https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-137-148

Лечение заболеваний макулы: резюме ключевых рандомизированных клинических исследований

Е.В. Бобыкин✉, О.В. Морозова, Н.С. Береснева

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, Свердловская область, Екатеринбург, 620028, Россия

Рандомизированные клинические исследования предоставили офтальмологам ценную информацию о естественном течении и стратегиях лечения распространенных заболеваний сетчатки с позиций медицины, основанной на доказательствах. В данном обзоре предпринята попытка систематизировать наиболее значимые из них. Выбраны 42 рандомизированных исследования, проведенных с 1979 по 2019 г. и посвященных лечению возрастной макулярной дегенерации (AREDS 1, AREDS 2, ANCHOR, MARINA, PrONTO, CATT, IVAN, VIEW 1, VIEW 2, EVEREST II, PLANET, SEVEN-UP, ALTAIR, HAWK, HARRIER), хориоидальной неоваскуляризации различной этиологии (миопической, поствоспалительной, на фоне ангиоидных полос и др. — RADIANCE, REPAIR, MYRROR, MINERVA), диабетических поражений глаз (диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека — ETDRS, протоколы B, I, S и T DRCR.net, RISE, RIDE, VIVID-DME, VISTA-DME, MEAD, FAME), а также окклюзий вен сетчатки (BVOS, CVOS, SCORE-CRVO, SCORE-BRVO, BRAVO, CRUISE, GALILEO, COPERNICUS, VIBRANT) и ретинопатии недоношенных (CRYO-ROP, ETROP, RAINBOW). Приводятся основные данные, обосновывающие с позиций доказательной медицины эффективность и безопасность применения таких методов лечения, как антивазопролиферативная и фотодинамическая терапия, лазерная коагуляция сетчатки, криотерапия, использование кортикостероидов и витаминно-минеральных комплексов. Их результаты сформировали парадигмы ведения заболеваний и оказали определяющее влияние на развитие современной ретинологии. Для большей наглядности представлена таблица, в которой обобщена краткая информация о каждом из рассмотренных рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: рандомизированные клинические исследования; возрастная макулярная дегенерация; макулярный отек; хориоидальная неоваскуляризация; окклюзии вен сетчатки; ретинопатия недоношенных

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Бобыкин Е.В., Морозова О.В., Береснева Н.С. Лечение заболеваний макулы: резюме ключевых рандомизированных клинических исследований. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 137-48. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-137-148

Treatment of macular diseases: an overview of key randomized clinical trials

Evgeny V. Bobykin✉, Olga V. Morozova, Nadezhda S. Beresneva

Ural State Medical University, 3, Repin St., Yekaterinburg, 620028, Russia
oculist.ev@gmail.com

Macular diseases are traditionally a serious issue in ophthalmology, which has great social impact due to widespread occurrence and significant vision loss, often irreversible. Over the past few decades, the possibilities for the diagnosis and treatment of pathologies of the retina and choroid have been significantly expanded. Randomized clinical trials provided ophthalmologists with valuable information on the natural course and treatment strategies of common retinal diseases from the viewpoint of evidence-based medicine. However, due to the large number of trials conducted, it is often difficult to make an adequate choice of data to be used in daily practice. In this review, we systematize the most valuable randomized clinical trials. To this end, we selected 42 randomized clinical studies conducted between 1979 and 2019 and focused

© Бобыкин Е.В., Морозова О.В., Береснева Н.С., 2021

on the treatment of age-related macular degeneration (AREDS 1, AREDS 2, ANCHOR, MARINA, PrONTO, CATT, IVAN, VIEW 1, VIEW 2, EVEREST II, PLANET, SEVEN-UP, ALTAIR, HAWK, HARRIER), choroidal neovascularization of multiple etiology (myopic, post-inflammatory, angioid-streak-related, etc. — RADIANCE, REPAIR, MYRROR, MINERVA), diabetic eye lesions (diabetic retinopathy and diabetic macular edema — ETDRS, DRCR.net Protocols B, I, S and T, RISE, RIDE, VIVID-DME, VISTA-DME, MEAD, FAME), retinal vein occlusions (BVOS, CVOS, SCORE-CRVO, SCORE-BRVO, BRAVO, CRUISE, GALILEO, COPERNICUS, VIBRANT), as well as retinopathy of prematurity (CRYO-ROP, ETROP, RAINBOW). The review summarizes the main results of these studies, which confirm the effectiveness and safety of such treatment methods as antiVEGF and photodynamic therapy, retinal laser photocoagulation, cryotherapy, corticosteroids and nutraceuticals from the viewpoint of evidence-based medicine. For greater clarity, we provide a table summarizing information on each of the randomized clinical trials considered.

Keywords: randomized clinical trials; age-related macular degeneration; macular edema; choroidal neovascularization; retinal vein occlusion; retinopathy of prematurity
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.
For citation: Bobykin E.V., Morozova O.V., Beresneva N.S. Treatment of macular diseases: an overview of key randomized clinical trials. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 137-48 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-137-148

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) предоставили офтальмологам ценную информацию о естественном течении и стратегиях лечения распространенных заболеваний сетчатки, таких как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), диабетические поражения (диабетическая ретинопатия — ДР, диабетический макулярный отек — ДМО), окклюзии вен сетчатки, а также хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ) различной этиологии (миопическая — мХНВ, поствоспалительная, на фоне ангиоидных полос и др.) и ретинопатия недоношенных (РН). Наиболее значимые испытания, определяющие формирование моделей лечения различных патологий, определяют как ключевые. Антиангиогенная (анти-VEGF, vascular endothelial growth factor — фактор роста эндотелия сосудов) терапия, внедренная в клиническую практику в 2006 г., в течение короткого времени стала основным методом лечения широкого спектра заболеваний макулы. Именно результаты РКИ послужили первым источником информации об эффективности и безопасности нового метода лечения, а в дальнейшем способствовали определению подходов к ее рациональному использованию. Кроме того, с помощью исследований определены возможности применения витаминно-минеральных комплексов, кортикостероидов, криотерапии, фотодинамической терапии (ФДТ) и различных режимов лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС). Однако из-за большого количества РКИ, проведенных за последние десятилетия, практикующим офтальмологам зачастую бывает сложно ориентироваться в тех данных, которыми следует руководствоваться в повседневной практике. В данном обзоре мы представили краткие результаты различных ключевых исследований, которые оказали влияние на формирование современной ретинологии.

Возрастная макулярная дегенерация

AREDS 1, AREDS 2. Age-Related Eye Disease Study (исследование заболеваний глаз, ассоциированных с возрастом) — многоцентровые РКИ, в которых рассматривалось влияние антиоксидантов и минералов на прогрессирование ВМД. В испытании AREDS 1 (3640 пациентов, средняя продолжительность наблюдения — 6,3 года) было установлено, что люди с промежуточной или развитой (географическая атрофия или макулярная ХНВ) стадией ВМД одного глаза при лечении комбинацией высоких доз витамина С (500 мг), витамина Е (400 МЕ), бета-каротина (15 мг) и цинка (80 мг) имели снижение риска прогрессирования ВМД на парном глазу приблизительно на 25 % [1]. Исследование AREDS 2 (4203 участника с медианой наблюдения 5 лет) показало, что добавление длинноцепочечных полиненасыщенных омега-3 докозагексаеновой и эйкозапентаеновой жирных кислот в оригинальную формулу AREDS не дает дополнительной пользы [2]. Установлено также, что сочетание каротиноидов: лютеина (10 мг) и зеаксантина (2 мг) — является безопасной и сопоставимой по эффективности альтернативой бета-каротину, применение которого связано с повышенным риском развития рака легких у курильщиков.

ANCHOR/MARINA. Anti-VEGF — antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization (CNV) in Age-related Macular Degeneration (AMD) (анти-VEGF — антитела для лечения преимущественно классической ХНВ при ВМД) / Minimally Classic/Occult Trial of the anti-VEGF — Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD (исследование лечения минимально классической/скрытой неоваскуляризации при ВМД с помощью анти-VEGF-антител ранибизумаб) — два контролируемых многоцентровых РКИ, в которых сравнивали эффективность ежемесячных интравитреальных инъекций анти-VEGF-препарата Ранибизумаб для лечения преимущественно классической ХНВ и минимально классической или оккультной (скрытой) ХНВ, вторичной по отношению к неоваскулярной ВМД. Пациентам в группах лечения ежемесячно вводили интравитреально ранибизумаб (0,3 или 0,5 мг), а группа контроля получала ФДТ вертепорфином (ANCHOR) или имитацию инъекций (MARINA). В исследовании ANCHOR через год лечения прирост максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) на 15 или более букв шкалы ETDRS продемонстрировали 40 % пациентов, получавших ранибизумаб, и лишь 5,6 % лиц из группы ФДТ [3]. Исследование MARINA показало, что почти 95 % пациентов в группе лечения ранибизумабом потеряли менее 15 букв за год по сравнению с 62,2 % в группе имитации инъекций. Пациенты, получавшие ранибизумаб, набирали в среднем 7 букв по сравнению с потерей почти 10 букв в контрольной группе [4]. Таким образом, ANCHOR и MARINA предоставили убедительные доказательства эффективности ранибизумаба для лечения различных типов ХНВ при ВМД.

PrONTO. Prospective Optical Coherence Tomography (OCT) Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with intraOcular Ranibizumab (проспективная визуализация с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) пациентов с неоваскулярной ВМД, получавших лечение интраокулярным ранибизумабом) — одно из первых испытаний нового режима анти-VEGF-терапии неоваскулярной ВМД, названного PRN (от лат. pro re nata — «сообразно возника-

ющим обстоятельствам») или as-needed («по потребности»). Это было проспективное одноцентровое исследование, в котором изучалась эффективность ежемесячных ИВИ ранибизумаба в течение первых 3 мес с последующими инъекциями по мере необходимости (в соответствии с данными ОКТ). В исследовании участвовали 40 пациентов с ХНВ на фоне неоваскулярной ВМД. В течение 2 лет проводилась ежемесячная клиническая оценка и ОКТ-визуализация. После первых 3 ИВИ потребность в возобновлении лечения ранибизумабом определяли на основании снижения остроты зрения и/или результатов ОКТ, свидетельствующих об активности ХНВ. Исследование показало, что через год 82,5 % пациентов сохранили исходное зрение, а 95 % потеряли менее 15 букв (сопоставимо с результатами MARINA и ANCHOR). Среднее количество ИВИ, сделанных за 12 и 24 мес, составило 5,6 и 9,9 соответственно [5]. Таким образом, исследование PrONTO продемонстрировало, что использование режима переменного дозирования под контролем ОКТ может способствовать достижению визуальных результатов, сравнимых с данными пациентов, получавших ранибизумаб ежемесячно в испытаниях ANCHOR и MARINA, при меньшем количестве ИВИ.

CATT, IVAN. Comparison of AMD Treatments Trials (сравнение исследований лечения ВМД), Inhibition of VEGF in Age-related CNV (ингибирование VEGF при возрастной ХНВ). Многоцентровые РКИ CATT (Северная Америка) и IVAN (Великобритания) оценивали эффективность и безопасность применения для лечения неоваскулярной ВМД бевацизумаба (препарат не зарегистрирован для применения в офтальмологии в РФ) и ранибизумаба [6, 7], а также сравнивали режим индивидуального дозирования (PRN) с ежемесячными инъекциями. Анализ одно- и двухлетних результатов лечения бевацизумабом показал сопоставимость с ранибизумабом по показателям динамики остроты зрения и безопасности. Фиксированное ежемесячное дозирование обоих препаратов сопровождалось несколько лучшими функциональными и анатомическими результатами, чем режим PRN. Результаты обоих исследований предоставили доказательства того, что бевацизумаб, используемый off-label (вне зарегистрированных показаний), — эффективная альтернатива ранибизумабу при лечении влажной ВМД в сроки до 2 лет. Исследователи IVAN пришли к выводу, что выбор стратегии анти-VEGF-терапии менее прост, чем считалось ранее.

VIEW 1 и *VIEW 2*. VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VEGF-ловушка: исследование эффективности и безопасности при влажной ВМД). VIEW 1 (Северная Америка) и VIEW 2 (остальной мир) — два параллельных, многоцентровых, рандомизированных, контролируемых клинических испытания, в которых сравнивались интравитреальный афлиберцепт (три схемы введения: 0,5 мг ежемесячно, 2 мг ежемесячно и 2 мг каждые 2 мес после 3 начальных ежемесячных доз) и ранибизумаб (0,5 мг в фиксированном ежемесячном режиме) для лечения неоваскулярной ВМД [8]. Исследования показали, что афлиберцепт не уступает ранибизумабу в поддержании остроты зрения в течение 2 лет, а применение препарата в режиме каждые 2 мес позволяет снизить бремя ежемесячных ИВИ и мониторинга. Эти результаты способствовали тому, что афлиберцепт был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA).

EVEREST II. Visual Outcome in Patients With Symptomatic Macular Polypoidal Choroidal Vasculopathy Treated With Either Ranibizumab as Monotherapy or Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy (визуальные исходы лечения пациентов с симптоматической макулярной полипоидной хориоидальной васкулопатией (ПХВ), получавших ранибизумаб в качестве монотерапии либо в сочетании с ФДТ вертепорфином), — многоцентровое РКИ, в котором приняли участие 322 азиатских участника с симптоматической макулярной ПХВ, подтвержденной с помощью ангиографии с индоцианином зеленым. Пациенты были рандомизированы 1:1 в группы комбинированной терапии (ранибизумаб и ФДТ) и монотерапии (ранибизумаб с имитацией ФДТ) [9]. Через 12 мес в группе комбинированной терапии зафиксировано большее улучшение остроты зрения (8,3 против 5,1 буквы ETDRS, $p = 0,01$), значительно чаще встречалась полная регрессия полипа (69,3 % против 34,7 %; $p < 0,001$) при существенно меньшем количестве инъекций (медиана 4,0 и 7,0 соответственно). Исследователи пришли к выводу о преимуществах комбинированного лечения ПХВ.

PLANET. Aflibercept in Polypoidal Choroidal Vasculopathy (афлиберцепт при ПХВ) — проспективное многоцентровое (62 центра из Австралии, Азии и Европы; 318 пациентов) РКИ, призванное оценить долгосрочную эффективность и безопасность монотерапии афлиберцептом по сравнению с сочетанием афлиберцепта и ФДТ у пациентов с ПХВ. Участники были рандомизированы 1:1 в группу монотерапии афлиберцептом (инъекции каждые 8 нед) и группу «спасения» (афлиберцепт каждые 4 нед плюс ФДТ или ее имитация). На 52-й неделе исследования монотерапия не уступала комбинированному лечению по динамике максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) (+10,7 против +10,8 буквы соответственно; $p = 0,55$) и толщины сетчатки, при этом лишь немногие участники нуждались в спасательной терапии (12,1 и 14,3 % соответственно). Улучшение было достигнуто более чем у 85 % участников из группы монотерапии афлиберцептом, при этом признаки просачивания красителя из полипоидных поражений отсутствовали у 81,7 % пациентов [10]. На 2-м году интервалы между инъекциями могли превышать 8 нед по усмотрению исследователей. Через 96 нед результаты групп были сопоставимы, при этом сохранялись функциональные и анатомические улучшения, достигнутые в первый год исследования. ФДТ в качестве терапии спасения потребовалась в 17 % случаев, но не давала прироста остроты зрения [11]. Таким образом, была подтверждена эффективность применения афлиберцепта в качестве монотерапии ПХВ, а потенциальной выгоды от добавления ФДТ не было выявлено.

SEVEN-UP. Seven-Year Observational Update of Macular Degeneration Patients Post-MARINA/ANCHOR and HORIZON Trials (семилетнее обновленное наблюдение за пациентами с дегенерацией желтого пятна из испытаний MARINA/ANCHOR и HORIZON). Оценивались отдаленные визуальные результаты у пациентов, которые ранее принимали участие в исследованиях ANCHOR, MARINA и HORIZON (открытое расширенное исследование ранибизумаба для лечения ХНВ на фоне ВМД) [12]. В расширенное исследование HORIZON были включены пациенты, завершившие испытания ANCHOR и MARINA. Авторы исследования сообщили, что спустя в среднем 7,3 года после первоначального включения в ANCHOR или MARINA только у 37 % пациентов МКОЗ была ≥ 20/70 по Снеллену (примерно ≥ 0,3 в десятичной системе). При этом такая же доля — 37 % имела МКОЗ ≤ 20/200 (≤ 0,1). Неудовлетворительные результаты исследователи связали с недостаточным лечением, развитием фиброза или атрофии.

ALTAIR. Japanese Treat and Extend Study of Aflibercept in Neovascular AMD (японское исследование афлиберцепта в режиме «лечить и увеличивать интервал» для лечения

неоваскулярной ВМД) — многоцентровое открытое РКИ (247 пациентов с ВМД из Японии, ранее не получавших терапию) безопасности и эффективности применения афлиберцепта по схеме «лечить и увеличивать интервал» (treat-and-extend, T & E) с изменением интервала между инъекциями на 2 или 4 нед [13]. Все пациенты получали по 3 последовательные ежемесячные ИВИ афлиберцепта (2,0 мг), а затем одну инъекцию через 2 мес. На 16-й неделе пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на две группы для получения препарата в режиме T & E с возможностью изменения интервала на 2 и 4 нед на основании критериев оценки остроты зрения и/или анатомических показателей (максимальный интервал между ИВИ составлял 16 нед). Через 52 нед среднее количество ИВИ составило 7,2 и 6,9, а средний интервал между последними процедурами был 10,7 и 11,8 нед для 2- и 4-недельных групп соответственно. Среднее изменение МКОЗ составило +9,0 и +8,4 буквы ETDRS (неделя 52-я), +7,6 и +6,1 буквы (неделя 96-я). Интервал между ИВИ ≥ 12 нед был достигнут в 42,3 и 49,6 % на 52-й неделе и в 56,9 и 60,2 % к 96-й неделе исследования. За 96 нед среднее количество ИВИ составило 10,4 в обеих группах. Таким образом, применение афлиберцепта в режиме T & E показало сопоставимые результаты с данными исследований VIEW 1 и VIEW 2. Разницы между схемами с изменением интервала на 2 и 4 нед не было выявлено.

HAWK и *HARRIER*. Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept — Study 1 & 2 (эффективность и безопасность RTH258/бролуцизумаба по сравнению с афлиберцептом — исследования 1 и 2) — два аналогично спроектированных многоцентровых РКИ, сравнивавших бролуцизумаб с афлиберцептом для лечения влажной ВМД [14]. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие интравитреально бролуцизумаб (3,0 мг в HAWK; 6,0 мг в обоих исследованиях) или афлиберцепт (2,0 мг). После 3 нагрузочных ежемесячных инъекций бролуцизумаб применяли с интервалом в 12 нед (с возможностью корректировки до 8 нед при активности заболевания); афлиберцепт использовали с интервалом в 8 нед. Через 48 нед препараты показали сходные результаты по динамике зрительных функций и безопасности, при этом более 50 % пациентов, получавших бролуцизумаб 6,0 мг (56 % в HAWK и 51 % в HARRIER), сохраняли интервал дозирования в 12 нед. Общая безопасность препаратов была сопоставима, а анатомические результаты (уменьшение толщины сетчатки, удельный вес пациентов с персистирующей субретинальной/интраретинальной жидкостью) были предпочтительнее у бролуцизумаба. Достигнутые результаты в целом сохранялись и через 96 нед наблюдения [15]. На основании полученных данных бролуцизумаб получил одобрение FDA для лечения ВМД в 2019 г., в 2020 г. препарат начал применяться в Европе и был зарегистрирован в РФ.

Миопическая хориоидальная неоваскуляризация

RADIANCE. Randomized controlled study of ranibizumab in patients with CNV secondary to pathologic myopia (рандомизированное контролируемое исследование применения ранибизумаба у пациентов с ХНВ, вызванной патологической миопией) — многоцентровое исследование, в котором сравнивалась эффективность и безопасность интравитреального применения ранибизумаба 0,5 мг с ФДТ с вертепорфином у пациентов с мХНВ. Рандомизация предполагала 2 группы ранибизумаба, в которых показания к повторным ИВИ в режиме PRN определялись на основании стабилизации МКОЗ или оценки активности заболевания. Обе группы ранибизумаба превзошли ФДТ по динамике МКОЗ к 3-му месяцу (+10,5 и +10,6 буквы ETDRS по сравнению с +2,2 буквы). Улучшение зрения сохранялось к 12 мес при обоих режимах применения ранибизумаба (+13,8 и +14,4 буквы), при этом среднее количество инъекций было несколько меньше в группе, где решение о возобновлении лечения принималось на основании активности заболевания (наличие интра- или субретинальной жидкости или просачивание флуоресцеина) — 3,6 против 4,5. Таким образом, в RADIANCE доказана высокая эффективность и безопасность применения ранибизумаба при мХНВ, что стало основанием для одобрения данного показания FDA [16]. МКОЗ, достигнутая к концу исследования, сохранялась в течение 36 мес последующего наблюдения, при этом 83 % пациентов не нуждались в дальнейшем лечении, в 10 % случаев выявлялись рецидивы активности мХНВ, и 12 % испытуемых испытывали несерьезные побочные эффекты со стороны глаз [17].

REPAIR. Ranibizumab for the Treatment of Choroidal Neovascularisation Secondary to Pathological Myopia: an Individualized Regimen (ранибизумаб для лечения хориоидальной неоваскуляризации, вызванной патологической миопией: индивидуальный режим) — проспективное многоцентровое исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности применения ранибизумаба (0,5 мг) в течение 12 мес в когорте ранее не получавших лечение пациентов с мХНВ. Среднее изменение МКОЗ, составившее 13,8 буквы, достигалось при среднем количестве ИВИ, равном 3,6. При этом 21,5 % пациентов потребовалась всего одна инъекция с сохранением достигнутого результата в течение 12 мес. Одна дополнительная ИВИ была выполнена в 18,5 % случаев, 2 — в 16,9 %, 3 — в 15,4 %; медиана времени до возобновления лечения составила 2 мес (95%-ный доверительный интервал, 1,25–3,42) [18].

MYRROR. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic CNV (ИВИ афлиберцепта в лечении пациентов с мХНВ) — многоцентровое РКИ, оценивавшее безопасность и эффективность афлиберцепта у ранее не леченных пациентов с мХНВ [19]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 3:1 в группу, получавшую 2 мг афлиберцепта интравитреально (однократно в начале исследования с дополнительными инъекциями в случае сохранения заболевания или рецидива до 24-й недели), и группу имитации инъекций (начиная с 24-й недели пациенты, получавшие имитации инъекций, могли получать лечение афлиберцептом). На 24-й неделе пациенты в группах интравитреального афлиберцепта и имитации лечения имели динамику +12,1 и -2,0 буквы ETDRS соответственно ($p < 0,0001$). К 48-й неделе динамика составила +13,5 и +3,9 буквы. Пациенты в группе интравитреального афлиберцепта получали 2 инъекции (медиана) в первом квартале исследования (неделя 0–8) и 0 инъекций со второго по четвертый квартал (для сравнения в группе «имитация / интравитреальный афлиберцепт» медиана в третьем и четвертом кварталах составила 2 и 1 инъекцию). По результатам исследования афлиберцепт зарекомендовал себя как эффективный препарат для лечения мХНВ при ограниченном количестве инъекций в первые 8 нед лечения.

Хориоидальная неоваскуляризация, вызванная менее распространенными причинами

MINERVA. Assess the Efficacy/Safety of Intravitreal Ranibizumab in Patients With Vision Loss Due to CNV (оценка эффективности и безопасности интравитреального применения ранибизумаба у пациентов с потерей зрения вследствие ХНВ) — РКИ, в которое были включены 119 пациентов с пятью предварительно определенными этиологиями ХНВ (ангиоидные полосы, поствоспалительная, центральная серозная хориоретинопатия, идиопатическая и вследствие других заболеваний), получавших лечение ранибизумабом

0,5 мг в режиме PRN; группа контроля (n = 59) получала имитацию лечения в начале исследования и при необходимости — через месяц, а со 2-го месяца — ранибизумаб [20]. Через 2 мес ранибизумаб продемонстрировал существенно лучшую динамику МКОЗ: +9,5 буквы ETDRS против -0,4 буквы в группе имитации лечения. Через 12 мес средняя динамика составила +11,0 буквы (ранибизумаб) и +9,3 буквы (имитация, затем ранибизумаб); во всех 5 подгруппах отмечено улучшение МКОЗ от +5,0 до +14,6 буквы. Среднее количество инъекций за 12 мес составило 5,8 (группа ранибизумаба). Исследователи пришли к выводу, что ранибизумаб эффективен в лечении ХНВ различной этиологии при благоприятном профиле безопасности.

Диабетическая ретинопатия и диабетический макулярный отек

ETDRS. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (исследование раннего лечения ДР) — многоцентровое РКИ, ориентированное на изучение эффективности лазерного лечения ДР. Более 3700 пациентов находились под наблюдением не менее 4 лет. ETDRS имеет ключевое значение, поскольку оно убедительно продемонстрировало снижение риска потери зрения при использовании ЛКС для лечения состояния, которое авторы определили как «клинически значимый макулярный отек». Схема лечения ETDRS состояла из сочетания фокальной обработки аргоновым лазером микроаневризм с экстравазальным выходом красителя и коагуляции по типу «решетки» областей диффузного просачивания и капиллярной неперфузии [21]. Исследование также показало, что терапия аспирином не способствует замедлению прогрессирования ДР, но препарат можно безопасно применять для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диабетическим поражением глаз [22].

DRCR.net. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (сеть клинических исследований диабетической ретинопатии) — это исследовательский консорциум, созданный в 2002 г. для содействия многоцентровым клиническим исследованиям ДР, ДМО и связанных с ними состояний. На основании данных более чем 8500 пациентов, занесенных в различные протоколы, проведены ценные испытания, посвященные ОКТ-мониторингу, применению анти-VEGF-терапии и лечению осложнений.

Protocol B: A Randomized Trial Comparing Intravitreal Triamcinolone Acetonide and Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema (DME) (протокол B: рандомизированное исследование, сравнивающее ИВИ триамцинолона ацетонида и лазерную фотокоагуляцию при ДМО). В данном РКИ приняли участие 693 пациента (840 глаз) с ДМО, рандомизированных в группы, получавшие фокальную / по типу «решетки» ЛКС (330 глаз) и ИВИ триамцинолона (1 мг — 256 глаз; 4 мг — 254 глаза; препарат не зарегистрирован для внутриглазного введения в РФ). Через 4 мес средняя МКОЗ была выше в группе, получавшей 4 мг триамцинолона, к концу первого года значимых различий между группами не было, а через 2 года средняя МКОЗ в лазерной группе была лучше, чем в группах, получавших 1 и 4 мг триамцинолона (p = 0,02 и p = 0,002 соответственно). Повышение внутриглазного давления (ВГД) на 10 мм рт. ст. и более от исходного уровня выявлено в 4, 16 и 33 % глаз, а операция по удалению катаракты выполнена в 13, 23 и 51 % случаях в 3 лечебных группах соответственно. Исследователи оценили фокальную / по типу «решетки» ЛКС как наиболее эффективный и безопасный способ лечения ДМО, являвшийся эталонным для того времени [23].

Protocol I: Intravitreal Ranibizumab or Triamcinolone Acetonide in Combination With Laser Photocoagulation for DME (протокол I: ИВИ ранибизумаба или триамцинолона ацетонида в сочетании с лазерной фотокоагуляцией для лечения ДМО). В данном исследовании наибольший интерес представляют 5-летние результаты применения ранибизумаба (по 0,5 мг каждые 4 нед до разрешения отека с возобновлением при рецидивах) в сочетании с немедленной или отсроченной (в течение ≥ 24 нед) ЛКС для лечения ДМО. Средний прирост МКОЗ за 5 лет составил +7,2 и +9,8 буквы ETDRS в группах немедленного и отложенного лазера (p = 0,09), а улучшение ≥ 15 букв зафиксировано у 27 и 38 % участников при среднем числе ИВИ 13 против 17 соответственно. При этом 56 % участников в группе с отсрочкой не получили ЛКС вовсе. Исследователи пришли к выводу, что добавление фокальной / по типу «решетки» ЛКС в отдаленные сроки терапии ДМО ранибизумабом является предпочтительным, но такая схема может потребовать большего количества ИВИ [24].

Protocol T: Comparative Effectiveness Study of Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for DME (протокол T: сравнительное исследование эффективности интравитреального применения афлиберцепта, бевацизумаба и ранибизумаба для лечения ДМО) — прямое сравнительное исследование показавшее, что анти-VEGF-терапия с использованием афлиберцепта (2,0 мг), бевацизумаба (1,25 мг) или ранибизумаба (0,3 мг) является эффективным методом лечения ДМО с вовлечением центра макулы. Протокол исследования предполагал выполнение ИВИ в гибком режиме с возможностью использования ЛКС через 6 мес от начала исследования при персистировании отека. Для пациентов с исходной остротой зрения ≥ 20/40 (≥ 0,5) по Снеллену все 3 препарата показали сопоставимую эффективность через 1 и 2 года. У пациентов с исходным уровнем МКОЗ ≤ 20/50 (≤ 0,4) афлиберцепт статистически достоверно превзошел по эффективности как ранибизумаб, так и бевацизумаб через год наблюдения. К концу второго года афлиберцепт и ранибизумаб продемонстрировали статистически сходную эффективность, при этом оба превосходили бевацизумаб. Медиана числа ИВИ составила 15, 16 и 15 в течение 2 лет в группах афлиберцепта, бевацизумаба и ранибизумаба соответственно (p = 0,08). Таким образом, все 3 препарата показали улучшение МКОЗ за 2 года, а также снижение потребности в инъекциях, контрольных визитах и лазерном лечении на втором году лечения [25].

Protocol S: Prompt Panretinal Photocoagulation Versus Ranibizumab+Deferred Panretinal Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy (протокол S: немедленная панретинальная ЛКС против ранибизумаба в сочетании с отложенной панретинальной ЛКС для лечения пролиферативной ДР) — РКИ, в котором пациенты с пролиферативной ДР были случайным образом распределены для получения панретинальной ЛКС (выполнялась за 1–3 сеанса, n = 203 глаза) или ранибизумаба (0,5 мг ежемесячно в течение 12 нед, затем в соответствии с протоколом, оценивавшим динамику течения ДР, n = 191 глаз). Через 2 года лечения пациенты в группе ранибизумаба имели большую прибавку МКОЗ (+2,8 против +0,2 буквы ETDRS, p < 0,001), реже нуждались в витрэктомии (4 % против 15 %, p < 0,001) и имели более низкую частоту развития ДМО (9 % против 28 %, p < 0,001) [26]. Ранибизумаб был признан как альтернативный вариант лечения пролиферативной ДР, по крайней мере при продолжительности лечения до 2 лет.

RISE/RIDE. A Study of Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema With Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus (исследование инъекций ранибизумаба у пациентов, имеющих клинически

значимый отек с вовлечением центра макулы на фоне сахарного диабета) — два идентичных многоцентровых РКИ, в которых оценивали эффективность ежемесячных ИВИ ранибизумаба для лечения ДМО. Все пациенты были рандомизированы 1:1:1 в группы, получавшие ранибизумаб по 0,3 или 0,5 мг или имитацию лечения; ЛКС была доступна по заданным протоколом критериям. Через 2 года пациенты в исследуемых группах обоих исследований значительно чаще имели увеличение МКОЗ ≥ 15 букв ETDRS по сравнению с контролем: в RISE — 44,8 и 39,2 % против 18,1 %, в RIDE — 33,6, 45,7 и 12,3 % (для групп 0,3 мг ранибизумаба, 0,5 мг ранибизумаба и имитации лечения соответственно). Субанализ показал, что ранибизумаб одинаково эффективен независимо от исходного уровня гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}). Отмечено также, что пациенты, получавшие ранибизумаб, имели меньший риск прогрессирования ДР и значительно реже нуждались в ЛКС [27]. Более поздний анализ двух исследований показал, что ранибизумаб замедлял прогрессирование периферической неперфузии сетчатки у этих пациентов с ДМО. Результаты RISE и RIDE способствовали тому, что ранибизумаб получил одобрение FDA для лечения ДМО.

VIVID-DME / VISTA-DME. Intravitreal Aflibercept Injection in Vision Impairment Due to DME (ИВИ афлиберцепта при снижении зрения, обусловленном ДМО); Study of Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with DME (исследование ИВИ афлиберцепта у пациентов с ДМО) — два идентичных многоцентровых РКИ, в которых сравнивали эффективность различных режимов дозирования афлиберцепта с ЛКС при лечении ДМО с вовлечением центра макулы. В группе афлиберцепта участники изначально получали ежемесячные инъекции в течение 5 мес, а затем инъекции каждый месяц или каждые 2 мес. Через 52 нед участники, получавшие афлиберцепт, имели значительно лучшие визуальные результаты (+12,5 и +10,7 против +0,2 буквы ETDRS ($p < 0,0001$) в VISTA; +10,5 и +10,7 против +1,2 буквы ($p < 0,0001$) в VIVID для групп афлиберцепта с интервалом в 4 и 8 нед и ЛКС соответственно) и динамику центральной толщины сетчатки по данным ОКТ (-185,9 и -183,1 против -73,3 мкм ($p < 0,0001$) в VISTA; -195,0 и -192,4 против -66,2 мкм ($p < 0,0001$) в VIVID соответственно) [28]. FDA одобрило для лечения ДМО только график дозировки афлиберцепта каждые 2 мес (после 5 последовательных загрузочных), поскольку ежемесячный режим не показал никаких дополнительных преимуществ.

MEAD. A Study of the Safety and Efficacy of a New Treatment for DME (исследование безопасности и эффективности нового лечения ДМО) — многоцентровое РКИ, в котором оценивались безопасность и эффективность интравитреального имплантата, содержащего 0,7 или 0,35 мг дексаметазона, по сравнению с имитацией инъекций для лечения ДМО. За 3 года было выполнено в среднем 4,1, 4,4 и 3,3 имплантации, удельный вес пациентов с приростом МКОЗ ≥ 15 букв ETDRS составил 22,2, 18,4 и 12,0 % ($p \leq 0,018$), а средняя динамика центральной толщины сетчатки составила -111,6, -107,9 и -41,9 мкм ($p < 0,001$) в группах дексаметазона 0,7 мг, дексаметазона 0,35 мг и имитации лечения соответственно. Приблизительно у одной трети пациентов в каждой группе лечения имплантатами дексаметазона зафиксировано клинически значимое увеличение ВГД, потребовавшее лечения, а частота развития/прогрессирования катаракты в факичных глазах составляла 67,9, 64,1 и 20,4 % в группах дексаметазона 0,7 мг, дексаметазона 0,35 мг и имитации лечения соответственно [29]. В результате FDA одобрило имплантат дексаметазона 0,7 мг для лечения ДМО, предпочтительно у пациентов с артифакией или предстоящей хирургией катаракты.

FAME. Fluocinolone Acetonide in DME (флюоцинолона ацетонид при ДМО) — РКИ, оценивавшее эффективность и безопасность интравитреальных имплантатов флюоцинолона ацетонида (препарат не зарегистрирован для применения в офтальмологии в РФ) пролонгированного действия у пациентов с персистирующим ДМО, ранее получавших ЛКС макулы. Субъекты были рандомизированы в соотношении 1:2:2 в группы имитации лечения (n = 185), имплантатов с низкой высвобождаемой дозой (0,2 мкг/день, n = 375) и высокой дозой (0,5 мкг/день, n = 393) флюоцинолона. Доля пациентов с улучшением ≥ 15 букв ETDRS к 24-му месяцу составила 28,7 и 28,6 % в группах с низкими и высокими дозами флюоцинолона против 16,2 % в группе имитации лечения ($p = 0,002$). Пациенты, которым потребовалась хирургия катаракты, чаще встречались в группах флюоцинолона, а динамика их остроты зрения была сходна с таковой у лиц, имевших артифакию в начале исследования. Глаукома, потребовавшая хирургического вмешательства, развилась в 3,7, 7,6 и 0,5 % в группах с низкой и высокой дозой флюоцинолона и имитацией лечения соответственно [30]. Таким образом, имплантаты флюоцинолона ацетонида значительно улучшали МКОЗ у пациентов с ДМО в течение 2 лет, а соотношение «риск — польза» было предпочтительнее у имплантатов с низкой дозой препарата.

Окклюзии ретинальных вен

BVOS. Branch Vein Occlusion Study (исследование окклюзий венозных ветвей) — многоцентровое РКИ, изучавшее эффективность аргонлазерной фотокоагуляции по типу «решетки» для неишемического отека макулы, вызванного окклюзией ветви центральной вены сетчатки (ЦВС), со снижением МКОЗ (≤ 0,5). Пациенты, которым была выполнена ЛКС, имели существенное преимущество перед группой контроля, не получавшей лечения, выразившееся в том, что при среднем времени наблюдения 3,1 года значительно чаще имели прирост МКОЗ ≥ 0,2, сохранявшийся на 2 последовательных посещениях ($p = 0,00049$) [31]. Таким образом, в BVOS доказана эффективность ЛКС по типу «решетки» в лечении неишемического макулярного отека, вызванного окклюзией ретинальных венозных ветвей (МООРВВ).

CVOS. Central Vein Occlusion Study (исследование окклюзий ЦВС) — многоцентровое РКИ, изучавшее эффективность аргонлазерной коагуляции сетчатки по типу «решетки» для лечения неишемического макулярного отека, вызванного окклюзией ЦВС (МООЦВС), с исходной МКОЗ ≤ 0,5. Наблюдение в течение 3 лет показало, что ЛКС явно уменьшала ангиографические признаки макулярного отека, однако не способствовала приросту зрительных функций по сравнению с группой контроля, не получавшей лечения. Таким образом, CVOS не выявило преимуществ применения лазерной фотокоагуляции при МООЦВС [32].

SCORE-CRVO, SCORE-BRVO. Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (стандартное лечение против кортикостероидов при окклюзиях вен сетчатки) — два многоцентровых РКИ, предназначенных для сравнения безопасности и эффективности ИВИ триамцинолона (препарат не зарегистрирован для применения в офтальмологии в РФ) со стандартом лечения у пациентов с МООРВВ (SCORE-BRVO) или МООЦВС (SCORE-CRVO). Испытуемые в обоих исследованиях были распределены в одну из 3 групп: 2 группы получали триамцинолон в дозе 1 или 4 мг, а 3-я — стандартную клиническую помощь (клиническое наблюдение при МООЦВС и ЛКС по типу «решетки» при МООРВВ).

В исследовании SCORE-CRVO 27 % участников в группе, которая получала 1 мг триамцинолона, и 26% участников, получавших 4 мг триамцинолона, через 12 мес прибавили ≥ 15 букв ETDRS по сравнению с 7 % в группе наблюдения. Эти результаты важны, поскольку ИВИ триамцинолона стала первым способом лечения с доказанным долгосрочным эффектом для пациентов с потерей зрения из-за МООЦВС [33]. В исследовании SCORE-BRVO через год наблюдения 29 % участников в группе лазерного лечения, 26 % в группе 1 мг триамцинолона и 27 % в группе 4 мг триамцинолона имели прибавку МКОЗ ≥ 15 букв. Исследование показало, что ЛКС по типу «решетки» и ИВИ триамцинолона имели сходную эффективность, но при этом лазер остается методом выбора при МООРВВ из-за высокого уровня осложнений (катаракта, повышение ВГД), развивающихся после ИВИ кортикостероидов [34].

BRAVO и *CRUISE*. A Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab Injection in Patients With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion (исследование эффективности и безопасности инъекций ранибизумаба у пациентов с МООРВВ), A Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab Injection in Patients With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion (исследование эффективности и безопасности инъекций ранибизумаба у пациентов с МООЦВС) — два РКИ III фазы, направленные на изучение эффективности и безопасности инъекций ранибизумаба для лечения макулярного отека, вызванного окклюзиями ретинальных вен. В BRAVO участники были рандомизированы 1:1:1 для получения 6 ежемесячных ИВИ 0,3 или 0,5 мг ранибизумаба или ложных инъекций с последующими инъекциями ранибизумаба в режиме PRN. Среднее изменение МКОЗ за 12 мес наблюдения составило +16,4 и +18,3 буквы ETDRS в группах по 0,3 и 0,5 мг ранибизумаба против +12,1 буквы в группе имитации инъекций / 0,5 мг ($p < 0,01$). Более половины пациентов в обеих группах ранибизумаба имели прирост ≥ 15 букв ETDRS. Во втором полугодии лечение ранибизумабом в режиме PRN позволило сохранить результаты, достигнутые 6 ежемесячными инъекциями ранибизумаба. Лечение характеризовалось благоприятным профилем глазной и системной безопасности [35]. Дизайн CRUISE предполагал рандомизацию пациентов 1:1:1 для ежемесячных ИВИ 0,3 или 0,5 мг ранибизумаба или ложных инъекций в течение 6 мес. Среднее изменение МКОЗ через 6 мес составило +12,7, +14,9 и +0,8 ($p < 0,0001$), а удельный вес пациентов, прибавивших ≥ 15 букв, составил 46,2, 47,7 и 16,9 % ($p < 0,0001$) в группах 0,3 и 0,5 мг ранибизумаба и имитации лечения соответственно [36]. Оба испытания показали, что пациенты, получавшие ранибизумаб, имели статистически значимое улучшение остроты зрения и уменьшение толщины сетчатки по сравнению с пациентами в группе имитации лечения.

GALILEO и *COPERNICUS*. VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Central Retinal Vein Occlusion (VEGF-ловушка: исследование эффективности и безопасности при окклюзии ЦВС) — два сходных многоцентровых РКИ, в которых оценивали эффективность и безопасность ИВИ афлиберцепта для лечения МООЦВС. Участники были рандомизированы для получения ИВИ афлиберцепта (2,0 мг) или ложных инъекций ежемесячно в течение 6 мес с последующим переходом на режим PRN. В GALILEO на 52-й неделе доля пациентов с прибавкой ≥ 15 букв ETDRS составила 60,2 и 32,4 % ($p = 0,0004$) в группах афлиберцепта и имитации лечения соответственно. В группе афлиберцепта наблюдалась значительно лучшая динамика МКОЗ (+16,9 буквы против +3,8) и центральной толщины сетчатки (-423,5 мкм против -219,3 мкм). Пациенты получили в среднем 2,5 инъекции афлиберцепта в режиме PRN за второе полугодие [37]. Отличия COPERNICUS заключались в большей продолжительности наблюдения (до 100 нед), а также в том, что пациенты в группе имитации лечения после 24 нед также получали афлиберцепт в режиме PRN. Доля пациентов, набравших ≥ 15 букв, составила 56,1 % против 12,3 % ($p < 0,001$) через 24 нед, 55,3 % против 30,1 % ($p < 0,001$) через 52 нед и 49,1 % против 23,3 % ($p < 0,001$) через 100 нед в группах афлиберцепта и сравнения соответственно. Среднее изменение центральной толщины сетчатки составило -457,2 мкм против -144,8 мкм ($p < 0,001$) на 24-й неделе, -413,0 мкм против -381,8 мкм на 52-й неделе ($p = 0,546$) и -390,0 против -343,3 мкм на 100-й неделе ($p = 0,366$) в группах афлиберцепта и сравнения соответственно. Среднее количество (± стандартное отклонение) ИВИ в режиме PRN в группах афлиберцепта и сравнения составляло 2,7 ± 1,7 против 3,9 ± 2,0 в течение недель 24–52 и 3,3 ± 2,1 против 2,9 ± 2,0 за недели 52–100 соответственно [38]. Результаты обоих исследований способствовали тому, что FDA одобрила применение афлиберцепта для лечения МООЦВС.

VIBRANT. Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Branch Retinal Vein Occlusion (оценка клинической эффективности и безопасности ИВИ афлиберцепта у пациентов с окклюзией ветвей ЦВС) — многоцентровое РКИ, в котором сравнивали эффективность ИВИ афлиберцепта (2,0 мг) и ЛКС по типу «решетки» для лечения МООРВВ в течение 52 нед. В группе афлиберцепта пациенты получали ежемесячные ИВИ в течение 24 нед, а затем ИВИ каждые 8 нед до 48-й недели исследования (допускалась ЛКС на 36-й неделе в качестве «терапии спасения»). Результаты сравнивали с группой «лазер/афлиберцепт», в которой всем пациентам изначально была выполнена ЛКС по типу «решетки», а затем по показаниям могла быть выполнена дополнительная ЛКС (в сроки от 12-й до 20-й недели исследования) или ИВИ афлиберцепта каждые 8 нед с 24-й недели после 3 месячных доз. Удельный вес глаз с приростом МКОЗ ≥ 15 букв ETDRS составил 52,7 % против 26,7 % ($p = 0,0003$) на 24-й неделе и 57,1 % против 41,1 % ($p = 0,0296$) на 52-й неделе, динамика средней МКОЗ была +17,0 буквы против +6,9 ($p < 0,0001$) на неделе 24 и +17,1 против +12,2 ($p = 0,0035$) на неделе 52, а динамика центральной толщины сетчатки составила -280,5 мкм против -128,0 мкм ($p < 0,0001$) на 24-й неделе и -283,9 мкм против -249,3 мкм ($p = 0,0218$) на 52-й неделе в группах афлиберцепта и «лазер/афлиберцепт» соответственно. В группе афлиберцепта 10,6 % глаз получили ЛКС на 36-й неделе, а в «лазерной» группе ИВИ афлиберцепта после 24-й недели выполнялись в 80,7 % случаев. Профиль безопасности обеих групп был сопоставим [39]. Результаты VIBRANT показали превосходство афлиберцепта над ЛКС по типу «решетки» в лечении МООРВВ и привели к тому, что препарат получил одобрение FDA для этого показания.

Ретинопатия недоношенных

CRYO-ROP. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity study (исследование криотерапии РН) — многоцентровое исследование, в котором рандомизированная когорта изначально состояла из 291 недоношенного ребенка с массой тела при рождении менее 1251 г, у которых развился определенный порог тяжести РН (стадия III заболевания с признаками «плюс»-болезни в зоне I или II при наличии экстраретинальной пролиферации в 5 смежных или 8 суммарных часовых меридианах) в одном или обоих глазах. Периферическая транссклеральная криокоагуляция сетчатки способствовала снижению удельного веса неблагоприятных исходов при-

Таблица. Краткие результаты ключевых рандомизированных клинических исследований
Table. Summaries from Randomized Clinical Trials

Заболевание Disease	Исследование Trial	Годы проведения# Years of conducting#	Количество участников# Number of participants#	Основной итог Results
«Сухая» ВМД “Dry” AMD	AREDS 1	1990–2006	4757	Мультивитаминная формула (витамины С и Е, бета-каротин и цинк) снижает риск прогрессирования ВМД до поздней стадии [1] Supplementation with Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration reduced the risk of progression to advanced AMD [1]
	AREDS 2	2006–2012	4203	Преимущества добавления омега-3 полиненасыщенных жирных кислот не доказаны; лютеин и зеаксантин являются эффективной заменой бета-каротина [2] Omega-3 of no benefit; Lutein + Zeaxanthin could be an appropriate Beta Carotene substitute in the AREDS formulation [2]
«Влажная» ВМД “Wet” AMD	ANCHOR, MARINA	2003–2006 2003–2005	426 720	Интравитреальное применение ранибизумаба в фиксированном ежемесячном режиме — эффективный способ лечения различных типов ХНВ при ВМД [3, 4] Ranibizumab fixed monthly intravitreal injections has proved effectiveness in treatment of wet AMD [3, 4]
	PrONTO	2005–2007	40	Ранибизумаб в режиме PRN может быть так же эффективен, как и при ежемесячном дозировании [5] Ranibizumab intravitreal injections in PRN regimen resulted in visual acuity outcomes comparable with the outcomes from the phase III clinical studies [5]
	CATT, IVAN	2008–2010 2007–2012##	1208 600##	Бевацизумаб* при интравитреальном применении сопоставим по эффективности с ранибизумабом (при одинаковых режимах введения) [6, 7] Bevacizumab* and ranibizumab had equivalent effects on visual acuity when administered according to the same schedule [6, 7]
	VIEW 1, VIEW 2	2007–2011 2008–2011	1217 1240	Интравитреальный афлиберцепт сопоставим по эффективности с ранибизумабом (в том числе при меньшем количестве инъекций) [8] Aflibercept was equally effective as ranibizumab with fewer number of injections [8]
	EVEREST II	2013–2017	321	Сочетание ранибизумаба и ФДТ вертепорфином предпочтительно перед монотерапией ранибизумабом в лечении полипоидной васкулопатии [9] Combination therapy of ranibizumab plus vPDT was superior to ranibizumab monotherapy while requiring fewer injections and should be considered for eyes with PCV [9]
	PLANET	2014–2017	333	Монотерапия афлиберцептом не уступает по эффективности комбинации препарата с ФДТ вертепорфином в лечении полипоидной васкулопатии [10, 11] Intravitreal aflibercept injections as monotherapy demostrares benefits in patients with PCV comparable with combination group (aflibercept + vPDT) [10, 11]
	SEVEN-UP	2010–2013	65	Отдаленные результаты применения ранибизумаба неоднозначны: у одной трети пациентов были хорошие визуальные результаты, тогда как у другой трети — плохие [12] Divergent long-term outcomes of ranibizumab therapy: one third of patients demonstrated good visual outcomes, whereas another third had poor outcomes [12]
	ALTAIR	2014–2017	288	Афлиберцепт одинаково эффективен в режиме T & E с изменением интервала на 2 и 4 нед [13] Intravitreal aflibersept injections using T&E regimen for the treatment of exudative AMD contributed to the same results in the two- and four-week groups [13]
	HAWK, HARRIER	2014–2018 2015–2018	1775 1040	Интравитреальный бролуцизумаб сопоставим по эффективности с афлиберцептом в сроки наблюдения до 96 нед с возможными преимуществами в отношении улучшения анатомических параметров и потенциала применения в режиме 1 раз в 12 нед [14, 15] Brolucizumab is as effective as aflibercept (up to 96 weeks of follow-up), with greater fluid resolution and every 12week dosing potential benefits [14, 15]
Миопическая ХНВ Myopic CNV	RADIANCE	2010–2012	277	Ранибизумаб эффективен для лечения ХНВ вследствие патологической миопии [16, 17] Ranibizumab treatment was effective in patients with myopic CNV [16, 17]
	REPAIR	2010–2012	65	Некоторым пациентам достаточно однократного введения ранибизумаба для подавления активности миопической ХНВ в течение 12 мес [18] Ranibizumab was effective in treatment of myopic CNV in terms of retreatment rates were low [18]
	MYRROR	2010–2013	122	Афлиберцепт эффективен для лечения миопической ХНВ при ограниченном количестве инъекций в первые 8 нед лечения [19] Intravitreal aflibercept was effective for treatment of myopic CNV with a limited number of injections given in the first 8 weeks of treatment [19]

ХНВ, вызванная менее распространенными причинами Choroidal neovascularization of various etiologies	MINERVA	2013–2015	183	Ранибизумаб в режиме PRN эффективен для лечения ХНВ различной этиологии [20] Ranibizumab was effective in treating CNV of various etiologies [20]
Диабетический макулярный отек и диабетическая ретинопатия Diabetic macular edema / Diabetic retinopathy	ETDRS	1979–2006	3711	ЛКС полезна при лечении ДМО [21], аспирин неэффективен при лечении ДР [22] Argon laser photocoagulation treatment is beneficial in clinically significant DME [21], aspirin has no clinically important beneficial effects on the progression of retinopathy [22]
	Исследования DRCR.net DRCR.net Trials	2004–2008	840	Протокол B: фокальная / по типу «решетки» ЛКС более эффективна в лечении ДМО, чем триамцинолон* [23] Protocol B: focal/grid photocoagulation is more effective than 1-mg or 4-mg doses of preservative-free intravitreal triamcinolone* for most patients with DME [23]
		2007–2014	691	Протокол I: сочетание ранибизумаба с отсроченным лазером является предпочтительным при ДМО, многие пациенты не нуждаются в ЛКС в срок наблюдения до 5 лет [24] Protocol I: ranibizumab + deferred laser treatment of DME is preferred comparing with ranibizumab + prompt laser, while over half of eyes where laser treatment is deferred may avoid laser for at least 5 years [24]
		2012–2019	660	Протокол T: афлиберцепт, ранибизумаб и бевацизумаб* эффективны для лечения ДМО, а ранибизумаб и афлиберцепт превосходят бевацизумаб* у пациентов с низкой исходной остротой зрения [25] Протокол T: aflibercept, ranibizumab and bevacizumab* were effective in treatment of DME. For the eyes with worse visual acuity at baseline, the advantage of aflibercept and ranibizumab was observed [25]
		2012–2018	305	Протокол S: ранибизумаб может рассматриваться как альтернатива панретинальной ЛКС при лечении пролиферативной ДР, по крайней мере в краткосрочной перспективе [26] Протокол S: among eyes with proliferative diabetic retinopathy, treatment with ranibizumab resulted was not worse than panretinal photocoagulation, at least in short-term [26]
	RISE, RIDE	2007–2012 2007–2012	377 382	Ежемесячные инъекции ранибизумаба — эффективный способ лечения ДМО [27] Ranibizumab monthly intravitreal injections were effective in treatment of DME [27]
	VIVID-DME, VISTA-DME	2011–2015 2011–2014	406 466	Применение афлиберцепта ежемесячно и каждые 2 мес эффективно для лечения ДМО [28] Aflibercept monthly or every other month intravitreal injections were effective in treatment of DME [28]
	MEAD	2005–2012	494	Интравитреальные имплантаты дексаметазона эффективны для лечения ДМО, но их применение повышает риск развития катаракты и глаукомы [29] The dexamethasone intravitreal implant was effective in treatment of DME, but raised the risk of cataract and increased ocular pressure development [29]
	FAME	2011–2015	120	Интравитреальный имплантат флюоцинолона* эффективен для лечения персистирующего ДМО у пациентов, ранее получавших фокальную ЛКС [30] Intravitreal fluocinolone* was effective in treatment of persistent DME in patients with previous focal laser treatment [30]
Окклюзии вен сетчатки Retinal vein occlusion	BVOS	1977–1999	Около 500 About 500	ЛКС по типу «решетки» эффективна при лечении МООРВВ [31] Grid photocoagulation was effective in treatment of macular edema due to BRVO [31]
	CVOS	1988–1999	725	ЛКС по типу «решетки» малоэффективна при лечении МООЦВС [32] Grid photocoagulation was ineffective in treatment of macular edema due to CRVO [32]
	SCORE-CRVO	2004–2009	682	Интравитреальное введение триамцинолона* эффективно при лечении МООЦВС [33] Intravitreal triamcinolone acetonide* was effective in treatment of macular edema due to CRVO [33]
	SCORE-BRVO			Интравитреальный триамцинолон* сопоставим по эффективности с ЛКС по типу «решетки» при лечении МООРВВ, но связан с более высокой частотой осложнений [34] Intravitreal triamcinolone* is comparable in efficacy with grid photocoagulation in the treatment of macular edema due to BRVO, but is associated with a higher complication rate [34]
	BRAVO	2007–2009	397	Ранибизумаб эффективен при лечении МООРВВ [35] Ranibizumab was effective in treatment of macular edema due to BRVO [35]
	CRUISE	2007–2009	392	Ранибизумаб эффективен при лечении МООЦВС [36] Ranibizumab was effective in treatment of macular edema due to CRVO [36]

Окончание таблицы

	GALILEO, COPERNICUS	2009–2012 2009–2012	177 189	Интравитреальное применение афлиберцепта эффективно при лечении МООЦВС [37, 38] Intravitreal aflibercept injections were effective in treatment of macular edema due to CRVO [37, 38]
	VIBRANT	2012–2014	183	Афлиберцепт превосходит ЛКС по типу «решетки» в лечении МООРВВ [39] Intravitreal aflibercept injections were more effective in treatment of macular edema due to BRVO compared to grid photocoagulation [39]
Ретинопатия недоношенных Retinopathy of prematurity	CRYO-ROP	1986–2003	291	Криотерапия, проведенная при пороговом состоянии РН, снижает вероятность неблагоприятных исходов [40] и способствует долгосрочному сохранению остроты зрения [41] Cryotherapy performed at a threshold ROP reduces the likelihood of adverse outcomes [40] and promotes long-term preservation of visual acuity [41]
	ETROP	2001–2005	317	ЛКС — эффективный способ лечения РН, предпочтительно ее использование в предпороговых стадиях заболевания [42] Laser photocoagulation is effective for the treatment of ROP, preferably its use in the pre-threshold stages of the disease [42]
	RAINBOW	2015–2018	224	Ранибизумаб 0,2 мг может быть эффективнее, чем ЛКС, для лечения РН [43] Ranibizumab 0.2 mg may be more effective than laser photocoagulation for the treatment of ROP [43]

Примечание. # — по данным регистрации исследования на https://clinicaltrials.gov/ (исключая ## — данные http://www.isrctn.com/), возможно некоторое несоответствие с опубликованными результатами, * — препарат не зарегистрирован для применения в офтальмологии в России, ВМД — возрастная макулярная дегенерация; ХНВ — хориоидальная неоваскуляризация; PRN — режим «по потребности»; ФДТ — фотодинамическая терапия; T & E — режим «лечить и увеличивать интервал»; ДМО — диабетический макулярный отек; ДР — диабетическая ретинопатия; ЛКС — лазерная коагуляция сетчатки; МООРВВ — макулярный отек вследствие окклюзии ретинальных венозных ветвей; МООЦВС — макулярный отек вследствие окклюзии центральной вены сетчатки; РН — ретинопатия недоношенных.

Note. # — data from https://clinicaltrials.gov/ (exclude ## — data http://www.isrctn.com/), allowed some discordance with published results, * — drug not registered for ophthalmic use in Russian Federation, AMD — age related macular degeneration; PRN — pro re nata (as needed) regimen; vPDT — verteporfin photodynamic therapy; PCV — polypoidal choroidal vasculopathy; T & E — treat and extend regimen; CNV — choroidal neovascularization; DME — diabetic macular edema; BRVO — branch retinal vein occlusion; CRVO — central retinal vein occlusion; ROP — retinopathy of prematurity.

мерно на 50 % по сравнению с контролем (парные глаза) [40]. Через 10 лет в глазах, получавших криотерапию (n = 247), было меньше неблагоприятных исходов по остроте зрения вдаль (44,4 % против 62,1 %, p < 0,001) и по статусу глазного дна (27,2 % против 47,9 %, p < 0,001), а также реже встречалась тотальная отслойка сетчатки (22,0 % против 41,4 %), что доказало долгосрочную эффективность метода в сохранении остроты зрения на глазах с пороговой РН [41].

ETROP. The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (исследование раннего лечения РН) — у младенцев с двусторонней предпороговой РН высокого риска (n = 317) один глаз рандомизировали для ранней ЛКС, а второй глаз лечили в соответствии с рекомендациями CRYO-ROP. Продемонстрирован более низкий удельный вес неблагоприятных исходов остроты зрения (14,3 % против 19,8 %, p < 0,005) и анатомических результатов (9,0 и 15,6 % соответственно, p < 0,001) при более раннем лечении, достигнутый через 9 мес. Дальнейший анализ подтвердил эффективность такого подхода и способствовал пересмотру классификации с выделением так называемой РН I типа (любая стадия РН с «плюс»-болезнью в зоне I, или стадия III без «плюс»-болезни в зоне I, или стадия II и III с «плюс»-болезнью в зоне II), являющейся показанием для раннего лечения [42].

RAINBOW. RAnibizumab Compared with Laser Therapy for the Treatment of INfants BOrn Prematurely With Retinopathy of Prematurity (сравнение ранибизумаба с лазерной терапией для лечения недоношенных младенцев с РН) — открытое РКИ, которое проводилось в 87 неонатальных и офтальмологических центрах в 26 странах. Младенцы с массой тела при рождении менее 1500 г, которые соответствовали критериям лечения РН, были рандомизированы 1:1:1 для получения однократной двусторонней интравитреальной дозы ранибизумаба 0,2 мг, или ранибизумаба 0,1 мг, или ЛКС. Были обследованы 214 младенцев на предмет первичного исхода (n = 70, n = 76, n = 68 соответственно): критерии успешного лечения были достигнуты у 56 (80 %) детей, получавших ранибизумаб 0,2 мг, у 57 (75 %) пациентов, получавших ранибизумаб 0,1 мг, и у 45 (66 %) детей после ЛКС. Неблагоприятный структурный исход был зафиксирован в одном случае после лечения ранибизумабом 0,2 мг по сравнению с 5 после лечения ранибизумабом 0,1 мг и 7 после лазерной терапии. Смерть, серьезные и несерьезные системные и местные нежелательные явления были равномерно распределены между 3 группами. Исследователи пришли к выводу, что ранибизумаб 0,2 мг может быть эффективнее, чем ЛКС, для лечения РН при приемлемом 24-недельном профиле безопасности [43]. На основании этих данных ранибизумаб получил одобрение Европейской комиссии в 2019 г. и был зарегистрирован в РФ для лечения РН в 2020 г. Планируется, что долгосрочные данные о безопасности и эффективности будут собираться до достижения участниками 5-летнего возраста и будут изучены в расширенном исследовании RAINBOW.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты, полученные в ходе РКИ, определяют возможности применения различных методов лечения в оптимальных условиях и формируют парадигмы ведения заболеваний. Для удобства восприятия мы объединили сжатые итоги представленных испытаний в таблицу. Надеемся, что данный обзор будет способствовать более успешному внедрению научных знаний, полученных в соответствии с принципами доказательной медицины, в реальную клиническую практику врачей-офтальмологов.

Литература/References

1. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Archives Ophthalmol. 2001; 119 (10): 1417–36. doi: 10.1001/archopht.119.10.1417
2. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS 2) randomized clinical trial. JAMA. 2013; 309 (19): 2005–15. doi: 10.1001/jama.2013.4997
3. *Brown D.M., Michels M., Kaiser P.K., et al.* Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology. 2009; 116 (1): 57–65.e55. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.10.018
4. *Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N. Engl. J. Med. 2006; 355 (14): 1419–31. doi: 10.1056/NEJMoa054481
5. *Lalwani G.A., Rosenfeld P.J., Fung A.E., et al.* A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. Am. J. Ophthalmol. 2009; 148 (1): 43–58.e41. doi: 10.1016/j.ajo.2009.01.024
6. *Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L., et al.* Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. Ophthalmology. 2012; 119 (7): 1388–98. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.03.053
7. *Chakravarthy U., Harding S.P., Rogers C.A., et al.* Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. Lancet. 2013; 382 (9900): 1258–67. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61501-9
8. *Heier J.S., Brown D.M., Chong V., et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012; 119 (12): 2537–48. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006
9. *Koh A., Lai T.Y.Y., Takahashi K., et al.* Efficacy and safety of ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol. 2017; 135 (11): 1206–13. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.4030.
10. *Lee W.K., Iida T., Ogura Y., et al.* Efficacy and safety of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy in the PLANET study: a randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol. 2018; 136 (7): 786–93. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.1804
11. *Wong T.Y., Ogura Y., Lee W.K., et al.* Efficacy and safety of intravitreal Aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy: two-year results of the Aflibercept in polypoidal choroidal vasculopathy study. Am. J. Ophthalmol. 2019; 204: 80–9. doi: 10.1016 / j.ajo.2019.02.027
12. *Rofagha S., Bhisitkul R.B., Boyer D.S., Sadda S.R., Zhang K.* Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). Ophthalmology. 2013; 120 (11): 2292–9. doi: 10.1016 / j.ophtha.2013.03.046
13. *Ohji M., Takahashi K., Okada A.A., et al.* Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52- and 96-week findings from ALTAIR. Adv Ther. 2020; 37 (3): 1173–87. https://doi.org/10.1007/s12325-020-01236-x
14. *Dugel P.U., Koh A., Ogura Y., et al.* HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2020; 127 (1): 72–84. doi: 10.1016 / j.ophtha.2019.04.017
15. *Dugel P.U., Singh R.P., Koh A., et al.* HAWK and HARRIER: Ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2021; 128 (1): 89–99. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028
16. *Wolf S., Balciuniene V.J., Laganovska G., et al.* RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. Ophthalmology. 2014; 121 (3): 682–92.e2. doi: 10.1016 / j.ophtha.2013.10.023
17. *Tan N.W., Ohno-Matsui K., Koh H.J., et al.* Long-term outcomes of ranibizumab treatment of myopic choroidal neovascularization in East-Asian patients from the RADIANCE study. Retina. 2018; 38 (11): 2228–38. doi: 10.1097/IAE.0000000000001858
18. *Tufail A., Narendran N., Patel P.J., et al.* Ranibizumab in myopic choroidal neovascularization: the 12-month results from the REPAIR study. Ophthalmology. 2013; 120 (9): 1944–5.e1. doi: 10.1016 / j.ophtha.2013.06.010
19. *Ikuno Y., Ohno-Matsui K., Wong T.Y., et al.* Intravitreal aflibercept injection in patients with myopic choroidal neovascularization: the MYRROR study. Ophthalmology. 2015; 122 (6): 1220–7. doi: 10.1016 / j.ophtha.2015.01.025
20. *Lai T.Y., Staurenghi G., Lanzetta P., et al.* Efficacy and safety of ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization due to uncommon cause: twelve-month results of the MINERVA study. Retina. 2018; 38 (8): 1464–77. doi: 10.1097 / IAE.0000000000001744
21. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Ophthalmology. 1987; 94 (7): 761–74.
22. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. Ophthalmology. 1991; 98 (5 Suppl): 757–65.
23. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2008; 115 (9): 1447–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.06.015
24. *Elman M.J., Ayala A., Bressler N.M., et al.* Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. Ophthalmology. 2015; 122 (2): 375–81. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.047
25. *Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R., et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. Ophthalmology. 2016; 123 (6): 1351–9. doi: 10.1016 / j.ophtha.2016.02.022
26. *Gross J.G., Glassman A.R., Jampol L.M., et al.* Panretinal photocoagulation vs intravitreous ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2015; 314 (20): 2137–46. doi: 10.1001 / jama.2015.15217
27. *Nguyen Q.D., Brown D.M., Marcus D.M., et al.* Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology. 2012; 119 (4): 789–801. doi: 10.1016 / j.ophtha.2011.12.039
28. *Korobelnik J.F., Do D.V., Schmidt-Erfurth U., et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2014; 121 (11): 2247–54. doi: 10.1016 / j.ophtha.2014.05.006
29. *Boyer D.S., Yoon Y.H., Belfort R.Jr., et al.* Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2014; 121 (10): 1904–14. doi: 10.1016 / j.ophtha.2014.04.024
30. *Campochiaro P.A., Brown D.M., Pearson A., et al.* Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011; 118 (4): 626–35. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.12.028
31. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. Am. J. Ophthalmol. 1984 Sep; 98 (3): 271–82. doi: 10.1016/0002-9394(84)90316-7
32. Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. Ophthalmology. 1995 Oct; 102 (10): 1425–33. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30849-4
33. *Ip M.S., Scott I.U., VanVeldhuisen P.C., et al.* A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. Arch. Ophthalmol. 2009; 127 (9): 1101–14. doi: 10.1001 / archophthalmol.2009.234
34. *Scott I.U., Ip M.S., VanVeldhuisen P.C., et al.* A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. Arch Ophtahlmol. 2009; 127 (9): 1115–28. doi: 10.1001 / archophthalmol.2009.233
35. *Brown D.M., Campochiaro P.A., Bhisitkul R.B., et al.* Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology. 2011; 118 (8): 1594–602. doi: 10.1016 / j.ophtha.2011.02.022
36. *Brown D.M., Campochiaro P.A., Singh R.P., et al.* Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology. 2010; 117 (6): 1124–33.e1121. doi: 10.1016 / j.ophtha.2010.02.022
37. *Korobelnik J.F., Holz F.G., Roider J., et al.* Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the phase 3 GALILEO Study. Ophthalmology. 2014; 121 (1): 202–8. doi: 10.1016 / j.ophtha.2013.08.012
38. *Heier J.S., Clark W.L., Boyer D.S., et al.* Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. Ophthalmology. 2014; 121 (7): 1414–20. doi: 10.1016 / j.ophtha.2014.01.027
39. *Clark W.L., Boyer D.S., Heier J.S., et al.* Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the VIBRANT Study. Ophthalmology. 2016; 123 (2): 330–6. doi: 10.1016 / j.ophtha.2015.09.035
40. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. Arch. Ophthalmol. 1988; 106 (4): 471–9. doi: 10.1001/archopht
41. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. Arch Ophthalmol. 2001; 119 (8): 1110–8. doi: 10.1001/archopht.119.8.1110

42. *Good W.V.* Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 2004; 102: 233–50. PMID: 15747762

43. *Stahl A., Lepore D., Fielder A., et al.* Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. Lancet. 2019; 394 (10208): 1551–9. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31344-3

Вклад авторов в работу: Е.В. Бобыкин — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, написание статьи; О.В. Морозова, Н.С. Береснева — сбор данных.
Author's contribution: E.V. Bobykin — conception and design of the review, data interpretation, writing of the article, O.V. Morozova, N.S. Beresneva — data collection.

Поступила: 16.08.2020. Переработана: 07.02.2021. Принята к печати: 07.02.2021
Originally received: 16.08.2020. Final revision: 07.02.2021. Accepted: 07.02.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Россия
Евгений Валерьевич Бобыкин — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии, orcid.org/0000-0001-5752-8883
Ольга Викторовна Морозова — врач-офтальмолог, соискатель кафедры офтальмологии, orcid.org/0000-0002-6331-1987
Надежда Сергеевна Береснева — клинический ординатор кафедры офтальмологии, orcid.org/0000-0001-5536-3181

Для контактов: Евгений Валерьевич Бобыкин, oculist.ev@gmail.com

Ural State Medical University, 3, Repin St., Yekaterinburg, 620028, Russia
Evgeny V. Bobykin — Cand. of Med. Sci., professor associate, assistant professor of chair of ophthalmology, orcid.org/0000-0001-5752-8883
Olga V. Morozova — ophthalmologist, PhD student, chair of ophthalmology, orcid.org/0000-0002-6331-1987
Nadezhda S. Beresneva — clinical resident of chair of ophthalmology, orcid.org/0000-0001-5536-3181

Contact information: Evgeny V. Bobykin, oculist.ev@gmail.com