

# Первый опыт применения анти-VEGF терапии перед оперативным лечением катаракты у пациентов с диабетическим макулярным отеком

Н.А. Малышева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, заведующая отделением офтальмологии  
Центр диагностики и лечения «Академия-ВИП», 603000, Нижний Новгород, ул. Студеная, д. 57

**Цель работы** — оценить целесообразность применения анти-VEGF терапии перед выполнением факоэмульсификации катаракты (ФЭК) для предотвращения прогрессирования диабетического макулярного отека (ДМО). **Материал и методы.** В ретроспективное исследование включено 15 пациентов (15 глаз) с сахарным диабетом 2-го типа, которым было выполнено хирургическое вмешательство по поводу катаракты. В 1-ю группу включено 8 пациентов, получавших анти-VEGF терапию перед оперативным лечением. Последняя инъекция препарата Афлиберцепт выполнялась не позднее чем за 2 нед до операции независимо от степени увеличения толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС). Во 2-ю группу вошли 7 пациентов, не получавших анти-VEGF терапию перед оперативным лечением. Все пациенты прошли стандартную предоперационную подготовку. Оценивали изменение остроты зрения и ТЦЗС на 5-е и 14-е сутки после ФЭК. **Результаты.** На 5-е сутки среднее повышение остроты зрения составило  $0,34 \pm 0,05$  в 1-й группе и  $0,275 \pm 0,070$  — во 2-й группе. Среднее снижение ТЦЗС в 1-й группе составило 47 мкм, при этом во 2-й группе отмечено увеличение ТЦЗС в среднем на 135 мкм. На 14-е сутки в 1-й группе острота зрения была выше исходной на  $0,49 \pm 0,10$ , а во 2-й группе ниже достигнутой на 5-е сутки после ФЭК на  $0,21 \pm 0,07$ . Среднее снижение ТЦЗС в 1-й группе составило 80 мкм, среднее увеличение во 2-й группе — 165 мкм. **Заключение.** У пациентов с ДМО перед оперативным лечением катаракты необходимо проводить анти-VEGF терапию при наличии увеличения ТЦЗС независимо от остроты зрения, так как ориентироваться на визометрию не представляется возможным из-за мутных хрусталиковых сред. Применение афлиберцепта у пациентов с ДМО по крайней мере за месяц до хирургического лечения катаракты позволяет получить положительный результат в отношении повышения остроты зрения и улучшения анатомических показателей.

**Ключевые слова:** диабетический макулярный отек, факоэмульсификация катаракты, афлиберцепт.

**Для цитирования:** Малышева Н.А. Первый опыт применения анти-VEGF терапии перед оперативным лечением катаракты у пациентов с диабетическим макулярным отеком. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (3): 55-61. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-3-55-61

Диабетический макулярный отек (ДМО) — это грозное осложнение сахарного диабета (СД), приводящее к слепоте при отсутствии лечения. При длительности заболевания 15 лет частота выявления ДМО составляет приблизительно 15 % среди пациентов с 1-м типом СД и 25 % среди пациентов со 2-м типом СД [1].

Ведущей причиной развития ДМО является нарушение микроциркуляции в макулярной зоне сетчатки, сопровождающееся ишемией и дисрегуляцией

факторов роста эндотелия сосудов. VEGF (vascular endothelial growth factor) не единственный участник развития ДМО, но это наиболее изученное звено патогенеза, на которое возможно воздействовать, и тем самым эффективно влиять на патологический процесс. В литературе также появляется все больше данных о вовлечении в патогенез диабетической ретинопатии (ДРП) и ДМО плацентарного фактора роста (PlGF, placental growth factor) [2, 3]. PlGF может опосредовать развитие патологического ангиогенеза

путем прямого взаимодействия со своим рецептором (VEGFR<sub>1</sub>), а также за счет усиления действия VEGF-A вследствие конкурентного связывания [4].

До появления анти-VEGF терапии лазерная коагуляция сетчатки в течение длительного времени оставалась стандартом терапии ДМО. Лазерная коагуляция сетчатки впервые была применена для лечения тяжелых форм ДРП в 50-х годах XX века G. Meyer-Schwickerath [5]. В 1968 г. L. Aiello и соавт. использовали рубиновый лазер, чтобы добиться обратного развития ДРП [6]. В 70-х годах широкое распространение получил аргоновый лазерный коагулятор, который обладал дозируемым воздействием на сетчатку, в отличие от ксенонового лазера, что позволило снизить количество послеоперационных осложнений [7]. Последующее крупномасштабное исследование Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS, 1985–1997) показало возможность уменьшения риска серьезной потери зрения ( $\geq 15$  букв) при своевременном проведении фокальной лазерной коагуляции в рамках терапии ДМО [8]. Наличие побочных нежелательных воздействий лазерного лечения (снижение остроты зрения, нарушение цветовосприятия, появление центральных и парацентральных скотом, ползучая атрофия) на сетчатку способствовало поиску более щадящих методик, без повреждения всей ее толщины [9]. В 2004 г. Г.Ф. Качалиной, Е.С. Павловой [10] в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова разработана технология субпороговой лазеркоагуляции сетчатки при очаговом и диффузном ДМО. Терапевтическим эффектом такого воздействия является стимуляция выработки клетками пигментного эпителия собственных факторов, наиболее важным из которых является PEDF (pigment epithelium-derived factor — фактор пигментного эпителия) [11, 12].

На данный момент, согласно результатам больших рандомизированных клинических исследований, проведение лазерной коагуляции у пациентов с ДМО позволяет лишь предупредить дальнейшую потерю остроты зрения, в то время как анти-VEGF терапия, напротив, восстанавливает утраченное зрение [8, 13]. В настоящее время на территории РФ для лечения ДМО зарегистрированы два препарата: Ранибизумаб и Афлиберцепт. Афлиберцепт характеризуется более выраженным сродством к VEGF, пролонгированной биологической активностью, а также способностью связывать PlGF, что отличает его от других имеющихся на сегодняшний день на территории РФ анти-VEGF препаратов [14, 15]. Эффективность и безопасность препарата Афлиберцепт для лечения пациентов с ДМО изучалась в двух похожих по дизайну рандомизированных клинических исследованиях III фазы: VIVID и VISTA. Результаты данных исследований показали, что афлиберцепт статистически и клинически значимо более эффективен в отношении повышения максимальной корригированной остроты зрения

(МКОЗ) и купирования ДМО по сравнению с лазерной коагуляцией сетчатки [13]. Улучшение визофункциональных и анатомических показателей при терапии афлиберцептом сохранялось к 148-й неделе исследований [16].

Принципиально важным вопросом остается схема назначения препарата, особенно у тех пациентов, кому только начали проводить антиангиогенную терапию ДМО. Субанализ исследования Protocol I, проведенного американской организацией DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research network — сообщество исследователей по изучению ДРП), показал, что после проведения 5-й и 6-й ежемесячных инъекций ранибизумаба у 17 и 15 % пациентов соответственно продолжают улучшаться анатомические показатели макулы и повышаться острота зрения. Аналогично F. Ziemssen и соавт. [17] при проведении субанализа результатов исследований VIVID и VISTA показали важность проведения 5 ежемесячных инъекций афлиберцепта при терапии ДМО в целях минимизации риска недостаточного лечения.

Существующие схемы лечения предложены для пациентов с прозрачными оптическими средами. В доступной нам литературе мало освещен вопрос по ведению пациентов с ДМО перед хирургическим лечением катаракты.

Известно, что ответ организма на оперативное вмешательство проявляется активизацией симпатoadrenalовой системы, что может вызвать резкую гипергликемию, липолиз, кетогенез и протеолиз. Совершенствование хирургической методики позволило существенно снизить частоту послеоперационных осложнений. Однако в связи с исходно имеющимся повреждением гематоофтальмического барьера риск развития экссудативно-воспалительных реакций у больных СД значительно повышается. Одним из наиболее тяжелых осложнений, которое влияет на раннее восстановление и приводит к снижению остроты зрения в послеоперационном периоде, является кистозный макулярный отек (КМО). Как известно, во время оперативного лечения происходит выброс простагландинов в связи с травматизацией глазного яблока, особенно большую склонность к этому имеют пациенты с СД. Во время операции снижается также гидростатическое давление в интестициуме сетчатки. По закону Старлинга, если во время операции происходит колебание внутриглазного давления, вероятность выхода жидкости из капилляров сетчатки возрастает. Все это является фактором риска усиления имеющегося ДМО [18].

По данным литературы, частота распространенности послеоперационного макулярного отека (МО) у пациентов с СД составляет 32–81 % и находится в прямой зависимости от выраженности диабетических проявлений [19]. При этом наличие и стадия ДРП влияют на прогноз визуального исхода операции [20, 21]. Согласно U. Eriksson и соавт. [22], частота выявления клинически значимого КМО у

больных СД с непролиферативной ДРП и без признаков ДМО до операции составляет 12 %. В исследовании DRCCR.net установлено, что на прогрессирование КМО после хирургии катаракты может оказывать влияние наличие ДМО перед хирургией катаракты и история его лечения. В частности, у 21 % больных СД, имеющих историю лечения ДМО в прошлом, развивался МО с вовлечением центра макулы после факоэмульсификации катаракты (ФЭК), в то время как у пациентов исходно без ДМО МО с вовлечением центра макулы после операции не развивался [23]. У пациентов с СД после хирургии катаракты МО может существовать в двух различных клинических формах: ДМО и КМО. Так, по данным DRCCR.net, после неосложненной ФЭК у больных СД по данным флуоресцентной ангиографии ДМО был выявлен в 44 % случаев, сочетание двух форм отмечено в 42 %, а истинный КМО развился только в 14 % [23]. Таким образом, диагностика и терапия послеоперационных отеков сопряжены с рядом трудностей.

В связи с увеличивающимся количеством операций по поводу катаракты у пациентов с СД в настоящее время активно обсуждаются эффективные способы профилактики и лечения послеоперационного МО [24]. Любые хирургические вмешательства у пациентов с СД сопряжены с большим риском послеоперационных осложнений, возникающих на фоне декомпенсации СД либо развития тяжелых гипогликемических состояний. Оперативное лечение катаракты у пациентов с СД должно проводиться только при удовлетворительных показателях углеводного обмена ( $HbA_{1c}$  — менее 7,5 %, гликемия натощак — менее 7,5 ммоль/л, после приема пищи — менее 9 ммоль/л) [25, 26]. Но зачастую приходится иметь дело с пациентами, не достигающими удовлетворительных показателей углеводного обмена в силу тяжести состояния по основному заболеванию, и в известной нам литературе недостаточно освещена тактика подготовки пациентов с имеющимся ДМО.

Опубликованы данные о профилактике развития послеоперационного МО за счет использования противовоспалительного эффекта нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), в том числе в комбинации с кортикостероидами [27]. По утверждению Американской академии офтальмологии (2016), применение НПВС является наиболее эффективной схемой профилактики и лечения неспецифического воспаления и МО после хирургии катаракты в группах повышенного риска (в том числе у пациентов с СД) [28].

Накопление данных об участии VEGF в нарушении гематоретинального барьера и разработка ингибиторов ангиогенеза привели к появлению патогенетического подхода к лечению ДМО. В связи с этим был сделан вывод о возможном использовании анти-VEGF препаратов для профилактики прогрессирования ДМО после хирургии катаракты. В настоящее время четкий алгоритм ведения таких

пациентов до конца не определен в связи с отсутствием рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих эффективность известных методов между собой. Неосвещенными остаются вопросы возможности дооперационного введения препарата Афлиберцепт при ДМО с целью уменьшения повреждающего воздействия операции, как следствие — прогрессирования ДМО в послеоперационном периоде. Представляется чрезвычайно важным совершенствовать методы профилактики прогрессирования ДМО после хирургии катаракты, в том числе разработать оптимальную схему медикаментозной терапии, позволяющей предотвратить его у больных СД.

**ЦЕЛЬ** исследования — оценить целесообразность применения анти-VEGF терапии перед выполнением ФЭК для предотвращения прогрессирования ДМО у пациентов с СД.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное исследование включено 15 пациентов (15 глаз) с СД 2-го типа и ДМО, которым было выполнено хирургическое вмешательство по поводу катаракты. Состояние по основному заболеванию (СД 2-го типа) у всех пациентов было близко к компенсированному, что позволило выполнить ФЭК.

Пациенты были распределены на 2 группы. Пациенты 1-й группы (8 человек — 4 мужчин и 4 женщины), средний возраст —  $68,5 \pm 2,8$  года, получали анти-VEGF терапию перед оперативным лечением. Последняя инъекция выполнялась не позднее чем за 2 нед до операции независимо от степени увеличения толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС). МКОЗ перед операцией составила  $0,26 \pm 0,05$ .

Пациенты 2-й группы (7 человек — 2 мужчин и 5 женщин), средний возраст —  $70,6 \pm 4,9$  года, не получали анти-VEGF терапию перед оперативным лечением. МКОЗ перед операцией составила  $0,015 \pm 0,200$ .

Стаж СД 2-го типа у пациентов обеих групп был от 17 до 25 лет, уровень гликированного гемоглобина — от 8,5 до 10,2 %.

Сопутствующая патология включала гипертоническую болезнь, диабетическую нефропатию у одного пациента 2-й группы и у 2 пациентов 1-й группы, диабетическая полинейропатия наблюдалась у всех пациентов 1-й и 2-й групп, бронхиальная астма — у одного пациента 2-й группы.

Перед операцией все пациенты проходили стандартное обследование, включавшее визометрию, рефрактокератометрию, тонометрию (тонограф «Глаутест-60»), биометрию и ультразвуковое исследование глазного яблока (В-скан Tomey-2000). Для оценки макулярных изменений в динамике проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ) на приборе Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Германия) по программе “Macular thickness

analysis” с использованием протоколов сканирования “Macular thickness volume”.

Исходные характеристики групп представлены в таблице 1.

Все пациенты прошли стандартную предоперационную подготовку (антибактериальная и противовоспалительная терапия за 3 дня до операции). Операция выполнялась по стандартной методике ФЭК с имплантацией ИОЛ (гидрофобный акрил). Во всех случаях ФЭК была выполнена без осложнений, по стандартной технологии. Оценка плотности катаракты проводилась по классификации LOCS III.

Пациенты 1-й группы перед операцией находились на анти-VEGF терапии препаратом Афлиберцепт 2 мг (рекомендованная доза) в фиксированном режиме. Пациенты данной группы на момент ФЭК получили не более 3 инъекций препарата Афлиберцепт. Из них 4 пациента получили анти-VEGF терапию в количестве 3 загрузочных доз в связи с выраженным ДМО (высотой более 400 мкм). Три пациента получили однократную инъекцию препарата за месяц до оперативного лечения, высота ТЦЗС составила в среднем  $356 \pm 36$  мкм. В отличие от коллег, применявших инъекции ранибизумаба во время оперативного лечения катаракты [29], мы решили вводить афлиберцепт у пациентов с небольшим увеличением ТЦЗС не позднее чем за 2 нед до ФЭК, так как выполнение операции на сетчатке с максимально компенсированной патологией приводит к лучшему результату [30].

Оценку результатов лечения проводили на 5-е и 14-е сутки после выполнения экстракции катаракты. Анализировали изменение остроты зрения и ТЦЗС.

Статистическая обработка результатов для количественных признаков проводилась при помощи программы Statistica 10.0 для Windows. Результаты описательной статистики представлены в виде  $\mu \pm \sigma$ , где  $\mu$  — среднее, а  $\sigma$  — стандартное отклонение.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На 5-е сутки после замены хрусталика у пациентов 1-й группы острота зрения возросла на  $0,34 \pm 0,05$ , 2-й группы — на  $0,275 \pm 0,070$ . ТЦЗС в 1-й группе уменьшилась в среднем на 47 мкм, в то время как у пациентов 2-й группы увеличилась на 135 мкм. Через 14 сут острота зрения пациентов 1-й группы увеличилась на  $0,49 \pm 0,10$  по сравнению с исходным уровнем. У пациентов 2-й группы на 14-е сутки острота зрения снизилась на  $0,21 \pm 0,07$  по сравнению с уровнем, полученным на 5-е сутки.

У пациентов 1-й группы на 14-е сутки отмечено дальнейшее снижение ТЦЗС, которая стала в среднем на 80 мкм меньше исходного уровня. У пациентов 2-й группы ТЦЗС увеличилась на 165 мкм по сравнению с исходным значением (табл. 2, рис. 1, 2).

Четыре человека из 1-й группы, получившие инъекцию, в дальнейшем не получали анти-VEGF терапию в послеоперационном периоде. Это связано с тем, что у них ТЦЗС на 5-е и 14-е сутки составляла в среднем  $267 \pm 52$  и  $257 \pm 45$  мкм соответственно.

У пациентов, получавших инъекции афлиберцепта в дооперационном периоде, отмечена положительная динамика изменения остроты зрения и ТЦЗС в послеоперационном периоде, в отличие от пациентов 2-й группы, которые не получали инъекции афлиберцепта. В частности, во 2-й группе выявлено быстрое увеличение ТЦЗС и снижение остроты зрения — в течение 2 нед. Это свидетельствует о пре-

Таблица 1. Исходные характеристики групп

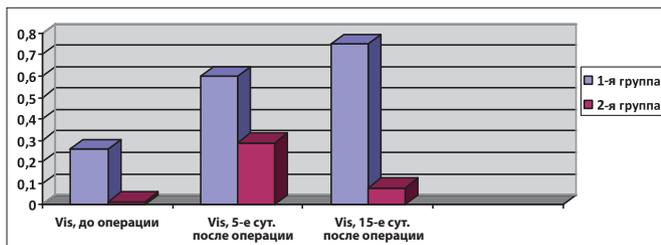
Table 1. Baseline characteristics of groups

Группы Groups	Возраст, годы Age, years ( $\mu \pm \sigma$ )	Количество пациентов Patients number	МКОЗ Best corrected visual acuity ( $\mu \pm \sigma$ )	ТЦЗС, мкм CRT, $\mu\text{m}$ ( $\mu \pm \sigma$ )	Плотность катаракты по классификации LOCS III Cataract Density by LOCS III	Стаж диабета, годы Duration of diabetes, years ( $\mu \pm \sigma$ )	Гликированный гемоглобин, % Glycated hemoglobin, % ( $\mu \pm \sigma$ )
1-я	$68,5 \pm 2,8$	8	$0,26 \pm 0,05$	$404 \pm 14$	N 2–3/C2	$19,5 \pm 1,2$	$9,3 \pm 0,5$
2-я	$70,6 \pm 4,9$	7	$0,015 \pm 0,200$	$388 \pm 11$	N 2–6/C2–C5	$22,5 \pm 2,1$	$9,6 \pm 0,6$

Таблица 2. Изменение остроты зрения и ТЦЗС после ФЭК у пациентов, получивших и не получивших инъекции афлиберцепта по поводу ДМО перед оперативным вмешательством

Table 2. Visual and anatomical outcomes in DME patients treated and not treated with aflibercept before cataract surgery

Группы Groups	На 5-е сутки 5th day ( $\mu \pm \sigma$ )		На 14-е сутки 14th day ( $\mu \pm \sigma$ )	
	Vis	ТЦЗС, мкм CRT, $\mu\text{m}$	Vis	ТЦЗС, мкм CRT, $\mu\text{m}$
1-я	$0,60 \pm 0,16$	$357 \pm 37$	$0,75 \pm 0,13$	$324 \pm 47$
2-я	$0,29 \pm 0,20$	$523 \pm 30$	$0,08 \pm 0,11$	$553 \pm 13$

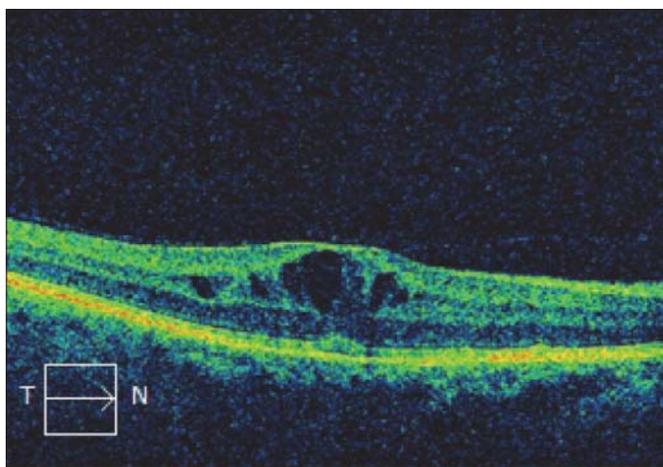


**Рис. 1.** Послеоперационное изменение остроты зрения в динамике.

**Fig. 1.** Vision acuity before surgery and 5 and 14 days after it.

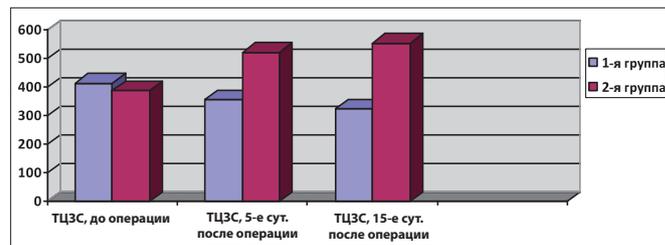
имущества использования препарата Афлиберцепт в дооперационном периоде. Наши данные соответствуют исследованиям DRCR.net [23]. Применение препарата у пациентов с ДМО по крайней мере за месяц до операции показывает выраженный положительный результат, что в дальнейшем может дать возможность перевода этих пациентов на режим с меньшим количеством инъекций.

Представляем клинический случай лечения пациента из 1-й группы. Мужчина в возрасте 67 лет страдает СД 2-го типа около 15 лет. Поступил на плановое хирургическое лечение катаракты. Диагноз при поступлении: «Осложненная катаракта левого глаза» (N2), открытоугольная глаукома Ia обоих глаз; осложненная катаракта правого глаза (N1–2); непролиферативная ДРП, осложненная МО обоих глаз. СД 2-го типа, диабетическая полинейропатия». По общему состоянию самочувствие удовлетворительное, артериальное давление 123/80 мм рт. ст. На протяжении 8 мес. отмечается постепенное снижение остроты зрения левого глаза. При поступлении: Vis OD = 0,6 н/к, Vis OS = 0,1 н/к. Тонметрия по Маклакову OD = 18 мм рт. ст., OS = 19 мм рт. ст. Данные ОКТ представлены на рисунке 3.



**Рис. 3.** Клинический случай. Кистозный отек внутренних слоев сетчатки до выполнения интравитреального введения препарата Афлиберцепт.

**Fig. 3.** Clinical case. Diabetic edema of the inner layers of the retina before the intravitreal administration of the drug aflibercept.



**Рис. 2.** Послеоперационное изменение ТЦЗС в динамике у пациентов 1-й и 2-й групп.

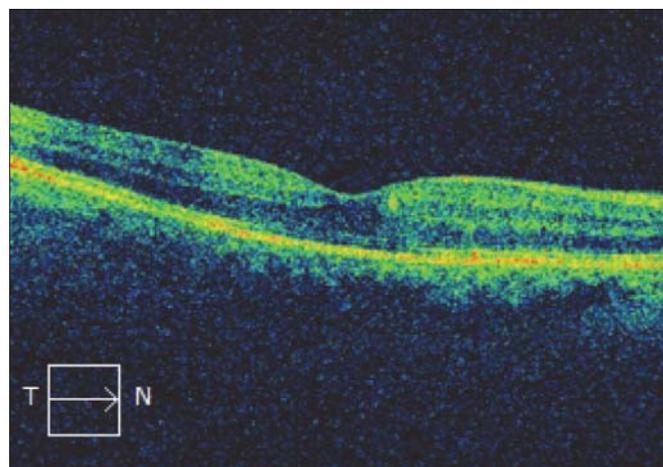
**Fig. 2.** Central retinal thickness before surgery and 5 and 14 days after it in patients of 1st and 2nd groups.

Выявлено увеличение ТЦЗС до 400 мкм. За 2 нед до планируемого хирургического лечения выполнена интравитреальная инъекция афлиберцепта. ФЭК с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) проводилась стандартно.

На 5-е сутки после операции отмечено повышение остроты зрения и уменьшение ТЦЗС до нормальных значений: Vis OS = 0,7 н/к, ТЦЗС = 280 мкм. На 14-е сутки острота зрения возросла по сравнению с показателями на 5-е сутки и составила Vis OS = 0,85 н/к, ТЦЗС = 280 мкм. Результаты ОКТ представлены на рисунке 4.

Клинический случай демонстрирует эффективность применения препарата Афлиберцепт в дооперационном периоде с получением положительного результата.

Представленное исследование имеет ряд серьезных ограничений, связанных с ретроспективным характером анализа данных, малым объемом исследуемой выборки и непродолжительным периодом наблюдения. Требуется проведение рандомизированного клинического исследования с достаточным периодом наблюдения для решения вопроса о тактике ведения пациентов с ДМО и планируемым хирургическим лечением катаракты.



**Рис. 4.** Клинический случай. Нормализация архитектоники слоев сетчатки после интравитреального введения препарата Афлиберцепт на 14-е сутки после ФЭК с имплантацией ИОЛ.

**Fig. 4.** Clinical case. Normalization of retinal layers architecture after aflibercept injection in 14 days after cataract phacoemulsification with the implantation of intraocular lens (IOL).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш первый опыт применения анти-VEGF терапии с использованием афлиберцепта у пациентов с ДМО по крайней мере за месяц до оперативного лечения катаракты независимо от остроты зрения показывает положительный результат: повышение остроты зрения и снижение ТЦЗС в раннем послеоперационном периоде.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

### Литература/References

1. Moss S.E., Klein R., Klein B. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*. 1998; 105 (6): 998–1003. doi: 10.1016/S0161-6420(98)96025-0
2. Ando R., Noda K., Namba S., et al. Aqueous humour levels of placental growth factor in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2014 (92): e245–246. doi: 10.1111/aos.12251
3. Miyamoto N., de Kozak Y., Jeanny J.C., et al. Placental growth factor-1 and epithelial haemato-retinal barrier breakdown: potential implication in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2007(50): 461–70. doi: 10.1007/s00125-006-0539-2
4. Bry M., Kivelä R., Leppänen V.M. Vascular endothelial growth factor-B in physiology and disease. *Physiol Rev*. 2014 Jul; 94 (3): 779–94. doi: 10.1152/physrev.00028.2013
5. Meyer-Schwickerath G.R.E., Schott K. Diabetic Retinopathy and Photocoagulation. *Am. J. Ophthalmol*. 1968; 66 (4): 597–603. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(68\)91279-8](https://doi.org/10.1016/0002-9394(68)91279-8)
6. Aiello L.M., Beetham W.P., Balodimos M.C., Chazan B.I., Bradley R.F. Ruby laser photocoagulation in treatment of diabetic proliferating retinopathy. Preliminary report. Goldberg M.F., Fine S. L., eds. Symposium on the treatment of diabetic retinopathy. US Government printing office. Washington; 1968: 437–65.
7. Riaskoff S. Light Coagulation Treatment of Diabetic Retinopathy in the Eye Hospital Rotterdam. *Ophthalmologica*. 1972; 165: 548–50. doi: 10.1159/000308560
8. ETDRS Research Group. Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103: 1796–806. doi:10.1001/archophth.1985.01050120030015
9. Roeder J., Brinkmann R., Wirbelauer C., Laqua H., Birngruber R. Subthreshold (retinal pigment epithelium) photocoagulation in macular diseases: a pilot study. *Br. J. Ophthalmol*. 2000; 84 (1): 40–7. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.84.1.40>
10. Качалина Г.Ф., Павлова Е.С. Субпороговая аргонная коагуляция сетчатки в лечении очаговой диабетической макулопатии. *Офтальмохирургия*. 2004; (3): 43–6. *Kachalina G.F., Pavlova E.S.* Subthreshold argon coagulation of the retina in the treatment of focal diabetic maculopathy. *Ophthalmic surgery*. 2004; (3): 43–6 (in Russian).
11. Gao X., Xing D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. *J. Biomed. Sci*. 2009; 16: 4. doi:10.1186/1423-0127-16-4
12. Roeder J., Michaud N.A., Flotte T.J., Birngruber R. Response of the retinal pigment epithelium to selective photocoagulation. *Arch. Ophthalmol*. 1992; 110 (12): 1786–92. doi:10.1001/archophth.1992.01080240126045
13. Korobelnik J.F., Do D.V., Schmidt-Erfurth U., et al. Intravitreal Aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014; 121: 2247–54. doi: 10.1016/j.ophttha.2014.05.006
14. Fauser S., Muether P.S. Clinical correlation to differences in ranibizumab and aflibercept vascular endothelial growth factor suppression times. *Br. J. Ophthalmol*. 2016 Nov; 100 (11): 1494–8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308264
15. Papadopoulos N., Martin J., Ruan Q., et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012; 15 (2): 171–85. doi: 10.1007/s10456-011-9249-6
16. 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): 2376–85. doi: 10.1016/j.ophttha.2016.07.032
17. Ziemssen F., Schlottman P.G., Lim J.I., et al. Initiation of intravitreal aflibercept injection treatment in patients with diabetic macular edema: a review of VIVID DME and VISTA DME data. *Int. J. Retina Vitreous*. 2016 Jul 11; 2:16. doi: 10.1186/s40942-016-0041-z
18. Белоусова Н.Ю. Экссудативно-воспалительная реакция глаза в хирургии катаракты: современный взгляд на проблему. *Современные технологии в медицине*. 2011; 3: 134–41. *Belousova N.Y.* Exudative-inflammatory reaction of the eye in cataract surgery: a modern view of the problem. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2011; 3: 134–41 (in Russian).
19. Pollak A., Leiba H., Bukelman A., Oliver M. Cystoid macular oedema following cataract extraction in patients with diabetes. *Br. J. Ophthalmol*. 1992; 76 (4): 221–4.
20. Henricsson M., Heijl A., Janson L. Diabetic retinopathy before and after cataract surgery. *Br. J. Ophthalmol*. 1996; 80 (9): 789–93.
21. Kim S.J., Equi R., Brssler N.M. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2007; 114 (5): 881–9. doi:10.1016/j.ophttha.2006.08.053
22. Eriksson U., Alm A., Bjarnhall G., et al. Macular edema and visual outcome following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy and controls. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249 (3): 349–59. doi: 10.1007/s00417-010-1484-9
23. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Authors/Writing Committee; Baker C.W., Almkhatar T., Bressler N.M., et al. Macular edema after cataract surgery in eyes without preoperative central-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131 (7): 870–9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2313
24. Laura H.P., Jan S.A.G., Frank J.H.M., Bjorn W. Prevention of CME after cataract surgery. *Cataract & Refractive surgery. Today Europe*. 2013; 7: 53–5.
25. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. Москва: Медицина; 2005. *Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M.* Treatment of diabetes mellitus and its complications. Moscow: Meditsina; 2005 (in Russian).
26. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-е изд. Приложение к журналу «Сахарный диабет». 2011; 3.
27. Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes mellitus. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus. Suppl*. 2011; 3 (in Russian).
28. Mathys K.C., Cohen K.L. Impact of nepafenac 0,1 % on macular thickness and postoperative visual acuity after cataract surgery in patients at low risk for cystoid macular oedema. *Eye (Lond)*. 2010 Jan; 24 (1): 90–6. doi: 10.1038/eye.2009.10
29. American Academy of Ophthalmology. Cataract and Anterior Segment Panel. *Cataract in the Adult Eye*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2011.
30. Chae J.B., Joe S.G., Yang S.J., et al. Effect of combined cataract surgery and ranibizumab injection in postoperative macular edema in nonproliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2014; 34 (1): 149–56. doi:10.1097/IAE.0b013e3182979b9e
31. Fine J., Fichman R., Grabow. Clear corneal cataract surgery and topical anesthesia. Thorofare: Slack Inc., 1993.

Поступила: 06.06.2018

---

## The first experience of using anti-VEGF therapy prior to cataract surgery in patients with diabetic macular edema

N.A. Malysheva — Cand. Med. Sci., head of ophthalmological department

Academy-VIP Center for Diagnostics and Treatment, 57, Studenaya St., Nizhny Novgorod, 603000, Russia

**Purpose:** assess the effectiveness of anti-VEGF therapy given prior to cataract phacoemulsification in preventing the progression of diabetic macular edema. **Material and methods.** The retrospective study included 15 patients (15 eyes) with type 2 diabetes who underwent cataract surgery. Group 1 included 8 patients who received anti-VEGF therapy before surgical treatment. The last injection of aflibercept was performed no earlier than 2 weeks before the surgery, regardless of central retinal thickness (CRT) increase. Group 2 included 7 patients who did not receive anti-VEGF therapy before surgery. All patients received standard presurgical preparation. The changes in visual acuity and CRT were assessed on days 5 and 14 after cataract extraction. **Results.** On day 5, the mean increase of visual acuity was  $0.34 \pm 0.05$  in Group 1 and  $0.275 \pm 0.07$  in Group 2. The mean CRT decrease was  $47 \mu\text{m}$  in group 1, while group 2 showed a mean CRT increase of  $135 \mu\text{m}$ . On day 14, the visual acuity was  $0.49 \pm 0.1$  higher than the initial value in group 1, whilst in group 2 it was  $0.21 \pm 0.07$  lower than on day 5. The mean CRT decrease was  $80 \mu\text{m}$  in group 1, while group 2 revealed a  $165 \mu\text{m}$  increase of CRT. **Conclusion.** Anti-VEGF therapy prior to cataract surgery of patients with diabetic macular edema should become mandatory if CRT has increased, regardless of visual acuity, since visual acuity measurement is impossible due to cloudy lens environments. The use of aflibercept in patients with clinically insignificant diabetic macular edema 1 month before the planned cataract surgery ensures a positive result of visual acuity increase and improvement of anatomical parameters.

**Keywords:** diabetic macular edema, phacoemulsification of cataract, aflibercept.

**For citation:** Malysheva N.A. The first experience of using anti-VEGF therapy prior to cataract surgery in patients with diabetic macular edema. Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (3): 55–61 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-3-55-61

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

**Financial disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**Для контактов:** Малышева Нина Александровна  
E-mail: doc.malysheva@gmail.com