

Оптимизация использования ингибитора ангиогенеза при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации

Ф.А. Бахритдинова¹, А.Ф. Юсупов², Ш.А. Муханов²

¹ Ташкентская медицинская академия, Министерство здравоохранения Республики Узбекистан

² СП ООО «SINATKO'Z», Ташкент, Узбекистан

Цель работы — оценить эффективность использования ранибизумаба в комплексе с препаратом Медотилин в лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (ВМД). **Материал и методы.** Под наблюдением находились 50 пациентов (65 глаз) в возрасте от 41 до 88 лет (в среднем $68,50 \pm 0,98$ года) с неоваскулярной ВМД. Всем пациентам был назначен курс лечения, состоящий из трех интравитреальных инъекций ранибизумаба с интервалом между инъекциями в месяц; 25 пациентам (34 глаза) дополнительно назначали медотилин по 4 мл внутримышечно 1 раз в день на протяжении 10 дней. **Результаты.** На фоне комплексного применения ранибизумаба и медотилина наблюдалось статистически значимое улучшение функциональных показателей: остроты зрения, световой чувствительности и параметров ритмической ЭРГ по сравнению с показателями контрольной группы. **Заключение.** Препарат Медотилин, обладающий нейропротекторным эффектом, усиливает действие ингибиторов ангиогенеза при всех формах неоваскулярной ВМД и способствует статистически значимому повышению функционального состояния центральной области сетчатки, подтвержденному данными электроретинографии.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, хроническая неоваскуляризация, ранибизумаб, медотилин, электроретинография.

Российский офтальмологический журнал, 2017; 1: 9-14

В настоящее время возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из ведущих причин слепоты и слабовидения в развитых странах, причем с возрастом частота заболеваемости и темпы прогрессирования заболевания нарастают [1–6]. По данным литературы, 90–95 % случаев слепоты от ВМД — это результат экссудативной (влажной) формы заболевания, ведущую роль в этиопатогенезе которой играет хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ) [1, 6–9]. В основных биохимических механизмах, индуцирующих ее развитие, участвует фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), избыточную продукцию которого при ВМД провоцирует гипоксия и окислительный стресс [6, 8–12].

В последние годы к перспективным средствам подавления эндотелиальной пролиферации при ВМД офтальмологи единодушно относят лекарственный препарат Ранибизумаб (Lucentis®, Novartis), который

связывается с VEGF и препятствует патологическому росту новообразованных сосудов из хориоидеи в сетчатку. Выявлена высокая эффективность интравитреального применения ингибитора ангиогенеза ранибизумаба в лечении пациентов с влажной формой ВМД [1, 8, 10, 12]. Однако в связи с тем, что клиническое течение болезни отличается многообразием, в настоящее время проводятся многочисленные рандомизированные исследования, изучающие кратность и режим дозирования ранибизумаба при влажных формах ВМД [9, 11].

Эффективность и безопасность интравитреального введения ранибизумаба при неоваскулярной ВМД подтверждены результатами зарубежных и отечественных исследований на большом клиническом материале [2, 10]. Вместе с тем следует признать, что ранибизумаб, останавливая либо вызывая регресс неоваскуляризации, не устраняет пусковые

механизмы развития ХНВ. Сохраняющаяся гипоксия и окислительный стресс приводят к патологической продукции VEGF, структурно-функциональному повреждению пигментного и нейроэпителия, хориокапилляров, мембраны Бруха, что обуславливает риск дальнейшего снижения зрительных функций и развития рецидивов ХНВ [4, 5, 7, 12].

В связи с вышеизложенным, патогенетически оправданной, на наш взгляд, является комплексная терапия больных с неоваскулярной ВМД, включающая интравитреальное введение ранибизумаба и системное назначение лекарственных веществ, обладающих антигипоксической и нейропротекторной активностью.

Некоторые вазоактивные препараты, влияя на периферические и церебральные сосуды, способствуют чрезмерному расширению последних, что может повлечь перераспределение крови в системе внутренней сонной артерии и вызвать неблагоприятный для глаз синдром «обкрадывания» [13]. Подобным действием обладают те вазоактивные препараты, действие которых направлено в основном на вазодилатацию и снижение уровня артериального давления (АД). Нарушение баланса между экстравазальным и интравазальным давлением приводит к компрессии ретинальных сосудов и ишемии сетчатки. Однако не все вазоактивные средства обладают подобным действием, их использование оказывает позитивное влияние на кровоснабжение глаз, подтвержденное результатами клинико-экспериментальных исследований, электроретинографии и доплерографии [6, 14].

Препарат Медотилин — ноотроп и холиномиметик, содержащий активное вещество холина альфосцерат, обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидхолина в нейрональных мембранах и в большей степени, чем другие ноотропы, усиливает метаболические процессы в сетчатке. Мембраностабилизирующее и нейропротекторное действие медотилина усиливает потенции нейронов и синаптической передачи, не снижая уровень АД, что позволяет неврологам назначать препарат при когнитивных нарушениях вследствие перенесенного инсульта [15–17]. Анализ доступной литературы позволяет предположить, что лечение ингибиторами ангиогенеза, обеспечивающими профилактику неоваскуляризации, разрушение аномальных сосудов и нормализацию толщины сетчатки, в сочетании с препаратами группы холина альфосцерата, обладающими нейропротективными и мембраностабилизирующими свойствами, может усилить эффективность антиVEGF-терапии при ВМД.

В показаниях к применению медотилина не указана возможность его использования в офтальмологической практике. Однако на основании представленных нами данных, свидетельствующих об опыте использования препарата, его патогенетической направленности и безопасности, комитет по биоэтике

Республики Узбекистан одобрил предложение об изучении клинической эффективности медотилина на ограниченном контингенте пациентов с дегенеративными и дистрофическими заболеваниями глаз (приказ № 6 от 25.08.2012).

ЦЕЛЬ работы — оценить эффективность использования ранибизумаба в комплексе с препаратом Медотилин в лечении неоваскулярной ВМД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клиническом исследовании участвовали 50 пациентов (65 глаз), в том числе 22 мужчины и 28 женщин, с неоваскулярной ВМД в возрасте от 41 до 88 лет (в среднем $68,50 \pm 0,98$ года). Критерием отбора в группу было наличие ранее нелеченой ХНВ, подтвержденной данными флюоресцентной ангиографии (ФАГ) на цифровой фундус-камере VX-10 (KOWA, Япония) и оптической когерентной томографии — ОКТ (ОСТ-3 Stratus, Carl Zeiss, Германия).

При этом на 20 глазах была диагностирована классическая ХНВ с отслойкой нейроэпителия (ОНЭ) сетчатки, субретинальными кровоизлияниями и интратретинальным отеком, на 17 глазах — оккультная ХНВ с отслойкой пигментного эпителия (ОПЭ) сетчатки и на 28 — смешанная форма.

Всем пациентам исходно был назначен курс лечения, состоящий из 3 интравитреальных инъекций ранибизумаба с интервалом между инъекциями в месяц. Инъекции осуществлялись при соблюдении правил асептики и антисептики в условиях операционной в глазной клинике SINATKO'Z. За 3 дня до инъекции и 7 дней после нее всем пациентам с целью профилактики инфекционных осложнений инстиллировали глазные капли антибиотиков. Непосредственно перед инъекцией проводилась местная анестезия глазными каплями пропаркаина гидрохлорида 0,5 % (алкаин). Препарат Ранибизумаб вводился в количестве 0,5 мг (0,05 мл) (рекомендованная доза) интравитреально на участке склеры в 4 мм темпорально от лимба. Через сутки после инъекций и далее проводилось общее офтальмологическое обследование с целью исключения возможных постинъекционных осложнений, таких как отслойка сетчатки, кровоизлияние в стекловидное тело, внутриглазное воспаление, токсическое поражение хрусталика.

На фоне лечения ранибизумабом в основной группе (25 пациентов, 34 глаза) дополнительно назначали медотилин по 4 мл внутримышечно 1 раз в день на протяжении 10 дней. В контрольной группе (25 пациентов, 31 глаз) проводили только ежемесячные интравитреальные инъекции.

Для оценки результатов лечения использовали данные визиометрии, световой чувствительности в центральном отделе сетчатки, определенные на компьютерном периметре Centerfield 2 (OCULUS, Германия), электрофизиологические параметры

макулярной зоны по данным электроретинографии (ЭРГ) на электрофизиологическом диагностическом комплексе «Электроретинограф» (МБН, Москва) и параметры толщины сетчатки в макулярной области по данным ОКТ.

При исследовании центрального поля зрения использовался стандартный стимул размером $0,43^\circ$ (Goldmann III) и длительностью 200 мс. Применялась автоматическая программа, тестирующая 45 точек по 12 градусам с центром в области фиксации, исследование проводилось с точностью до 2 дБ.

Ритмическая ЭРГ регистрировалась после предварительной световой адаптации в течение 10 мин на белый стандартный стимул, предъявляемый с частотой 30 Гц постоянной интенсивности в фотопических условиях на светлом фоне, подавляющем палочковую активность. Ритмическая ЭРГ отражает функцию колбочковой системы сетчатки при частоте мельканий свыше 20 Гц [18]. Исследования проводили в соответствии с рекомендациями международного общества клинических электрофизиологов зрения (ISCEV). Регистрировали изменения амплитуды (мкВ) и латентности (мс) а-волны.

ФАГ проводилась до лечения с целью выявления и определения активности ХНВ. Исследование центрального поля зрения, ЭРГ и ОКТ проводилось

до и ежемесячно в процессе лечения. Сроки постинъекционного наблюдения составили 3 месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения динамики морфофункциональных показателей центральной области сетчатки на фоне 3 интравитреальных инъекций ранибизумаба были проанализированы данные исследования статической периметрии, ритмической ЭРГ и ОКТ макулярной зоны пациентов в обеих группах (табл. 1–3).

Установлено, что у пациентов контрольной группы с классической ХНВ на фоне лечения определяется достоверное повышение световой чувствительности центрального отдела сетчатки и остроты зрения в 2 раза ($p < 0,01$). Выявлено увеличение амплитуды ритмической ЭРГ с $19,5 \pm 2,5$ до $28,8 \pm 3,1$ мкВ ($p < 0,05$) и уменьшение латентности волны с $25,4 \pm 1,4$ до $14,5 \pm 1,2$ мс ($p < 0,05$). На фоне 3-кратного введения ранибизумаба у всех пациентов с классической ХНВ определяется выраженное изменение морфологических параметров: уменьшение толщины сетчатки в фовеа за счет резорбции интра-ретинального отека и прилегания нейроэпителия. Так, высота ХНВ достоверно снизилась в 3 раза ($p < 0,01$), толщина общего профиля сетчатки уменьшилась в 1,6 раза ($p < 0,05$).

Таблица 1. Динамика функциональных показателей глаза у пациентов в процессе лечения

Группы исследования	Показатели остроты зрения		Показатели световой чувствительности, дБ	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Основная группа				
Классическая ХНВ	$0,20 \pm 0,14$	$0,61 \pm 0,25^*, **$	$6,14 \pm 1,80$	$16,68 \pm 3,50^*, **$
Смешанная ХНВ	$0,16 \pm 0,09$	$0,54 \pm 0,21^*, **$	$5,04 \pm 2,70$	$14,5 \pm 4,5^*, **$
Скрытая ХНВ	$0,48 \pm 0,24$	$0,63 \pm 0,27^*, **$	$7,95 \pm 4,90$	$12,31 \pm 3,80^*, **$
Контрольная группа				
Классическая ХНВ	$0,21 \pm 0,13$	$0,45 \pm 0,17^*$	$6,25 \pm 2,50$	$12,98 \pm 4,20^*$
Смешанная ХНВ	$0,18 \pm 0,12$	$0,39 \pm 0,16^*$	$5,21 \pm 2,40$	$11,4 \pm 3,4^*$
Скрытая ХНВ	$0,46 \pm 0,21$	$0,51 \pm 0,21$	$7,52 \pm 5,60$	$9,51 \pm 4,80$

Примечание. * — различия достоверны по сравнению с периодом до лечения ($p < 0,01$), ** — различия достоверны по сравнению с данными контрольной группы ($p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика показателей ритмической ЭРГ в процессе лечения

Группы исследования	Амплитуда а-волны, мкВ		Латентность а-волны, мс	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Основная группа				
Классическая ХНВ	$18,7 \pm 2,9$	$32,1 \pm 3,8^*, **$	$26,1 \pm 2,1$	$10,1 \pm 1,5^*, **$
Смешанная ХНВ	$16,8 \pm 2,3$	$29,9 \pm 3,6^*, **$	$24,6 \pm 2,4$	$12,0 \pm 2,1^*, **$
Скрытая ХНВ	$20,7 \pm 3,2$	$26,6 \pm 2,9^*, **$	$21,6 \pm 2,9$	$17,5 \pm 2,9^*, **$
Контрольная группа				
Классическая ХНВ	$19,5 \pm 2,5$	$28,8 \pm 3,1^*$	$25,4 \pm 1,4$	$14,5 \pm 1,2^*$
Смешанная ХНВ	$17,6 \pm 1,8$	$26,8 \pm 2,3^*$	$23,6 \pm 1,7$	$15,4 \pm 1,4^*$
Скрытая ХНВ	$21,6 \pm 4,2$	$23,8 \pm 3,6$	$22,4 \pm 2,5$	$20,7 \pm 2,4$

Примечание. * — различия достоверны по сравнению с периодом до лечения ($p < 0,05$), ** — различия достоверны по сравнению с данными контрольной группы ($p < 0,05$).

Таблица 3. Динамика показателей ОКТ в процессе лечения

Группы исследования	Толщина общего профиля сетчатки, мкм		Толщина ХНВ, мкм	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Основная группа				
Классическая ХНВ	385,2 ± 112,2	224,8 ± 109,7*	52,1 ± 24,5	13,5 ± 10,2**
Смешанная ХНВ	432,4 ± 123,4	268,2 ± 84,9*	42,5 ± 21,4	19,5 ± 11,4**
Скрытая ХНВ	274,1 ± 54,6	236,2 ± 29,9	—	—
Контрольная группа				
Классическая ХНВ	376,4 ± 102,8	233,7 ± 112,3*	45,2 ± 14,7	14,4 ± 9,5**
Смешанная ХНВ	412,8 ± 115,2	275,1 ± 98,5*	39,2 ± 16,5	21,3 ± 12,5**
Скрытая ХНВ	267,8 ± 45,6	235,2 ± 36,8	—	—

Примечание. * — различия достоверны по сравнению с данными до лечения ($p < 0,05$), ** — различия достоверны по сравнению с данными контрольной группы ($p < 0,01$).

У пациентов контрольной группы со смешанной ХНВ после лечения установлено повышение световой чувствительности центрального отдела сетчатки и остроты зрения с той же степенью достоверности, что и в группе пациентов с классической ХНВ ($p < 0,01$). Отмечено увеличение амплитуды а-волны ритмической ЭРГ и уменьшение латентности в 1,5 раза ($p < 0,05$). На фоне 3-кратной терапии ранибизумабом у пациентов со смешанной неоваскуляризацией выявлялась редукция ХНВ: достоверное снижение ее высоты ($p < 0,01$). Фоторецепторный слой после антивазопролиферативной терапии приобрел практически нормальные показатели. На фоне всего курса антиVEGF-терапии толщина общего профиля сетчатки уменьшилась практически в 1,5 раза ($p < 0,05$).

У пациентов контрольной группы со скрытой ХНВ и ОПЭ сетчатки частичное прилегание установлено в 41,2 %, полное прилегание отмечено лишь в 12,9 %, в остальных случаях морфологических изменений сетчатки по данным ОКТ не выявлено. Соответственно, статистически значимых изменений в остроте зрения, световой чувствительности и показателях ритмической ЭРГ также не установлено.

На наш взгляд, эффективность антивазопролиферативной терапии у пациентов с классической ХНВ прежде всего определялась локализацией процесса — над пигментным эпителием, что обеспечивало максимальное проникновение препарата к пораженной зоне, а сложность терапии скрытой ХНВ определялась субпигментной локализацией процесса, препятствующей полному проникновению препарата в зону неоваскуляризации.

На фоне комплексного применения ранибизумаба и медотилина у пациентов с неоваскулярной ВМД статистически значимых различий в показателях толщины сетчатки и размерах ХНВ по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы не выявлено ($p > 0,05$). Однако в динамике у пациентов с классической ХНВ наблюдалось статистически значимое улучшение показателей остроты зрения на 0,16 ($p < 0,05$), световой чувствительности —

на 3,7 дБ ($p < 0,05$), увеличение амплитуды ритмической ЭРГ — на 3,3 мкВ и уменьшение латентности а-волны — на 4,4 мс ($p < 0,05$). У пациентов со смешанной ХНВ в динамике также наблюдались значительные улучшения вышеуказанных показателей: остроты зрения в среднем на 0,15 ($p < 0,05$), световой чувствительности — на 3,1 дБ ($p < 0,05$); у пациентов со скрытой ХНВ — на 0,12 ($p < 0,05$) и 2,8 дБ ($p < 0,05$) соответственно. По сравнению с группой контроля установлены также статистически достоверные положительные изменения показателей а-волны ритмической ЭРГ: увеличение амплитуды на 3,1 мкВ ($p < 0,05$) и уменьшение латентности на 3,4 мс ($p < 0,05$) у пациентов со смешанной ХНВ, а также на 2,8 мкВ и 3,2 мс ($p < 0,05$) соответственно в группе пациентов со скрытой ХНВ.

На основании полученных данных можно заключить, что нейропротекторный препарат Медотилин усиливает эффект антивазопролиферативной терапии, что подтверждается значимым дополнительным повышением показателей остроты зрения, световой чувствительности и ритмической ЭРГ.

ВЫВОДЫ

При 3-кратном введении ранибизумаба у пациентов со скрытой ХНВ и ОПЭ сетчатки положительная динамика морфологических показателей отмечена в 59,7 % случаев, однако статистически значимых изменений функций макулярной области сетчатки не выявлено.

Медотилин, обладающий нейропротекторным эффектом, усиливает действие ингибиторов ангиогенеза при всех формах неоваскулярной ВМД и способствует статистически значимому повышению функциональных показателей центральной области сетчатки, подтвержденному динамикой показателей ЭРГ.

Использование медотилина в комплексном лечении больных неоваскулярной ВМД является эффективным, в указанных дозах не вызывает побочных эффектов и может быть рекомендовано к клиническому применению в офтальмологической практике.

Литература

1. Lim L.S., Mitchell P., Seddon J.M., Holz F.G., Wong T.Y. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012; 379: 1728–38.
2. Файзрахманов Р.Р. Нейропротекция сетчатки при влажной форме возрастной макулярной дегенерации. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2011; 14: 379–82.
3. Jonasson F., Fisher D.E., Eiriksdottir G., et al. Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: the age, gene/environment susceptibility study. *Ophthalmology*. 2014; 121 (9): 1766–72.
4. Жданкина А.А., Кон Г.А., Плотников М.Б. и др. Исследование нейроретинопротекторной активности теофана при инволюционной хориоретинальной дегенерации крыс линии OXYS. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12 (3): 24–31.
5. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Рябина М.В., Карапетян Л.В., Рамазанова К.А. Оценка влияния интравитреальных инъекций ранибизумаба на гемодинамику глаза у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология*. 2013; 10 (2): 38–43.
6. Киселева Т.Н., Кравчук Е.А., Будзинская М.В. Вазоактивные препараты в комплексной терапии неэкссудативных форм возрастной макулярной дегенерации. *РМЖ «Клиническая офтальмология»*. 2007; 3: 119
7. Huang C., Xu Y., Li X., Wang W. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms and age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Mol Vis*. 2013; 19: 1211–21.
8. Kurihara T., Westenskow P.D., Friedlander M. Hypoxia-inducible factor (HIF)/vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in the retina. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 801: 275–81.
9. Amoaku W.M., Chakravarthy U., Gale R., et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)*. 2015; 29 (6): 721–31.
10. Ueta T., Noda Y., Toyama T., et al. Systemic vascular safety of ranibizumab for age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2193–203.
11. Rudnicka A.R., Kapetanakis V.V., Jarrar Z., et al. Incidence of Late-Stage Age Related Macular Degeneration in American Whites: Systematic Review and Meta-analysis. *Am. J. Ophthalmol*. 2015; 160 (1): 85–93.
12. Nita M., Strzalka-Mrozik B., Grzybowski A., et al. Age-related macular degeneration and changes in the extracellular matrix. *Med. Sci. Monit*. 2014; 20: 1003–16.
13. Долгова И.Г., Рыбина И.М., Разгуляева Е.А. Влияние сосудистой терапии на результаты лечения ранибизумабом у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2014; 7 (3): 90–4.
14. Старчина Ю.А. Применение препарата Церетон в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2008; 4: 39.
15. Парфенов В.А. Сосудисто-когнитивные расстройства. Применение холина альфосцерата. *Нервные болезни*. 2013; 2: 3–8.
16. Пономарев Л.П. Клинические особенности применения церетона при дисциркуляторной энцефалопатии. *Нервные болезни*. 2013; 4: 25–7.
17. Шавловская О.А. Опыт применения препарата Церетон в клинической практике. *Российский медицинский журнал*. 2011; 9: 557.
18. Шамшинова А.М. Электроретинография в офтальмологии. Москва: Медика. 2009..

Optimizing the use of angiogenesis inhibitor in neovascular age-related macular degeneration

F.A. Bakhritdinova¹, A.F. Yusupov², Sh.A. Mukhanov²

¹Tashkent Medical Academy, Ministry of Healthcare of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

²Joint Venture “SIHAT KO’Z” LLC, Tashkent, Uzbekistan
bakhritdinova@mail.ru

*The purpose of the study was to estimate the effectiveness of using ranibizumab in combination with medotilin drug in the treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD). **Material and methods.** 50 patients (65 eyes) aged 41 to 88 (ave. 68.5 ± 0.98 years) with neovascular AMD were followed-up. All patients were assigned treatment consisting of three intravitreal ranibizumab injections with an interval of 1 month between injections. Of these, 25 patients (34 eyes) were additionally given 4 ml of medotilin intramuscularly once a day for 10 days. **Results.** Combined treatment with ranibizumab and medotilin showed a statistically significant improvement of functional parameters: visual acuity, light sensitivity and flicker ERG as compared to the control group. **Conclusion.** Medotilin, which has neuroprotective action, enhances the effect of angiogenesis inhibitors drugs in all forms of neovascular AMD and promotes statistically significant increase of the functional condition of the central retina area, which is confirmed by electroretinography data.*

Keywords: age-related macular degeneration, chronic neovascularization, ranibizumab, medotilin, electroretinography.

doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-1-9-14

Russian Ophthalmological Journal, 2017; 1: 9–14

References

1. Lim L.S., Mitchell P., Seddon J.M., Holz F.G., Wong T.Y. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012; 379: 1728–38.
2. Fayzrakhmanov R.R. Neuroprotection of retina in wet form of age-related macular degeneration. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011; 14: 379–82 (in Russian).
3. Jonasson F., Fisher D.E., Eiriksdottir G., et al. Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: the age, gene/environment susceptibility study. *Ophthalmology*. 2014; 121 (9): 1766–72.
4. Zhdankina A.A., Kon G.A., Plotnikov M.B., et al. Study of neuroretinoprotective activity of thiophan in involuntal chorioretinal degeneration of rat of OXYS line. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2013; 12 (3): 24–31 (in Russian).
5. Neroev V.V., Kiseleva T.N., Ryabina M.V., Karapetyan L.V., Ramazanova K.A. Evaluation of the effect of intravitreal ranibizumab injection on hemodynamics of the eye in patients with neovascular age related macular degeneration. *Oftal'mologiya*. 2013; 10 (2): 38–43 (in Russian).
6. Kiseleva T.N., Kravchuk E.A., Budzinskaya M.V. Vasoactive drugs in complex treatment of non-exudative form of age-related macular degeneration. *RMZh "Klinicheskaya oftal'mologiya"*. 2007; 3: 119 (in Russian).
7. Huang C., Xu Y., Li X., Wang W. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms and age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Mol Vis*. 2013; 19: 1211–21.
8. Kurihara T., Westenskow P.D., Friedlander M. Hypoxia-inducible factor (HIF)/vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in the retina. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 801: 275–81.
9. Amoaku W.M., Chakravarthy U., Gale R., et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)*. 2015; 29 (6): 721–31.
10. Ueta T., Noda Y., Toyama T., et al. Systemic vascular safety of ranibizumab for age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2193–203.
11. Rudnicka A.R., Kapetanakis V.V., Jarrar Z., et al. Incidence of late-stage age-related macular degeneration in American whites: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Ophthalmol*. 2015; 160 (1): 85–93.
12. Nita M., Strzalka-Mrozik B., Grzybowski A., et al. Age-related macular degeneration and changes in the extracellular matrix. *Med. Sci. Monit*. 2014; 20: 1003–16.
13. Dolgova I.G., Rybina I.M., Razgulyaeva E.A. The impact of vascular therapy on the results of Ranimizumab treatment of patients with neovascular form of age-related macular degeneration. *Russian ophthalmological journal*. 2014; 7 (3): 90–4 (in Russian).
14. Starchina Yu.A. Use of cereton in neurological care. *Journal of neurology and psychiatry*. 2008; 4: 39 (in Russian).
15. Parfenov V.A. Vascular-cognitive disorders. The use of choline alphoscerate. *Nervnye bolezni*. 2013; 2: 3–8 (in Russian).
16. Ponomarev L.P. Clinical peculiarities of the use of ceretonat discirculatory in encephalopathy. *Nervnye bolezni*. 2013; 4: 25–7 (in Russian).
17. Shavlovskaya O.A. Experience of the use of Cereton in clinical practice. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 9: 557 (in Russian).
18. Shamshinova A.M. Electroretinography in ophthalmology. Moscow: Meditsina. 2009 (in Russian).