

Діабетична ретинопатія: Профілактика та лікування

Автори:

Claire E Fraser, MD, PhD

Donald J D'Amico, MD

Редактор:

David M Nathan, MD

Jonathan Trobe, MD

Головний редактор:

Jean E Mulder, MD

Ця тема оновлена: 28 вересня 2016 року.

ВСТУП – Діабетична ретинопатія є однією з найбільших причин втрати зору у всьому світі та основною причиною порушення зору у пацієнтів віком від 25 до 74 років [1]. Поширеність діабетичної ретинопатії збільшується з тривалістю діабету. Додаткові фактори ризику включають рівень глікемічного індексу, тип діабету (історично, 1-го типу більше, ніж 2-го), а також наявність або відсутність пов'язаних із цим станів, таких як гіпертонія, куріння, дисліпідемія, нефропатія та вагітність.

Було оцінено кілька профілактичних і терапевтичних втручань, спрямованих на мінімізацію захворюваності, пов'язаної з діабетичною ретинопатією. Лікування діабетичної ретинопатії спрямоване як на профілактику (насамперед, шляхом доброго глікемічного контролю) так і на лікування встановленого захворювання.

Найважливіше значення має строгий контроль глікемії на ранньому етапі діабету та фотокоагуляція для збереження гостроти зору. Вітректомія також може використовуватися для збереження зору у розвинених випадках та за певних обставин. Інтравітреальна фармакологічна терапія є важливим новим способом лікування діабетичної ретинопатії.

Профілактика та лікування діабетичної ретинопатії розглядатимуться тут. Скринінг, патогенез та клінічні особливості діабетичної ретинопатії обговорюються окремо (див. «Діабетична ретинопатія: скринінг» та «Діабетична

ретинопатія: класифікація та клінічні ознаки» і «Діабетична ретинопатія: патогенез»).

ФАКТОРИ РИЗИКУ – Поширеність діабетичної ретинопатії зростає з тривалістю діабету (рис. 1). Додаткові фактори ризику включають менший ступінь глікемічного контролю, тип діабету (історично, 1-го типу більше ніж 2-го) та наявність пов'язаних із цим станів, таких як гіпертонія, куріння, нефропатія, дисліпідемія та вагітність [2, 3]. У деяких популяціях, таких де менша кількість молоді з діабетом 2-го типу, поширеність діабетичної ретинопатії вище у пацієнтів з 2-им типом, ніж 1-им типом діабету [4]. Хоча ці фактори ризику сильно прогнозують розвиток і тяжкість ретинопатії у популяціях, і контроль деяких з цих факторів ризику важливий для профілактики ретинопатії, все ж важко передбачити розвиток ретинопатії у конкретної людини. Як приклад, у багатьох пацієнтів складається враження, що у них не розвинеться ретинопатія, якщо вони підтримують хороший рівень глікемії. Хоча зниження рівня глікозильованого гемоглобіну (A1C) пов'язане з зниженням ризику розвитку та прогресування ретинопатії, хороший глікемічний контроль не гарантує, що ретинопатія не розвинеться і не виключає регулярного скринінгу діабетичної ретинопатії (таблиця 1) (див. «Діабетична ретинопатія: скринінг»).

ПОПЕРЕДЖЕННЯ. Хворим на цукровий діабет ми рекомендуємо підтримувати хороший рівень глікемії та артеріального тиску. Більшість пацієнтів із діабетом 2-го типу потребують лікування статинами для контролю гіперліпідемії; однак ми спеціально не рекомендуємо ліпідознижуючу терапію для лікування або профілактики ретинопатії. Для більшості пацієнтів рівень глікозильованого гемоглобіну (A1C) повинен становити ≤ 7 відсотків. Однак цей показник не підходить для всіх пацієнтів, особливо для людей похилого віку та тих, хто має супутні захворювання або обмежену тривалість життя. Цільовий артеріальний тиск повинен бути менше 140/90 мм рт.ст. (див. Розділ «Огляд медичної допомоги дорослим із цукровим діабетом», розділ «Моніторинг та цілі A1C» та «Огляд медичної допомоги дорослим із цукровим діабетом», розділ «Контроль артеріального тиску»).

Систематичний огляд досліджень з лікування діабетичної ретинопатії показав, що суворий контроль глікемії та артеріального тиску був корисний для профілактики та прогресування ретинопатії [5]. Навпаки, застосування ліпідознижуючої терапії для зменшення ризику ретинопатії було менш ефективним [5, 6] (див. далі «Ліпідознижуюча терапія»).

У наступному дослідженні, не включеному в систематичний огляд, ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), вплив інтенсивної глікемії, артеріального тиску та ліпідного профілю на прогресування діабетичної ретинопатії оцінювався у підгрупі 2856 дорослих, що брали участь у дослідженні [7]. Прогресування діабетичної ретинопатії визначалося трьома або більше ступенями тяжкості (по ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) або розвитком проліферативної ретинопатії, що вимагає фотокоагуляції або вітректомії. Через чотири роки прогресування ретинопатії відбулося у 253 пацієнтів (8,9 %). Серед цих пацієнтів три або більше ступенів прогресування за шкалою ETDRS сталися у 69 %, але лише 12 % цих пацієнтів потребували лазерної фотокоагуляції та 4 % вимагали вітректомії. У групі інтенсивної глікемічної терапії й фенофібратної терапії спостерігалось зменшення частини пацієнтів з прогресуванням ретинопатії, але цього не спостерігалось в групі інтенсивного контролю артеріального тиску. Жодне втручання не дало ефекту при помірній втраті зору. Додаткові подробиці наведені далі (див. «Цільовий кров'яний тиск» та «Ліпідознижуюча терапія» і «Глікемічний контроль та судинні ускладнення при цукровому діабеті 2-го типу», розділ «Дослідження ACCORD» та «Лікування гіпертонії у хворих на цукровий діабет»).

Глікемічний контроль – Хороший глікемічний контроль знижує частоту та прогресування ретинопатії у пацієнтів з діабетом 1-го та 2-го типів (рис. 2, 3). Ефективність суто глікемічного контролю докладно розглядається окремо (див. «Глікемічний контроль та судинні ускладнення при цукровому діабеті 1-го типу», розділ «Мікросудинні захворювання» та «Глікемічний контроль та судинні ускладнення при цукровому діабеті 2-го типу», розділ «Мікросудинні захворювання»).

Антигіпертензивна терапія – Хороший контроль артеріального тиску знижує частоту діабетичної ретинопатії [5, 8] і, у деяких дослідженнях, також уповільнює темп прогресування діабетичної ретинопатії та знижує ризик виникнення вітреальних кровотеч [5, 9]. Є два питання, пов'язані з використанням антигіпертензивної терапії у пацієнтів з діабетичною ретинопатією: «Який цільовий кров'яний тиск?» і «Чи гальмування ангіотензину забезпечує додаткову користь, як це відбувається при діабетичній нефропатії?» (див. «Лікування діабетичної нефропатії»). Хоча описані далі дослідження показують, що хороший контроль артеріального тиску (<140/90 мм рт. ст.) важливий для профілактики та для уповільнення прогресування діабетичної ретинопатії, недостатньо даних для рекомендації специфічного антигіпертензивного засобу.

Цільовий артеріальний тиск – Більш суворий контроль над гіпертонією уповільнює темп прогресування діабетичної ретинопатії. Це було проілюстровано в Дослідженні UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), в якому 1148 пацієнтів із діабетом 2-го типу були випадковим чином призначені до цільового артеріального тиску <150/85 мм рт. ст. або <180/105 мм рт. ст. з каптоприлом або атенололом у ролі первинної терапії [9]. Середній артеріальний тиск при включенні до дослідження становив 160/94 мм рт. ст., а досягнутий середній артеріальний тиск в обох групах склав 144/82 та 154/87 мм рт. ст.

За 8–9 років пацієнти групи зниженого артеріального тиску зменшили кінцеві показники, пов'язані з діабетом, на 24 %, і знизили значне прогресування ретинопатії та зниження гостроти зору на 34–47 % відповідно. Діастолічний артеріальний тиск може бути кращим показником прогресування ретинопатії, ніж систолічний артеріальний тиск [10].

Досягнутий кров'яний тиск у дослідженні UKPDS був вищим, ніж рекомендований сьогодні цільовий кров'яний тиск у пацієнтів з діабетом. У подальших дослідженнях, таких як ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) та ACCORD, досягнутий кров'яний тиск був нижчим (тобто $\leq 140/80$ як у досліджуваній, так і

в контрольній групах), і ці дослідження не вплинули на результати ретинопатії. Як приклад, у дослідженні Очне Дослідження ACCORD вихідний середній систолічний артеріальний тиск був 137 мм рт. ст. При досягненні систолічного артеріального тиску 117 і 133 мм рт. ст. в інтенсивних та стандартних терапевтичних групах відповідно [7], не було різниці в прогресії ретинопатії між двома групами (10,4 проти 8,8, коефіцієнт ймовірності [OR] 1,23, 95 % CI 0,84–1,79), ймовірно, через те, що в обох групах порівняно хороший контроль артеріального тиску. З рівнями артеріального тиску, досягнутими при очному дослідженні ACCORD і у ADVANCE, для доведення захисного ефекту від більш агресивного зниження артеріального тиску може знадобитися довготривале спостереження. Ці дослідження детально розглянуті окремо (див. «Глікемічний контроль та судинні ускладнення при цукровому діабеті 2-го типу» та «Лікування гіпертензії у хворих на цукровий діабет» і «Лікування гіпертонії у хворих на цукровий діабет», розділ «Цільовий артеріальний тиск»).

Чи має переваги інгібування ангіотензину? – Хороший контроль артеріального тиску є важливим для профілактики та для уповільнення прогресування діабетичної ретинопатії. Існує недостатньо даних, щоб рекомендувати певний антигіпертензивний засіб.

Ефект інгібування ангіотензину для профілактики діабетичної ретинопатії, незважаючи на переваги контролю артеріального тиску, незрозумілий. У порівняльних дослідженнях інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) не були вищими, ніж бета-блокатори або низолдіпін у гіпертензивних [11, 12] або нормотензивних (<140/90 мм рт. ст.) пацієнтів [13].

Плацебо-контрольовані дослідження дали певні дані про перевагу, однак неможливо було відокремити ефект від інгібіції ангіотензину від тих, що зумовлені зниженням артеріального тиску [14, 15]. Найкращі дані отримані від дослідження DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials), яке досліджувало вплив кандесартану на розвиток та прогресування діабетичної ретинопатії при діабеті 1-го типу та прогресування діабету 2-го типу [16]. У цьому багатоцентровому міжнародному дослідженні нормотензивним пацієнтам з нормоальбумінурією та цукровим діабетом 1-го типу (1905 осіб) або без (1421

особа) вихідної непроліферативної ретинопатії та 1905-тьом нормотензивним особам з нормаальбумінурією або лікованим гіпертонікам з діабетом 2-го типу та непроліферативною ретинопатією було рандомізовано призначено кандесартан (32 мг щодня) або плацебо.

Наступні дані були виявлені у пацієнтів з діабетом 1-го типу (DIRECT-1) при середньому періоді спостереження приблизно 4, 7 років [17]:

- Серед пацієнтів без вихідної ретинопатії, нова ретинопатія (зміна у двох або більше рівнях ETDRS) була значно меншою у пацієнтів, яким призначали кандесартан (25 проти 31, співвідношення ризиків [HR] 0,82, 95 % CI 0,67–1,00). Цей ефект був ослаблений і більше не був значущим після коригування систолічного артеріального тиску, що становило на 2,6 мм рт. ст. нижче в групі кандесартану (HR 0,92, 95 % CI 0,75–1,13).

- Серед пацієнтів, які мали ретинопатію початкової стадії, не було різниці в швидкості прогресування ретинопатії (13 % у кожній групі, визначені як три або більше рівні ETDRS), навіть якщо артеріальний тиск у групі кандесартану був на 3,6 / 2,5 мм рт. ст. нижчим.

Наступні дані були виявлені у пацієнтів з діабетом 2-го типу (DIRECT-2) при середньому періоді спостереження 4, 7 років [18]:

- Серед усіх пацієнтів не було різниці в прогресуванні ретинопатії на три ступені чи більше за шкалою ETDRS (17 проти 19 % для кандесартану та плацебо, відповідно, HR 0,87, 95 % CI 0,70–1,08), хоча середній артеріальний тиск був нижчим у групі кандесартану (на 4,3 / 2,5 і 2,9 / 1,3 мм рт. ст. у пацієнтів, які отримували і не отримували антигіпертензивну терапію в початковій стадії, відповідно) [18].

- Регресія ретинопатії зустрічалася значно частіше у групі кандесартану (19 проти 14 %, скорегована HR 1,33, 95 % CI 1,06–1,67). При аналізі підгрупи, шанс регресії був значущим лише у тих, хто мав слабку ретинопатію в початковій стадії.

Результати дослідження DIRECT-2 відрізняються від попередніх досліджень тим, що зниження артеріального тиску в групі кандесартану не було пов'язане зі зниженням прогресії ретинопатії. Це може бути пов'язано принаймні частково, з

більш жорстким визначенням прогресії ретинопатії в DIRECT-2 (збільшення на три або більше рівні ETDRS порівняно з одним, двома або більше в попередніх дослідженнях) [14, 15].

Крім того, різниця середнього артеріального тиску у досліджуваній та контрольній групах була меншою, а контроль артеріального тиску на початку був аналогічним або кращим у DIRECT-2, ніж у інших дослідженнях у пацієнтів із діабетом 2-го типу [11, 13]. Підвищення рівня артеріального тиску в DIRECT-2 було пов'язано з меншою кількістю випадків ретинопатії, що ускладнює відображення зниження артеріального тиску.

Ліпідознижуюча терапія – Більшість пацієнтів із діабетом 2-го типу вимагатимуть лікування статинами для контролю гіперліпідемії; однак ми спеціально не рекомендуємо ліпідознижуючу терапію для лікування або профілактики ретинопатії. Перевага ліпідознижуючої терапії для профілактики діабетичної ретинопатії була недостатньою [5, 6].

У великих рандомізованих дослідженнях терапії для зниження холестерину з метою профілактики серцевих захворювань, ефект терапії на прогресування ретинопатії був включений як третя цільова точка. Як приклад, у дослідженні FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) 9795 пацієнтів віком від 50 до 75 років із діабетом 2-го типу були випадковим чином призначені для приймання мікронізованого фенофібрату 200 мг щодня або плацебо [6]. Пацієнти, яких лікували фенофібратом, рідше, ніж пацієнти контрольної групи, вимагали лазерного лікування й відчували прогрес ретинопатії. Проте дослідження було обмежене неповною звітністю про тяжкість ретинопатії та показаннями до лазерної терапії. Крім того, спостерігалось незначне збільшення коронарної та загальної смертності. Подробиці первинних кардіологічних даних дослідження FIELD детально переглянуті окремо.

Є кілька досліджень корекції ліпідного обміну, які оцінили розвиток або прогресування ретинопатії як основний результат. У одному з таких досліджень 50-тьом хворим із діабетом 1-го та 2-го типів, гіперхолестеринемією та ретинопатією (без клінічно значущих макулярних набряків [КЗМН]) випадковим

чином було призначено симвастатин (20 мг на добу) або плацебо [19]. Після шести місяців гострота зору та результати флюоресцентної ангіографії погіршувались у більшості пацієнтів з групи плацебо, на відміну від групи симвастатину (сім проти нуля). Ці дані свідчать, що симвастатин може сповільнити прогресування ретинопатії.

У дослідженні ACCORD Eye Study, описаному вище, спостерігалось зменшення частини пацієнтів із прогресуванням ретинопатії у фенофібратній групі (6,5 проти 10,2 %, 0,6–0,0, 95 % CI 0,42–0,87) [7]. Фенофібрат знизив рівень тригліцеридів порівняно з плацебо (120 проти 147 мг / дл [1,4 проти 1,7 ммоль / л]). Ретроспективне когортне дослідження аналогічно показало зниження прогресії ретинопатії у пацієнтів із діабетом 2-го типу, що лікувалися фібратами [20]. Подальша оцінка фенофібрату для первинної профілактики або вторинної інтервенції діабетичної ретинопатії є обґрунтованою.

Оскільки ліпідні аномалії є поширеними у пацієнтів з цукровим діабетом, і особливо при діабеті 2-го типу, для багатьох пацієнтів із діабетом 2-го типу потрібна гіполіпідемічна терапія (статин) для зниження ризику серцево-судинних захворювань. Оптимальна терапія дисліпідемії детально обговорюється окремо.

Зниження багатофакторних ризиків. У дослідженні Steno діабету 2-го типу було вивчено стратегію зменшення багатофакторних ризиків, і результати показують, що інтенсивне лікування одночасно з контролем глікемії, гіпертонії, гіперліпідемії та нефропатії також знижує прогрес діабетичної ретинопатії. Деталі протоколу та загальні результати цього дослідження обговорюються окремо (див. «Огляд медичної допомоги дорослим, які страждають на цукровий діабет», розділ «Зниження багатофакторного фактора ризику»).

Антитромбоцитарні агенти – Оскільки ішемія сприяє очним ускладненням діабету, вивчали використання антитромбоцитарних засобів як можливу стратегію лікування та профілактики. Проте найбільшим рандомізованим дослідженням на сьогодні було встановлено, що аспірин не мав сприятливого впливу на розвиток або прогресування проліферативної ретинопатії, вітреальних

кровотеч або втрати зору (див. «Огляд медичної допомоги дорослим із цукровим діабетом», розділ «Аспірин»).

Це дослідження, а також метааналіз інших рандомізованих клінічних досліджень [21] також свідчать про відсутність офтальмологічних протипоказань до терапії аспірином у пацієнтів із діабетом, у яких аспірин є важливим препаратом для зниження ризику серцево-судинних захворювань (див. Розділ «Спеціальна популяція» та «Огляд медичної допомоги дорослим із цукровим діабетом», розділ «Аспірин»).

ЛІКУВАННЯ

Непроліферативна діабетична ретинопатія – Втрата гостроти зору при непроліферативній діабетичній ретинопатії зумовлена, насамперед, розвитком макулярного набряку (МН) або макулярної ішемії. Тому легка та помірною непроліферативна діабетична ретинопатія, зазвичай, не лікується, якщо не супроводжується клінічно значущим макулярним набряком (табл. 2, 3). При наявності КЗМН, інтравітреальне введення анти-VEGF або лазерна терапія (фокальна фотокоагуляція) є початковими варіантами лікування (див. «Діабетичний макулярний набряк» далі).

У деяких пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які мають важку або дуже важку непроліферативну діабетичну ретинопатію та більш високий ризик швидкого прогресування захворювання до проліферативної діабетичної ретинопатії, панретинальна лазерна коагуляція знижує ризик прогресування до проліферативної діабетичної ретинопатії високого ризику і має розглядатися для цієї підгрупи пацієнтів (табл. 3) [23, 24] (див. «Панретинальна фото коагуляція» далі). Ризик швидкого прогресування часто визначається змінами, виявленими при офтальмоскопії або на ангиографії. Проте клінічні чинники, які можуть впливати на рішення про панретинальну лазерну коагуляцію, включають в себе проліферативну ретинопатію або низький зір у парному оці, погано контрольований діабет та високий ризик поганого спостереження.

Фармакологічна терапія для непроліферативної діабетичної ретинопатії без макулярного набряку знаходиться на ранніх етапах дослідження. Існують постійні клінічні дослідження, спрямовані на застосування анти-VEGF терапії

для зменшення прогресування непроліферативної діабетичної ретинопатії при відсутності макулярного набряку. Інгібітори протеїнкінази С (наприклад, рубоксистаурин) та інгібітори альдозоредуктази були оцінені в клінічних дослідженнях без ознак користі [25, 26].

Проліферативна діабетична ретинопатія

- Ми рекомендуємо панретинальну фотокоагуляцію для первинної терапії високих ризиків та важкої проліферативної діабетичної ретинопатії (табл. 2, 3). Панретинальна фотокоагуляція повинна також розглядатися для деяких пацієнтів з ранньою проліферативною діабетичною ретинопатією, важкою або дуже важкою непроліферативною діабетичною ретинопатією, як описано вище (див. «Непроліферативна діабетична ретинопатія»). Метою лікування проліферативної діабетичної ретинопатії є збереження зору, що залишився, зменшення швидкості прогресування, а також, якщо можливо, відновлення ураження.

- Проліферативна ретинопатія, яка прогресує до вітреальної кровотечі або тракційного відшарування сітківки та втрати зору, може призвести до вітректомії. У пацієнтів з серйозною проліферативною діабетичною ретинопатією та при вітреальних крововиливах та / або з тракційним втягненням макули ми рекомендуємо ранню, а не відкладену вітректомію.

- Інгібітори анти-VEGF корисні як допоміжна терапія для панретинальної фотокоагуляції та / або вітректомії для окремих випадків проліферативної діабетичної ретинопатії. Попередні результати дослідження Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCRnet) Protocol S показали, що структурований протокол лікування з інтравітреальним введенням ранібізумабу 0,5 мг не перевищує панретинальну фотокоагуляцію протягом двох років з урахуванням результатів гостроти зору [27]. Однак довгострокова ефективність та безпечність у пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією не доведена (див. «Інгібітори VEGF» далі).

Панретинальна фотокоагуляція – панретинальна фотокоагуляція є первинною терапією при важкій або високого ризику проліферативній діабетичній ретинопатії (табл. 2). Показаннями до панретинальної фотокоагуляції є високий

ризик проліферативних змін, рубеоз райдужної оболонки з (чи без) неоваскулярною глаукомою, середня або важка неоваскуляризація, не пов'язана з диском зорового нерва (особливо у пацієнтів з діабетом 1-го типу) та обширна ішемія сітківки. Панретинальна фотокоагуляція може також розглядатися, якщо проліферативна діабетична ретинопатія розвивається під час вагітності або при препроліферативній ретинопатії з діабетом 1-го типу якщо у парному оці – важка проліферативна діабетична ретинопатія. Обдумане лікування враховує індивідуальну реакцію пацієнта на попередню лазерну терапію, будь-які ускладнення процедури (наприклад, зменшення полів зору) та інші можливості додаткової терапії.

Лазерна фотокоагуляція використовує довжини хвиль, що проходять через очні середовища, але поглинаються пігментом в пігментному епітелії сітківки, що лежить в основі прозорої сітківки. Типова терапія включає в себе від 600 до 1600 коагулятів розміром 500 мікрометрів, розміщених на сітківці у вигляді решітки, яка включає в себе зливні коагуляти в ділянці неоваскуляризації без залучення диска зорового нерва (малюнок 1).

Ефективність панретинальної фотокоагуляції була продемонстрована в кількох рандомізованих дослідженнях [28–30] і підсумована в рамках систематичного огляду в 2007 році [5]. У дослідженні діабетичної ретинопатії (DRS), де 1758 діабетичним пацієнтам з прогресуючою ретинопатією, призначали панретинальну фотокоагуляцію в одному оці (причому інше око було контрольним), сукупний ризик розвитку важкої втрати зору за 6 років був зменшений більш ніж на 50 % у лікованих очах (малюнок 4) [28]. Подібна велич переваг була відзначена в систематичному огляді [5].

Крім того, регресія неоваскуляризації спостерігається у 30–55 % очей після панретинальної фотокоагуляції і може співвідноситися з прогнозом гостроти зору [28, 31].

Регрес проліферативної ретинопатії після панретинальної фотокоагуляції залежить від рівня глікемічного контролю протягом періоду попереднього лікування, лікування та післяопераційного лікування. У спостережному дослідженні з 76 хворих на цукровий діабет 2-го типу, яким проведена

фотокоагуляція (лікувалися 115 очей), 57 % успішно реагували через 12 тижнів [32]. Імовірність отримання задовільної реакції на панретинальну фотокоагуляцію була більшою у тих, хто мав нижчий рівень глікозильованого гемоглобіну (A1C) (коефіцієнт ймовірності [OR] відповідей на панретинальну фотокоагуляцію у пацієнтів з A1C > 8,0 порівняно з A1C < 8,0, 0,28, 95 % ДІ 0,13 – 0,62).

Ускладнення. Ускладнення панретинальної фотокоагуляції можуть включати біль під час лікування, транзиторне підвищення внутрішньоочного тиску, помутніння рогівки, мідріаз через пошкодження нервів в увеальному тракті, набряк макули та втрату гостроти зору, втрату полів зору, втрату темної адаптації та рідше відшарування хоріоїдеї або геморагії, ексудативне відшарування сітківки, субретинальну неоваскуляризацію, вітреальні геморагії від регресії неоваскулярної тканини, помутніння кришталіків та оклюзії судин. При систематичному огляді побічних ефектів зниження зору при панретинальній фотокоагуляції у пацієнтів з діабетичною ретинопатією початкові помірні втрати зору траплялись у більшій частині очей, яким проводилася панретинальна фотокоагуляція, особливо за наявності раніше наявного МН та менш важкої ретинопатії (за чотири місяці, 9,7 проти 3,8 % очей у відтермінованій групі) [33]. В очах з МН та більш важкою ретинопатією, помірні втрати зору (через шість тижнів) спостерігалась у 7,7 % очей, оброблених панретинальною фотокоагуляцією, порівняно з 1,7 % у групі відтермінування. Проте панретинальна фотокоагуляція зменшила ризик серйозних зорових втрат на п'ять років у пацієнтів з важкою непроліферативною діабетичною ретинопатією або ранньою проліферативною діабетичною ретинопатією (див. «Фотокоагуляція панретину» вище). У цьому ж огляді поля зору погіршувалися до 50 % лікованих пацієнтів.

Біль під час лазерного лікування дуже змінюється і частково залежить від тривалості лазерного коагуляту, пігментації очного дна, попередньої лазерної терапії та тривоги пацієнта. Аналогічно, ступінь втрати полів зору корелює з відсотком коагульованої сітківки, кількістю лазерних коагулятів, розташуванням та інтенсивністю лазерних коагулятів і полями зору пацієнта перед лазерним

лікуванню. Деякі порушення темної адаптації спостерігаються приблизно у 75 % пацієнтів [34]. Функціональна значущість втрати та порушення зору поля при темній адаптації дуже змінюється залежно від загальної площі обробленої сітківки, рівня наявної ретинопатії та інших супровідних захворювань очей.

Вітректомія – Показання до вітректомії включають в себе крововилив у склоподібне тіло, яке непрозоре або перешкоджає лазерній коагуляції, тракційне відшарування сітківки з втягненням фовеа, тангенціальна макулярна тракція, що призводить до втрати зору, в поєднанні з тракційно-регматогенним відшаруванням сітківки, рубез, що перешкоджає панретинальній лазерній коагуляції, втрата зору через епіретинальну мембрану або непрозорість задньої від реальної поверхні та прогресуюча неоваскуляризація, яка не відповідає на фотокоагуляцію [35]. Таким пацієнтам ми рекомендуємо швидше зробити вітректомію, не відкладати. Неспроможність панретинальної лазерної коагуляції припинити проліферацію судин може призвести до серйозних порушень зору через сильні вітреальні крововиливи. На додаток до кровотеч з тендітних нових судин, крововилив в склоподібне тіло може бути результатом скорочення склоподібного тіла або фіброваскулярної проліферації, що призводить до відриву судин сітківки ока (малюнок 2). Кров за відшарованою задньою поверхнею склоподібного тіла залишається червоною й поглинається протягом тижнів до місяців. Навпаки, кров у основі склоподібного тіла може з часом стати білою і поглинається повільніше. Видалення непрозорого склоподібного тіла з подальшою фотокоагуляцією сітківки може відновити зір до рівня, який дозволяє цілісність сітківки.

Тракційні відшарування сітківки також можуть виникати внаслідок стиснення склоподібного тіла та фіброваскулярної проліферації (малюнок 3). Тракції сітківки можуть зменшити зір за наступних обставин:

- Коли це призводить до відшарування, що включає фовеа
- Коли відбувається спотворення або горизонтальне зміщення макули (тангенціальна тяга)
- Коли фіброваскулярна проліферація затуманює фовеу

Проліферативна ретинопатія, яка прогресує до вітреальних крововиливів або тракційне відшарування сітківки та втрата зору, можуть виграти від вітректомії. У цих випадках основними цілями вітректомії є видалення серединних помутнінь (наприклад, крововиливів у склоподібне тіло або катаракти), зменшення вітреальної тракції, а також забезпечення адекватного прилягання сітківки ока за допомогою ефективною ендофотокоагуляції. Післяопераційні ускладнення можуть включати в себе дефекти рогівки, формування катаракти, крововиливи, відшарування сітківки, ендофтальміт, неоваскуляризацію райдужки і кута передньої камери, і передні гіалоїдальні фіброваскулярні проліферації.

Експериментальні дослідження показали, що від 66 до 78 % пацієнтів з крововиливами в склоподібне тіло, покращили свій зір через шість місяців після вітректомії, тоді, як від 57 до 75 % пацієнтів були з тракційним відшаруванням сітківки з втягненням фовеа [36–42].

Важливим є терміни вітректомії. Дослідження (Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study) показали перевагу ранньої вітректомії у деяких пацієнтів з розвиненою проліферативною діабетичною ретинопатією, про що свідчить таке:

- У рандомізованому дослідженні ранньої вітректомії порівняно з традиційним лікуванням у 370 очах із прогресуючими змінами сітківки та гостротою зору 10/200 або кращою, більша частина очей з групи ранньої вітректомії (44 проти 28 %) мала гостроту зору 10 / 20 або краще через чотири роки [43]. Рання вітректомія була найбільш корисною в підгрупі пацієнтів з найважчою неоваскуляризацією.

- У іншому дослідженні 616 очей із недавніми серйозними вітреальними крововиливами та гостротою зору $\leq 5 / 200$, які рандомізовано розподілялися на ранню або відкладену (на один рік) вітректомію, частина очей з гостротою зору 10/20 або краще була вищою при ранній вітректомії (25 проти 15 %) протягом чотирьох років спостереження [35, 44]. Пацієнти з діабетом 1-го типу та важкою проліферативною ретинопатією мали найбільшу користь від ранньої вітректомії.

Незважаючи на те, що дослідження (Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study) мали певні обмеження, зокрема відсутність застосування ендолазера для

хірургічних пацієнтів та нестандартне застосування панретинальної фотокоагуляції в звичайній підгрупі, вони показали, що рання вітректомія може бути корисною для тих, хто має прогресуючу проліферативну діабетичну ретинопатію та важку неоваскуляризацію. Отже, важливим є суворий моніторинг хворих з розвиненою ретинопатією офтальмологом.

Медикаментозна вітректомія. Ферменти, такі як гіалуронідаза (Vitrase), хондроїтиназа та плазмін, можуть сприяти лікуванню проліферативної ретинопатії. Інтравітреальна гіалуронідаза показала обіцяне розсмоктування вітреальних крововиливів. Інтравітреальний плазмін застосовується для розщеплення вітреоретинального з'єднання і сприяє менш травматичному відходженню заднього гіалоїда [45, 46]. Ці ферменти можуть впливати як фармакологічна вітректомія і тим самим зменшити потребу в хірургії. Ці процедури досліджуються.

Медикаментозна терапія. Фармакологічна терапія для лікування проліферативної діабетичної ретинопатії досліджена, але вона досить часто використовується деякими ретинологами за певних обставин або як додатковий до звичайних методів лікування (наприклад, до вітректомії або панретинальної фотокоагуляції).

При більш розвиненій стадії захворювання сітківки, включаючи проліферативні судинні зміни та неоваскуляризацію в умовах ішемії сітківки, що може бути зумовлена дією VEGF. VEGF підвищує проникність судин у сітківці, а його ефекти опосередковуються, зокрема, протеїнкіназою C [47]. Тому інгібування VEGF або протеїнкінази C може покращити судинну функцію (див. «Діабетична ретинопатія: патогенез», розділ «Фактори росту»).

Інгібітори VEGF – Інгібітори судинних ендотеліальних факторів росту (VEGF), такі як бевацізумаб, ранібізумаб та афільберцепт, корисні як допоміжна терапія при панретинальній лазерній коагуляції та / або вітректомії для окремих випадків проліферативної діабетичної ретинопатії. Попередні дані свідчать про те, що інгібітори VEGF відіграють роль при лікуванні проліферативної діабетичної ретинопатії, особливо у пацієнтів, у яких також є діабетичний макулярний набряк. Проте довгострокова ефективність і безпека у пацієнтів з

проліферативною діабетичною ретинопатією не встановлені, тому ми не рекомендуємо інтравітреальні інгібітори VEGF як звичайну початкову терапію при проліферативній діабетичній ретинопатії.

Бевацізумаб і ранібізумаб є людськими антитілами, які розпізнають всі форми білка VEGF. Афліберцепт є рекомбінантним гібридним білком, що складається із частин позаклітинних доменів 1-го та 2-го рецепторів судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) людини, злитих з Fc-ділянкою людського IG1-імуноглобуліну [48]. Ранібізумаб і афільберцепт застосовуються при лікуванні вікової макулярної дегенерації та діабетичного макулярного набряку (див. «Вікова макулярна дегенерація: лікування та профілактика», розділ «Інгібітори VEGF та інгібітороподібні препарати»). Бевацізумаб застосовується при лікуванні товстого кишечника та недрібноклітинного раку легені, і це, зазвичай, його використання заборонене при лікуванні вікової макулярної дегенерації та діабетичного макулярного набряку (див. Розділ «Системна хіміотерапія метастатичного колоректального раку: завершені клінічні дослідження», розділ «Агенти, для яких VEGF є мішенню» та «Системна терапія для початкового лікування прогресуючого недрібноклітинного раку легень без мутації водія» (див. Розділ «Бевацізумаб»)).

Збільшується кількість повідомлень про випадки захворювання, проспективних серій випадків та рандомізованих досліджень, що підтверджують регресію неоваскуляризації, пов'язаної з діабетом, після однократної або повторної внутрішньовенної ін'єкції інгібіторів VEGF, як з використанням, так і без наступних стандартних методів лікування, таких як фотокоагуляція [49–61]. Як приклади:

- У дворічному безперервному дослідженні інтравітреального введення ранібізумабу (0,5 мг) проти панретинальної фотокоагуляції в 394 очах з проліферативною діабетичною ретинопатією лікування ранібізумабом не було гіршим, ніж фотокоагуляція (зміна середньої гостроти зору +2,8 та +0,2 в групі ранібізумабу та групі фотокоагуляції, відповідно) [27]. Очі в обох лікувальних групах можуть отримувати ранібізумаб при діабетичному макулярному набряку (МН). У групі ранібізумабу очі без МН отримували в середньому 7 ін'єкцій

протягом 1-го року та 10 ін'єкцій – протягом двох років, тоді, як очі з МН на початку дослідження отримували в середньому 9 і 14 ін'єкцій протягом 1-го і 2-го років, відповідно. У групі фотокоагуляції 72 ока (35 %) отримували ранібізумаб при МН на початку дослідження, а ще 36 очей (18 %) отримували ранібізумаб для МН, що виник під час дослідження.

- У рандомізованому дослідженні єдиної інтравітреальної ін'єкції бевацізумабу (1,25 мг) порівняно з плацебо у 80 очах з проліферативною діабетичною ретинопатією під час першого стандартного сеансу лікування панретинальною лазеркоагуляцією, більша частина очей, що отримувала бевацізумаб, показала повну регресію через 6 тижнів (88 проти 25 %) [62]. Проте, проліферативна діабетична ретинопатія повторювалася у значній частині осіб, які отримували бевацізумаб, а до 16 тижнів не було різниці в швидкості повної регресії (25 %).

- У дослідженні інтравітреального введення пегаптанібу (що вводився кожні шість тижнів протягом 30 тижнів) проти панретинальної лазеркоагуляції у 20 хворих, частина пацієнтів з повною регресією неоваскуляризації сітківки впродовж 36 тижнів була більшою у групі пегаптанібу (100 проти 25 %) [63].

Бевацізумаб також застосовують у поєднанні з вітректомією для зменшення післяопераційних ускладнень, таких як рецидивні кровотечі [64]. В системних оглядах та метааналізі рандомізованих досліджень, що вивчали вітректомію з або без попередньої терапії бевацізумабом, застосування бевацізумабу (1,25–2,5 мг за 3–7 днів до операції) зменшувало ранню (≤ 3 тижнів) післяопераційну рецидивуючу кровотечу в склоподібну порожнину [65–67]. Чи попереднє лікування бевацізумабом значно покращує гостроту зору порівняно з тільки вітректомією, невизначено. Більшість досліджень, включених до системних оглядів, обмежувалися значними методологічними проблемами.

Отже, інгібітори VEGF, як показують, зменшують неоваскуляризацію диска зорового нерва, сітківки та райдужної оболонки і зменшують витік флюоресцеїну. Використовуючи їх як допоміжний засіб, вони мають потенціал як для посилення стандартного лікування, так і для зменшення необхідності

додаткової фотокоагуляції [68]. Проте довгострокова ефективність та безпечність у хворих на цукровий діабет невстановлені. Необхідні додаткові рандомізовані дослідження інгібіторів VEGF, включаючи альтернативні схеми дозування множинних та / або повторних інтравітреальних ін'єкцій для лікування проліферативної діабетичної ретинопатії.

Інтравітреальні глюкокортикоїди для проліферативної діабетичної ретинопатії. Інтравітреальні глюкокортикоїди, такі як тріамцінолону ацетонід, також зменшують неоваскуляризацію. Проте, порівняно з інтравітреальними ін'єкціями молекул анти-VEGF, інтравітреальний тріамцінолон пов'язаний з більш високими показниками підвищеного внутрішньоочного тиску, розвитком катаракти та, хоча і залишається рідкісним, ендoftальмітом [69–72], і, отже, він не використовується для лікування проліферативної діабетичної ретинопатії.

Інші процедури. Триваючі клінічні дослідження інших фармацевтичних препаратів для проліферативної діабетичної ретинопатії можна знайти через мережу Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.

Діабетичний макулярний набряк – Профілактичне лікування МН, яке не є клінічно значущим, не рекомендується. Однак лікування клінічно значущого макулярного набряку (КЗМН) (табл. 2) є областю, що швидко розвивається, з інтравітреальним введенням анти-VEGF-фармакотерапії або лазерним лікуванням (фокальна фотокоагуляція) – початковою терапією вибору, з додатковою роллю вітреальної хірургії. Для більшості пацієнтів ми надаємо перевагу інтравітреальним інгібіторам VEGF як початковій терапії. Для пацієнтів з поганим комплаенсом, які навряд чи повернуться для подальших візитів, фокальна лазерна коагуляція є можливим вибором для початкової терапії.

Переважаюча кількість даних свідчить про те, що пацієнти з КЗМН повинні спочатку лікуватися препаратами анти- VEGF. Хоча лазерна фотокоагуляція, інтравітреальні стероїди та вітреоретинальна хірургія також мають свідчення ефективності у деяких пацієнтів, точні дані про те, що ці види терапії можуть застосовуватися у ролі єдиної, первинної або ад'ювантної терапії залишаються

незрозумілими. Є надія, що запропонована фармакологічна терапія може забезпечити рівень покращення гостроти зору, який раніше не досягався при застосуванні старої терапії.

Фармакотерапія. Для більшості пацієнтів з діабетичним МН ми надаємо перевагу інтравітреальним інгібіторам VEGF як початковій терапії. Пацієнти, яким вводять інгібітори VEGF, можуть потребувати кількох ін'єкцій (від 7 до 10) протягом періоду від декількох місяців до року і, отже, вимагають регулярних подальших призначень. Фокальна лазерна фотокоагуляція може розглядатися як початкова терапія у погано контактних (з поганим комплаенсом) пацієнтів з КЗМН, які можуть не повернутися на наступні призначені візити.

Інгібітори VEGF при МН – інгібітори судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) (пегаптаніб, бевацізумаб, ранібізумаб, афільберцепт) широко вивчаються для лікування діабетичного макулярного набряку (МН), і ця терапія являє собою основне найсучасніше лікування [73–87]. Інтравітреальні ранібізумаб і афліберцепт схвалені Управлінням з контролю за харчовими продуктами та ліками США (FDA) та Європейською агенцією медикаментів (European Medicines Agency) для лікування діабетичного МН. Бевацізумаб використовується як off-label препарат для лікування МН, але його необхідно набрати в мізерній дозі, що становить приблизно 1/500 системної дози, застосовуваної при терапії онкологічних захворювань [88]. Для багатьох пацієнтів і клініцистів інтравіреальна фармакотерапія інгібіторами VEGF є початковим лікуванням вибору, проте є небагато даних досліджень інгібіторів VEGF.

У єдиному порівняльному дослідженні всі три препарати мали подібну ефективність, коли гострота зору була кращою, ніж 20/50, але при базовій гостроті зору 20/50, або гіршій, афліберцепт підвищив гостроту зору більше, ніж інші два препарати [88]. Враховуючи велику різницю у вартості між затвердженими FDA та недозволенними (off-label) анти-VEGF препаратами, ретинологи повинні враховувати вартість лікування, а також опубліковану ефективність лікування, конкретні деталі анамнезу пацієнта та обстеження сітківки, роблячи вибір між препаратами для кожного пацієнта. Важливо

відзначити, що при будь-якому рівні гостроти зору, окремих пацієнт може побачити кращу реакцію на другий або третій препарат після відсутності відповіді на початкове лікування будь-яким з трьох препаратів.

У дослідженні «head-to-head» порівнювали афліберцепт (2 мг), бевацізумаб (1,25 мг) та ранібізумаб (0,3 мг) у 660 пацієнтів з КЗМН [88]. Відмічалось невелике, але суттєве покращення середньої гостроти зору через рік з афліберцептом (+13,3 букв) порівняно з бевацізумабом (+9,7 букв) і з ранібізумабом (+11,2 букв) [88]. Різниця між бевацізумабом і ранібізумабом була незначною. Відносний ефект варіював у гостроті зору. Коли вихідна гострота зору становила від 20/30 до 20/40, три препарати одночасно покращили середню гостроту зору (приблизно +8 літер) за один рік. Коли вихідна гострота зору становила 20/50 або гірше, афліберцепт значно підвищив гостроту зору порівняно з бевацізумабом (+19 проти +12 літер) і з ранібізумабом (+19 проти +14 літер). Не було різниці у покращенні гостроти зору між ранібізумабом і бевацізумабом.

У цьому дослідженні досліджувані препарати вводили на початку і кожні чотири тижні, доки не відбулося поліпшення (збільшення гостроти зору на п'ять чи більше літер, або зменшення центральної товщини сітківки на ≥ 10 відсотків) або погіршення (зменшення гостроти зору на п'ять або більше літер або збільшення товщини центральної області сітківки ≥ 10 відсотків) у відповідь на останні дві ін'єкції. Лазерна фотокоагуляція була проведена впродовж шести місяців або пізніше, за потреби, при стійкому МН. Середнє число інтравітреальних ін'єкцій було подібним серед трьох препаратів (9, 10 і 10 в групах афліберцепту, бевацізумабу та ранібізумабу відповідно). Лазерна фотокоагуляція проводилася рідше у очах, лікованих афліберцептом (37, 56 та 46 % при лікуванні афліберцептом, бевацізумабом та ранібізумабом відповідно). Рівні побічних ефектів були переважно низькими та подібними серед трьох груп (див. «Побічні ефекти» далі).

Ефективність інгібіторів VEGF для лікування діабетичного макулярного набряку також ілюструється наступним:

- У метааналізі чотирьох досліджень, що порівнювали інтравітреальне введення ранібізумабу з фокальною лазерною фотокоагуляцією або без неї, при контролі, ранібізумаб підвищував гостроту зору (два дослідження, середня різниця $-7,5$ літери, 95 % CI 3,43–11,58) та центральну товщину макули (два дослідження, середня різниця $-94,42$ мікрметри, 95 % CI $-174,22$ до $-14,62$) за 12 місяців порівняно з відсутністю медикаментозної терапії [89]. Порівняно з лікуванням одним лазером, терапія ранібізумабом в поєднанні з лазером також покращила гостроту зору (два дослідження, середня різниця $-5,83$ літери, 95 % CI 4,07–7,59) і центральну товщину макули (дві проби, середня різниця $-46,82$ мікрметрів, 95 % CI $-83,98$ до $-9,65$) [89]. Не було суттєвої різниці між тільки ранібізумабом та ранібізумабом у поєднанні з лазером. У одному дослідженні з довгостроковим контролем комбінована група вимагала найменшу кількість ін'єкцій ранібізумабу протягом 18 місяців спостереження (2,9 проти 5,3 та 4,4 в групі тільки з ранібізумабом та тільки лазерній групі відповідно) [81].

- У рамках іншого метааналізу досліджень, в яких порівнювали інгібітор VEGF (пегаптаніб, бевацізумаб, ранібізумаб, афліберцепт) з іншим лікуванням, лікуванням без нагляду або без лікування пацієнтів з діабетичним МН, інгібітори VEGF збільшили шанси отримати три та більше рядків при перевірці гостроти зору й знизили ризик втрати трьох або більше рядків [90].

Точна роль анти-VEGF-терапії у комбінації з фокальною лазерною коагуляцією незрозуміла. У описаних вище дослідженнях комбінована терапія, як здається, забезпечує негайне короткотермінове покращення, яке зберігається в довгостроковій перспективі, при найменшій частоті інтравітреальних ін'єкцій. Більшість даних було отримано через один рік, і необхідні ще додаткові довгострокові дослідження для визначення оптимального режиму для окремих пацієнтів з різним ступенем МН. За нашим досвідом, додавання фокальної лазерної фотокоагуляції до анти-VEGF терапії може бути корисним в очах, які не відповідають або мають неповну реакцію на терапію анти VEGF.

Побічні реакції – Потенційний побічний ефект інгібіторів VEGF включає тимчасове підвищення внутрішньоочного тиску та інфекційний ендoftальміт, пов'язаний з ін'єкціями. У одному дослідженні підвищення внутрішньоочного

тиску на 10 мм рт. ст. або більше від початкового рівня спостерігалось у 9–12 % пацієнтів [88]. Ендофтальміт є рідкістю. У одному ранньому дослідженні ендофтальміт виник як ускладнення лікування у 0,8 % пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат [74]. Подальші великі дослідження показують приблизно 0,1 % ендофтальміту у пацієнтів, які отримують інтравітреальні ін'єкції інгібіторів VEGF [91, 92].

Початкові дані спостережень пацієнтів, які отримували інгібітори VEGF при віковій макулярній дегенерації, припустили підвищений ризик інсульту у пацієнтів, які отримували бевацізумаб, порівняно з ранібізумабом; однак це не було продемонстровано в клінічних дослідженнях. Метааналізи досліджень, які порівнюють інгібітори VEGF з плацебо або фотокоагуляцією при діабетичному МН (дев'ять досліджень), не відмічали суттєвої різниці в випадках артеріальних тромбоемболій (RR 0,85, 95 % CI 0,56–1,28) або загальної смертності (33 випадки у 1262 пацієнтів проти 20 випадків у 897 хворих, RR 0,95, 95% CI 0,52–1,74) [90]. Інгібітори VEGF для лікування дегенерації макули детально розглянуті окремо (див. «Вікова макулярна дегенерація: лікування та профілактика», розділ «Інгібітори VEGF та інгібіторні препарати»).

Інтравітреальні глюкокортикоїди для МН – Інтравітреальне введення тріамцінолону є варіантом для МН будь-якої причини. Введення 4 мг тріамцінолону ацетоніду призводить до швидкого зменшення товщини макули, часто протягом декількох днів і зі збільшенням гостроти зору на декілька рядків [93–98]. Однак відповідь на лікування при діабетичному МН є тимчасовою. У результаті необхідні повторні ін'єкції, але ці відповіді також є тимчасовими, і можуть спостерігатися побічні ефекти.

Ці результати були проілюстровані результатами дворічного дослідження інтравітреального введення тріамцінолону та фокальної фотокоагуляції, в яких були виявлені наступні дані:

- Середній рівень гостроти зору був значно кращим в групі фотокоагуляції через два роки [98] та у підгрупі пацієнтів, які пройшли три роки спостереження [99].

- Принаймні у 50 % пацієнтів, які отримували інтравітреально тріамцинолон, були розвинені глаукома та / або значна катаракта [98].

Інтравітреальні та ретинальні імпланти призначені для доставки глюкокортикоїдів протягом тривалого часу. Використання цих імплантів також пов'язане з високими ризиками утворення катаракти та глаукоми [100].

У сукупності, вищезазначені дані зменшили ентузіазм щодо інтравітреального введення тріамцинолону як монотерапії для хронічного МН. Інтравітреальне введення тріамцинолону в комбінації з фотокоагуляцією було пов'язане з більш високим рівнем стійкого поліпшення зору, ніж самостійне інтравітреальне введення тріамцинолону в окремих дослідженнях [101, 102], але не в інших [103, 104]. Великі клінічні дослідження необхідні для з'ясування ефективності інтравітреального введення тріамцинолону разом із фотокоагуляцією для лікування діабетичного МН.

Інгібітори VEGF проти інтравітреального введення тріамцинолону. У рандомізованих дослідженнях однієї інтравітреальної ін'єкції тріамцинолону (4 мг) проти бевацізумабу (1,25 або 1,5 мг) у пацієнтів з рефрактерним діабетичним МН, спостерігалось значне зменшення товщини макули та покращення гостроти зору (20 / 100 проти 20/160) протягом 12 тижнів з інтравітреальним введенням тріамцинолону [105, 106]. Проте поліпшення були тимчасовими в обох групах лікування. В одному дослідженні товщина макули та гострота зору повернулися до вихідного рівня протягом 12 тижнів після введення бевацізумабу [106]. Добрий ефект інтравітреального введення тріамцинолону тривав довше, але наближався до вихідного рівня через 24 тижні. Крім того, інтравітреальне введення тріамцинолону збільшує внутрішньоочний тиск більше, ніж бевацізумаб.

Одне велике дослідження (691 учасник, 854 очей) оцінювало інтравітреальне введення ранібізумабу (0,5 мг) або тріамцинолону ацетату (4 мг) у поєднанні з фокальною /«решітка» лазерною коагуляцією проти самого лазера для лікування діабетичного МН, що втягує фовеу. Через рік, поліпшення гостроти зору було значно більшим у групі ранібізумаба з лазером порівняно із одним лазером

(+дев'ять проти + три літери). Різниця між тріамцінолоном плюс лазер та одним лазером була незначною (+ чотири проти + три букви) (107).

Необхідні додаткові дослідження для визначення відносної ефективності інтравітреального введення тріамцінолону та інгібіторів VEGF у однократних та повторних дозах, а також у поєднанні з фокальним / «решітка» лазером та їх відповідними ролями при лікуванні клінічно значущих макулярних набряків.

Інше. Клінічні дослідження, що оцінюють роль рибоксистаурину у лікуванні діабетичного МН, не свідчать про зменшення прогресування МН в кінцевому етапі або застосування фокальної фотокоагуляції [108]. Рибоксистаурин для лікування діабетичної нефропатії детально обговорюється в інших місцях.

Фокальна лазерна фотокоагуляція – Фокальна фотокоагуляція є доведеним методом для клінічно значущих МН (табл. 3). Фокальна лазерна фотокоагуляція може бути виконана безпосередньо на мікроаневризмах та на мікросудинних ураженнях в центрі кільця твердих ексудатів, щонайменше 500 мікрон від фовеа, або може проводитись у ділянці набряку сітківки без лікування специфічних ушкоджень судин сітківки. Механізм зменшення набряку після лазерної обробки невідомий, але багато досліджень з незначними змінами техніки вказують на те, що це, швидше за все, залежить від створення легких опіків пігментного епітелію, що лежить в основі сітківки (рис. 5).

Лікування безболісне і займає менше 10 хвилин, проводиться під місцевою анестезією. Зменшення набряку відбувається від декількох тижнів до декількох місяців, і, хоча лікування є дуже ефективним порівняно з очікуваним прогресуванням нелікованого клінічно значущого МН, більша частина пацієнтів досягне стабілізації та, при довготривалому спостереженні, незначного покращення гостроти зору після терапії.

Ефективність фокальної лазеркоагуляції для КЗМН була доведена у великому рандомізованому дослідженні – ETDRS (the Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) [109]. Для пацієнтів з КЗМН та з легким або середнім ступенем непроліферативної діабетичної ретинопатії найефективнішою стратегією лікування була негайна фокальна коагуляція, що затримувала розвиток проліферативної діабетичної ретинопатії до більш важкої стадії. Ризик

помірної втрати зору зменшився на 50 % порівняно з очима з відстроченим лікуванням (рис. 6).

Лазерне лікування може бути повторюваним. Рішення про повторне лікування ґрунтується на наявності персистентного потовщення сітківки та перебігу, зафіксованих оптичною когерентною томографією (ОЗТ) (зображення 1) і, можливо, флюоресцентною ангіографією.

Побічні ефекти. Ускладнення фокальної лазерної фотокоагуляції для клінічно значущого МН включають лазерні рубці, які мають тенденцію до збільшення з часом, парацентральні скототи, випадкова фотокоагуляція фовеоли (що може зменшити гостроту зору), «розповзання» юстафовеального лазерного рубця до фовеи, хоріоїдальну неоваскуляризацію, і субфовеальний фіброз.

Вітректомія для клінічно значущого МН – вітректомія може бути корисною у селективних випадках КЗМН. Проте результати вітректомії дещо змінюються, починаючи від відсутності користі до досягнень гостроти зору на кілька рядків або більше [110–114]. Деякі автори виступають за просте видалення склоподібного гелю, інші рекомендують додаткове видалення товстого заднього гіалоїда, а ще інші виконують обидва з них, а також видаляють внутрішню пограничну мембрану («ILM пілінг») самої сітківки. Систематичний огляд досліджень, що оцінюють комбінацію цих методів порівняно з спостереженням або фокальною фотокоагуляцією, показав, що вітректомія може бути корисною для деяких пацієнтів з клінічно значущим МН, особливо у тих, у кого наявна вітреомокулярна тракція, навіть незначна [5].

Обґрунтоване очікування полягає в тому, щоб досягти певного зменшення товщини макули через один або кілька місяців після операції, з помірним покращенням гостроти зору на два або три рядки. З цих причин вітректомія виконувалася пацієнтам, які не мали достатньої відповіді на інтравітреальну фармакотерапію та одну або, можливо, дві або більше лазерні процедури.

Післяопераційні ускладнення подібні до тих, що описані при вітректомії для проліферативної діабетичної ретинопатії (див. Розділ «Вітректомія» вище.)

ОСОБЛИВІ ПОПУЛЯЦІЇ

Вагітність. Жінки з діабетом, які планують вагітність, повинні проходити повне офтальмологічне дослідження та отримати консультацію щодо ризику розвитку та / або прогресування діабетичної ретинопатії. Жінки з діабетом, які завагітніли, повинні бути обстежені в першому триместрі і постійно спостерігатися до одного року після пологів (табл. 1). Жінки, в яких розвивається гестаційний діабет, не мають підвищеного ризику розвитку діабетичної ретинопатії і тому не потребують такого офтальмологічного обстеження та моніторингу.

Прогресування ретинопатії спостерігається у 16–85 % жінок із діабетом, які завагітніли [115, 116].

Дослідження The Diabetes in Early Pregnancy study виявило, що підвищений ризик прогресування захворювання пов'язаний з тяжкістю раніше існуючої ретинопатії та поганого глікемічного контролю [115]. Проте, незважаючи на ці короткотермінові ризики, тривалий ризик прогресування ретинопатії не змінюється під час вагітності. У дослідженні DCCT (the Diabetes Control and Complications Trial) прогресування в середньому за 6,5 років спостереження не відрізнялося серед жінок, які завагітніли або не завагітніли [116] (див. «Діабетична ретинопатія: класифікація та клінічні особливості», розділ «Погіршення під час вагітності»). Рекомендації щодо лікування вагітних жінок в основному збігаються з такими для інших пацієнтів з непроліферативною та проліферативною діабетичною ретинопатією. Як лазерна терапія, так і вітреальна хірургія можуть проводитися безпечно під час вагітності, якщо це необхідно. Немає рандомізованих досліджень інтравітреальних ін'єкцій препаратів антивазулярного ендотеліального фактора росту (VEGF) під час вагітності. Було представлено декілька досліджень анти- VEGF препаратів під час вагітності [117–119]. В одній серії клінічних випадків були представлені чотири жінки, які під час вагітності лікувалися інтравітреальним бевацізумабом від одного до шести разів протягом від 1 до 36 гестаційних тижнів, і так протягом 5-ти вагітностей [117]. Жодних ускладнень вагітності не було, і всі діти мали нормальний розвиток під час останнього спостереження (в середньому через 14 місяців після останньої ін'єкції). Друга серія випадків повідомляла про двох

пацієнок з невідомою ранньою вагітністю, які на четвертому та п'ятому тижнях отримували інтравітреальний бевацізумаб, і які потім постраждали від ранньої втрати вагітності через 7 та 10 днів після введення бевацізумабу [118]. Отже, офтальмологи повинні враховувати вагітність, обговорюючи анти-VEGF-терапію у жінок в періоді пременопаузи та, обговорюючи обмежені докази безпеки під час вагітності та потенційні ризики й переваги.

Пацієнти, які приймають антитромбоцитарну чи антикоагулянтну терапію. Пацієнти, яким проводять певну офтальмологічну хірургію, можуть приймати антитромбоцитарні або антикоагулянтні препарати. Хоча використання цих агентів може збільшити ризик кровотечі під час хірургічних операцій, припинення такої терапії може збільшити ризик інсульту або тромбоемболії. Загалом, очні хірургічні процедури мають дуже низький ризик кровотечі, при хірургії сітківки, яка, ймовірно, має найбільші геморагічні ускладнення. Чи збільшується кількість кровотеч у пацієнтів, які приймають антитромботичні препарати, при лікуванні сітківки, неясно (див. «Доопераційне лікування пацієнтів, які отримують антикоагулянти» та «Дооперативне медикаментозне лікування», розділ «Ліки, що впливають на гемостаз»). За відсутності високоякісних даних, що розглядають це питання, наш підхід полягає в наступному:

- Рішення про відмову від застосування варфарину перед операцією повинно проводитись індивідуально, залежно від показань до антикоагулянтів. Інші фактори, які слід враховувати, включають в себе, чи є пацієнт монокулярним чи біокулярним, чи має фактори ризику очної кровотечі, такі як попередні крововиливи в парне око.

- Антитромботичні засоби (наприклад, аспірин) часто можна безпечно продовжувати у пацієнтів, яким проводять очну операцію.

- Пацієнти, які отримують інтравітреальні ін'єкції анти- VEGF, можуть безпечно продовжувати приймати антикоагулянти або антитромботичні засоби.

Ретроспективні дослідження щодо частоти виникнення кровотеч із застосуванням віртектомії pars plana (PPV) у пацієнтів, які приймають антитромботичні препарати, суперечливі. Як приклади:

- У дослідженні 139 пацієнтів, які проходили вітректомію pars plana на очах з діабетичним захворюванням, у 8 з 29 пацієнтів (27,6 %), які на момент проведення операції все ще приймали антикоагулянти або антиагреганти, були значні стійкі кровотечі із склоподібної порожнини протягом післяопераційного періоду, а четверо (13,8 %) вимагали вторинної хірургії [120]. Для 39 пацієнтів, які припинили цю терапію до операції, ці відсотки склали 10,3 та 7,7 %, відповідно, тоді як для 87 пацієнтів, які не приймали ці ліки, показники кровотечі та повторне лікування склали відповідно 6,9 та 0 %.

- У другому дослідженні, у 97 очах, яким проведена діабетична вітректомія, не було різниці в частоті післяопераційних вітреальних кровотеч або повторного хірургічного лікування між тими, хто залишився на антикоагулянтах (аспірин, варфарин або клопідогрель), і тих, хто зупинив це лікування раніше до операції [121].

На відміну від цього, антикоагулянти та антиагреганти не спричиняють ніякого несприятливого впливу на інтравітреальні ін'єкції. У двох фазах III дослідження інтравітреальних ін'єкцій анти- VEGF препаратів бевацізумабу та ранібізумабу, 85 пацієнтів, які отримували терапію варфарином, мали 18 або більше інтравітреальних ін'єкцій без геморагічних ускладнень [122]. Подібні висновки були відзначені у ретроспективній серії випадків (2325 ін'єкцій у пацієнтів з варфарином, клопідогрелем або аспірином) [123].

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ – UpToDate пропонує два типи навчальних матеріалів для пацієнтів – «Основи» та «Поза основою». Основні навчальні матеріали («The Basics») для пацієнтів написані простою мовою, на рівні 5–6-го класів, і вони відповідають на чотири або п'ять ключових питань, які може мати пацієнт про свій стан. Ці статті найкраще підходять пацієнтам, які хочуть отримати загальний огляд, а також віддають перевагу коротким матеріалам, які легко читаються. Матеріали «Beyond the Basics» довші, більш доведені й більш деталізовані. Ці статті написані на рівні читання 10–12-го класів і є кращими для пацієнтів, які хочуть мати поглиблену інформацію та люблять деякий медичний жаргон.

Тут наведені навчальні статті для пацієнтів, які мають відношення до цієї теми. Ми радимо вам роздрукувати або надіслати ці теми електронною поштою своїм пацієнтам. (Також ви можете знайти статтю про навчання пацієнтів на різні теми шляхом пошуку за «інформація для пацієнта» («patient info») та ключовими словами).

- Основні теми: див. «Освіта пацієнтів: діабетична ретинопатія (Основи)» та «Освіта пацієнтів: відшарування сітківки (Основи)» ("Patient education: Diabetic retinopathy (The Basics)" and "Patient education: Detached retina (The Basics)")

РЕЗЮМЕ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ – діабетична ретинопатія стає все більш важливою причиною втрати зору. При правильному скринінгу, хорошому контролі глюкози та артеріального тиску і ранньому втручанні як з хірургічною, так і фармакологічною терапією, у багатьох пацієнтів можна уникнути серйозної втрати гостроти зору. Для офтальмолога стратегія ведення повинна бути адаптована для кожного пацієнта, щоб максимізувати збереження зору й мінімізувати побічні ефекти, виходячи з унікальних проявів кожного пацієнта та прогресування діабетичної ретинопатії. Проте, нижче наведені загальні рекомендації щодо профілактики та лікування діабетичної ретинопатії.

- У пацієнтів з діабетом ми рекомендуємо підтримувати хороший глікемічний контроль (гліколізований гемоглобін [A1C] $\leq 7\%$) (клас 1B). Поліпшення глікемічного контролю знижує ризик і прогрес ретинопатії без порогового ефекту (див. «Глікемічний контроль та судинні ускладнення при цукровому діабеті 1-го типу», розділ «Глікемічні цілі» та «Глікемічний контроль та судинні ускладнення при цукровому діабеті 2-го типу», розділ «Цілі глікемії») – «Glycemic control and vascular complications in type 1 diabetes mellitus», section on «Glycemic targets» and «Glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus», section on «Glycemic target».

Ми усвідомлюємо, що ця мета не підходить для всіх пацієнтів, особливо людей похилого віку, та тих, хто має супровідні захворювання або обмежену тривалість життя (див. Розділ «Глікемічний контроль та судинні ускладнення при цукровому діабеті 2-го типу», розділ «Резюме та рекомендації»). Крім того, ціль

не є практичною для всіх пацієнтів, зважаючи на переваги пацієнта щодо комбінованої терапії, зокрема інсулінотерапії.

- Підтримання доброго артеріального тиску має важливе значення для зменшення розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії (див. вище «Антигіпертензивна терапія» та «Лікування гіпертонії у хворих на цукровий діабет»).

- Перевага ліпідознижуючої терапії для профілактики діабетичної ретинопатії не була добре доведена. Ліпідні аномалії частіше зустрічаються у пацієнтів з цукровим діабетом, і оптимальна терапія дисліпідемії для зниження ризику серцево-судинних захворювань детально обговорюється окремо.

- У пацієнтів з важкою / дуже важкою непроліферативною діабетичною ретинопатією (табл. 2), які мають ризик швидкого прогресування, ми рекомендуємо скоріше виконати панкретинальну лазерну коагуляцію (ступінь 2В) (див. «Непроліферативна діабетична ретинопатія» вище.)

Пацієнти з легкою та середньою непроліферативною діабетичною ретинопатією не лікуються, якщо не мають клінічно значущого макулярного набряку (КЗМН) (див. «Діабетичний макулярний набряк» вище.)

- У пацієнтів з високим ступенем ризику та важкою проліферативною діабетичною ретинопатією (табл. 2) ми, зазвичай, рекомендуємо панретиальну лазерну коагуляцію, а не медикаментозну терапію (ступінь 2В). Панретиальна лазерна коагуляція може також розглядатися для деяких пацієнтів з ранньою проліферативною діабетичною ретинопатією, включаючи осіб, що страждають на швидке прогресування (табл. 3). Інтравітреальні інгібітори васкулярного ендотеліального фактора росту (VEGF) можуть бути використані як початкове лікування при проліферативній діабетичній ретинопатії у пацієнтів з хорошим комплаенсом, при частому, чітко визначеному спостереженні (див. вище «Проліферативна діабетична ретинопатія» та «Панретиальна фотокоагуляція»).

- У пацієнтів з важкою проліферативною діабетичною ретинопатією з вітреальною кровотечею та / або тракцією, що включає макулу, ми рекомендуємо ранню, а не відкладену вітректомію (ступінь 1В). Вітректомія також може розглядатися у хворих 1-го і 2-го типів з важкою проліферативною діабетичною

ретинопатією, яка не реагує на панретинальну фотокоагуляцію, і як допоміжний засіб для видалення помутнінь середовищ та забезпечення адекватного лазерного лікування сітківки (див. Розділ «Вітректомія» вище.)

- Для початкової терапії у більшості пацієнтів з клінічно значущим МН (табл. 2) ми рекомендуємо використовувати інтравітреальну анти-VEGF-терапію, а не фокальну лазерну фотокоагуляцію (ступінь 1В) (див. «Фармакотерапія» вище.)

Вибір анти-VEGF-препарату ретинологом для окремого пацієнта ґрунтується на декількох чинниках, включаючи вихідну гостроту зору, анатомічні характеристики, офтальмологічний анамнез, плановане майбутнє лікування інших аспектів діабетичної ретинопатії та вартість лікування (див. «Інгібітори VEGF для МН» вище.)

Фокальна лазерна фотокоагуляція є можливістю для початкової терапії КЗМН у пацієнтів з поганим комплаєнсом, які можуть не повернутися для подальших призначень. Такі процедури також є варіантом для пацієнтів з важкою або дуже важкою непроліферативною діабетичною ретинопатією та МН, а також у осіб з проліферативною діабетичною ретинопатією та МН (табл. 3) (див. «Діабетичний макулярний набряк» вище та «Інгібітори VEGF для МН» вище).

Точна роль анти-VEGF-терапії у поєднанні з фокальною фотокоагуляцією незрозуміла, і такі рішення про лікування слід приймати на індивідуальній основі. Додавання фокальної лазерної фотокоагуляції до анти-VEGF терапії може бути корисним у очах, які не відповідають або мають неповну відповідь на анти-VEGF терапію.

- У хворих з клінічно значущим МН, що не піддається інтравітреальній анти-VEGF-фармакотерапії та фотокоагуляції, і з доказами вітреомакулярної тракції, ми пропонуємо вітректомію, а не продовження медикаментозної терапії (ступінь 2С) (див. «Вітректомія для клінічно значущого МН» вище). При відсутності вітреомакулярної тракції, деякі експерти все ще виконують вітректомію як терапію останнього вибору.

- Інтравітреальний тріамцінолон може мати певну користь у пацієнтів з рефрактерним МН. Однак ці переваги компенсуються частою перехідною

реакцією та підвищеним ризиком побічних ефектів, включаючи глаукому та катаракту (див. «Інтравітреальні глюкокортикоїди для МН» вище.)

- Антитромботичні препарати (наприклад, аспірин) часто можна безпечно продовжувати приймати пацієнтам, яким проводиться офтальмологічна операція. Рішення про відмову від варфарину та / або антитромбоцитарних препаратів перед операцією повинно проводитись індивідуально, залежно від показань до антикоагуляції. Інші чинники, які слід враховувати, включають в себе чи є пацієнт монокулярним чи біокулярним, чи має фактори ризику очної кровотечі, такі як попередні крововиливи в парне око (див. «Пацієнти, які приймають антиагреганти або антикоагулянти» вище.)

- Пацієнти, які отримують інтравітреальні ін'єкції анти-VEGF препаратів, можуть безпечно продовжувати антикоагулянтні або антитромбоцитарні засоби.

Список літератури

1. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015; 38 Suppl:S4.
2. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:233.
3. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA* 2010; 304:649.
4. Mayer-Davis EJ, Davis C, Saadine J, et al. Diabetic retinopathy in the SEARCH for Diabetes in Youth Cohort: a pilot study. *Diabet Med* 2012; 29:1148.
5. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* 2007; 298:902.
6. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:1687.
7. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363:233.
8. Do DV, Wang X, Vedula SS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1:CD006127.
9. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317:703.
10. Cohen RA, Hennekens CH, Christen WG, et al. Determinants of retinopathy progression in type 1 diabetes mellitus. *Am J Med* 1999; 107:45.
11. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, et al. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:1631.
12. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 Suppl 2:B54.
13. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61:1086.
14. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998; 351:28.
15. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361:40.
16. Sjølie AK, Porta M, Parving HH, et al. The DIabetic RETinopathy Candesartan Trials (DIRECT) Programme: baseline characteristics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2005; 6:25.
17. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008; 372:1394.

18. Sjølie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1385.
19. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 56:1.
20. Morgan CL, Owens DR, Aubonnet P, et al. Primary prevention of diabetic retinopathy with fibrates: a retrospective, matched cohort study. *BMJ Open* 2013; 3:e004025.
21. Bergerhoff K, Clar C, Richter B. Aspirin in diabetic retinopathy. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31:779.
22. Haritoglou C, Gerss J, Sauerland C, et al. Effect of calcium dobesilate on occurrence of diabetic macular oedema (CALDIRET study): randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2009; 373:1364.
23. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991; 98:766.
24. Lövestam-Adrian M, Agardh CD, Torffvit O, Agardh E. Type 1 diabetes patients with severe non-proliferative retinopathy may benefit from panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81:221.
25. PKC-DRS Study Group. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes* 2005; 54:2188.
26. PKC-DRS2 Group, Aiello LP, Davis MD, et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113:2221.
27. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314:2137.
28. 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; 88:583.
29. Photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: a randomised controlled clinical trial using the xenon-arc. *Diabetologia* 1984; 26:109.
30. Hercules BL, Gayed II, Lucas SB, Jeacock J. Peripheral retinal ablation in the treatment of proliferative diabetic retinopathy: a three-year interim report of a randomised, controlled study using the argon laser. *Br J Ophthalmol* 1977; 61:555.
31. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology* 1978; 85:82.
32. Kotoula MG, Koukoulis GN, Zintzaras E, et al. Metabolic control of diabetes is associated with an improved response of diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. *Diabetes Care* 2005; 28:2454.
33. Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina* 2007; 27:816.

34. Mäntyjärvi M. Colour vision and dark adaptation in diabetic patients after photocoagulation. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1989; 67:113.
35. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:958.
36. Michels RG, Rice TA, Rice EF. Vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1983; 95:12.
37. Peyman GA, Raichand M, Huamonte FU, et al. Vitrectomy in 125 eyes with diabetic vitreous haemorrhage. *Br J Ophthalmol* 1976; 60:752.
38. Mandelcorn MS, Blankenship G, Machemer R. Pars plana vitrectomy for the management of severe diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1976; 81:561.
39. Barrie T, Feretis E, Leaver P, McLeod D. Closed microsurgery for diabetic traction macular detachment. *Br J Ophthalmol* 1982; 66:754.
40. Williams DF, Williams GA, Hartz A, et al. Results of vitrectomy for diabetic traction retinal detachments using the en bloc excision technique. *Ophthalmology* 1989; 96:752.
41. Rice TA, Michels RG, Rice EF. Vitrectomy for diabetic traction retinal detachment involving the macula. *Am J Ophthalmol* 1983; 95:22.
42. Tolentino FI, Freeman HM, Tolentino FL. Closed vitrectomy in the management of diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology* 1980; 87:1078.
43. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 3. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Ophthalmology* 1988; 95:1307.
44. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1644.
45. Bhavsar AR. Diabetic retinopathy: the latest in current management. *Retina* 2006; 26:S71.
46. Hirata A, Takano A, Inomata Y, et al. Plasmin-assisted vitrectomy for management of proliferative membrane in proliferative diabetic retinopathy: a pilot study. *Retina* 2007; 27:1074.
47. Harhaj NS, Felinski EA, Wolpert EB, et al. VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:5106.
48. Ng EW, Adamis AP. Anti-VEGF aptamer (pegaptanib) therapy for ocular vascular diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1082:151.
49. Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006; 26:352.
50. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113:1695.e1.
51. Bakri SJ, Donaldson MJ, Link TP. Rapid regression of disc neovascularization in a patient with proliferative diabetic retinopathy following adjunctive intravitreal bevacizumab. *Eye (Lond)* 2006; 20:1474.

52. Chen E, Park CH. Use of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2006; 26:699.
53. Friedlander SM, Welch RM. Vanishing disc neovascularization following intravitreal bevacizumab (avastin) injection. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1365.
54. Isaacs TW, Barry C. Rapid resolution of severe disc new vessels in proliferative diabetic retinopathy following a single intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Clin Exp Ophthalmol* 2006; 34:802.
55. Jorge R, Costa RA, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina* 2006; 26:1006.
56. Mason JO 3rd, Nixon PA, White MF. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:685.
57. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006; 26:275.
58. Minnella AM, Savastano CM, Ziccardi L, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008; 86:683.
59. Arevalo JF, Wu L, Sanchez JG, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow-up. *Eye (Lond)* 2009; 23:117.
60. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 2006; 113:23.
61. Simunovic MP, Maberley DA. ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY FOR PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina* 2015; 35:1931.
62. Mirshahi A, Roohipour R, Lashay A, et al. Bevacizumab-augmented retinal laser photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a randomized double-masked clinical trial. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18:263.
63. González VH, Giuliani GP, Banda RM, Guel DA. Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:1474.
64. Ushida H, Kachi S, Asami T, et al. Influence of preoperative intravitreal bevacizumab on visual function in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res* 2013; 49:30.
65. Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD008214.
66. Zhao LQ, Zhu H, Zhao PQ, Hu YQ. A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of vitrectomy with or without intravitreal bevacizumab pretreatment for severe diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1216.
67. Zhang ZH, Liu HY, Hernandez-Da Mota SE, et al. Vitrectomy with or without preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ophthalmol* 2013; 156:106.
68. Andreoli CM, Miller JW. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18:502.
69. Jonas JB, Hayler JK, Söfker A, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:468.

70. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu S, Alacali N. Regression of optic nerve head neovascularization in proliferative diabetic retinopathy after intravitreal triamcinolone. Regression of diabetic optic disc neovascularization after intravitreal triamcinolone. *Int Ophthalmol* 2004; 25:113.
71. Bandello F, Polito A, Pognuz DR, et al. Triamcinolone as adjunctive treatment to laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:643.
72. Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic retinopathy. *Dev Ophthalmol* 2007; 39:96.
73. Salam A, DaCosta J, Sivaprasad S. Anti-vascular endothelial growth factor agents for diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 2010; 94:821.
74. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112:1747.
75. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott IU, Edwards AR, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114:1860.
76. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116:1142.
77. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010; 117:1078.
78. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010; 33:2399.
79. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012; 130:972.
80. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009; 116:2175.
81. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010; 117:2146.
82. Mitchell P, Annemans L, Gallagher M, et al. Cost-effectiveness of ranibizumab in treatment of diabetic macular oedema (DME) causing visual impairment: evidence from the RESTORE trial. *Br J Ophthalmol* 2012; 96:688.
83. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012; 119:789.
84. Mitchell P, Bressler N, Tolley K, et al. Patient-reported visual function outcomes improve after ranibizumab treatment in patients with vision impairment due to diabetic macular edema: randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131:1339.

85. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014; 121:1045.
86. Mitchell P, Wong TY, Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group. Management paradigms for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2014; 157:505.
87. Pershing S, Enns EA, Matesic B, et al. Cost-effectiveness of treatment of diabetic macular edema. *Ann Intern Med* 2014; 160:18.
88. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372:1193.
89. Wang H, Sun X, Liu K, Xu X. Intravitreal ranibizumab (lucentis) for the treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical control trials. *Curr Eye Res* 2012; 37:661.
90. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Brunetti M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD007419.
91. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246:81.
92. Day S, Acquah K, Mruthyunjaya P, et al. Ocular complications after anti-vascular endothelial growth factor therapy in Medicare patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2011; 152:266.
93. Bakri SJ, Kaiser PK. Posterior subtenon triamcinolone acetate for refractory diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:290.
94. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109:920.
95. Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004; 111:218.
96. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006; 113:1533.
97. Lam DS, Chan CK, Mohamed S, et al. A prospective randomised trial of different doses of intravitreal triamcinolone for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:199.
98. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetate and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008; 115:1447.
99. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck RW, Edwards AR, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009; 127:245.
100. Kiddee W, Trope GE, Sheng L, et al. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2013; 58:291.

101. Kang SW, Sa HS, Cho HY, Kim JI. Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:653.
102. Maia OO Jr, Takahashi BS, Costa RA, et al. Combined laser and intravitreal triamcinolone for proliferative diabetic retinopathy and macular edema: one-year results of a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:291.
103. Lam DS, Chan CK, Mohamed S, et al. Intravitreal triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema: six-month outcomes. *Ophthalmology* 2007; 114:2162.
104. Avitabile T, Longo A, Reibaldi A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:695.
105. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, et al. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol* 2008; 92:76.
106. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008; 145:854.
107. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010; 117:1064.
108. PKC-DMES Study Group. Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:318.
109. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1796.
110. Kralinger MT, Pedri M, Kralinger F, et al. Long-term outcome after vitrectomy for diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2006; 220:147.
111. Dillinger P, Mester U. Vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in chronic diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242:630.
112. Stolba U, Binder S, Gruber D, et al. Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:295.
113. Yanyali A, Nohutcu AF, Horozoglu F, Celik E. Modified grid laser photocoagulation versus pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:795.
114. Cho M, D'Amico DJ. Transconjunctival 25-gauge pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling for chronic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2012; 6:981.
115. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995; 18:631.
116. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications

- trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care* 2000; 23:1084.
117. Tarantola RM, Folk JC, Boldt HC, Mahajan VB. Intravitreal bevacizumab during pregnancy. *Retina* 2010; 30:1405.
 118. Petrou P, Georgalas I, Giavaras G, et al. Early loss of pregnancy after intravitreal bevacizumab injection. *Acta Ophthalmol* 2010; 88:e136.
 119. Sullivan L, Kelly SP, Glenn A, et al. Intravitreal bevacizumab injection in unrecognised early pregnancy. *Eye (Lond)* 2014; 28:492.
 120. Fabinyi DC, O'Neill EC, Connell PP, Clark JB. Vitreous cavity haemorrhage post-vitreotomy for diabetic eye disease: the effect of perioperative anticoagulation and antiplatelet agents. *Clin Exp Ophthalmol* 2011; 39:878.
 121. Brown JS, Mahmoud TH. Anticoagulation and clinically significant postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy. *Retina* 2011; 31:1983.
 122. Charles S, Rosenfeld PJ, Gayer S. Medical consequences of stopping anticoagulant therapy before intraocular surgery or intravitreal injections. *Retina* 2007; 27:813.
 123. Mason JO 3rd, Frederick PA, Neimkin MG, et al. Incidence of hemorrhagic complications after intravitreal bevacizumab (avastin) or ranibizumab (lucentis) injections on systemically anticoagulated patients. *Retina* 2010; 30:1386.