa Y., Modi Y.S., Kim L.A. et al. American Society of Retina Specialists Clinical Practice Guidelines: Management of Nonproliferative and Proliferative Diabetic Retinopathy Without Diabetic Macular Edema. *Journal of VitreoRetinal Diseases*. 2020; 4(2):125-135.

17. 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; 123(11):2376-2385.

18. Zhao Y., Singh R.P. The role of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy. *Drugs in Context* 2018; 7.

19. Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016; 123(6):1351-1359.

20. 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; 135(6):558-568.

21. Gross J.G., Glassman A.R., Jampol L.M. et al. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 314(20):2137-2146.

22. Bressler S.B., Beaulieu W.T., Glassman A.R. et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors associated with worsening proliferative diabetic retinopathy in eyes treated with panretinal photocoagulation or ranibizumab. *Ophthalmology*. 2017; 124(4):431-439.

23. Sivaprasad S., Prevost A.T., Vasconcelos J.C. et al. CLARITY Study Group. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 389(10085):2193-2203.

24. Study of the efficacy and safety of intravitreal (IVT) aflibercept for the improvement of moderately severe to severe nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) – Full Text View. *ClinicalTrials.gov* [Internet] [Accessed February 23, 2018].

25. Lim J.I. Intravitreal Aflibercept Injection for Nonproliferative Diabetic Retinopathy: Year 2 Results from the PANORAMA Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2020; 61:1381.

26. Wykoff C.C. Intravitreal Aflibercept for Moderately Severe to Severe Non-Proliferative Diabetic Retinopathy (NPDR): 2-Year Outcomes of the Phase 3 PANORAMA Study. Data presented at: Angiogenesis, Exudation and Degeneration Annual Meeting; Miami, FL. 2020.

27. Anti-VEGF Treatment for Prevention of PDR/DME. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02634333>



УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

2-3 ИЮНЯ  
2022 г.

ВОСТОК-ЗАПАД

МЕЖДУНАРОДНАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ  
ПО ОФТАЛЬМОЛОГИИ



[www.eastwestufa.ru](http://www.eastwestufa.ru)

[east-west-ufa@yandex.ru](mailto:east-west-ufa@yandex.ru)

[www.ufaeyeinstitute.ru](http://www.ufaeyeinstitute.ru)

[ufaeyenauka@mail.ru](mailto:ufaeyenauka@mail.ru)

450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90

тел. (347) 273-49-97