



Красильникова В.Л.¹, Ходасевич Е.А.²✉

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² Витебская областная клиническая больница, Витебск, Беларусь

Окклюзия вен сетчатки

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – В.Л. Красильникова; сбор материала, обработка, написание текста – Е.А. Ходасевич.

Подана: 15.08.2022

Принята: 26.09.2022

Контакты: khodasevich2014@yandex.by

Резюме

Окклюзии вен сетчатки – это группа гетерогенных заболеваний, характеризующихся одним общим патологическим процессом: нарушением венозного оттока из сосудистого русла сетчатки. Определение истинной распространенности заболевания в популяции является сложной задачей, так как у многих пациентов оно протекает бессимптомно и часто является случайной находкой при офтальмологическом осмотре. Повышенное внутривенозное давление приводит к извитости сосудов, кровоизлияниям в форме языков пламени, ватообразным очагам, твердым экссудатам, отеку сетчатки и зрительного нерва. Однако симптомы могут быть слабовыраженными при незначительном нарушении кровообращения или если пораженная область не затрагивает макулу. В настоящее время основной принцип лечения окклюзии вен сетчатки – устранение последствий нарушенного венозного кровообращения, и из всех последствий наиболее серьезными, влияющими на остроту зрения и приводящими к тяжелым осложнениям являются кистозный макулярный отек и неоваскуляризация различных отделов глаза. К настоящему времени на основе многочисленных рандомизированных клинических исследований предложены разнообразные рекомендации по лечению макулярного отека и улучшению зрения у пациентов с окклюзией вен сетчатки. Терапия, направленная на редукцию макулярного отека, включает в себя лазерное лечение, интравитреальное введение стероидов, интравитреальное введение анти-VEGF-препаратов и комбинации этих методов. Глюкокортикостероидные препараты для интравитреального применения в Республике Беларусь не зарегистрированы, а из зарегистрированных анти-VEGF-препаратов для лечения макулярного отека, связанного с окклюзией вен сетчатки, разрешены ранибизумаб и афлиберцепт. При обнаружении неоваскуляризации на сетчатке пациентам показано проведение панретиальной лазерной фотокоагуляции. Вышеперечисленные методы обеспечивают клинически значимое улучшение зрения при приемлемом уровне побочных эффектов. Однако существуют возможности усовершенствования существующих стратегий, поэтому основным направлением прикладных научных исследований этой темы является оптимизация существующих схем лечения, определение возможностей различных способов лазерного воздействия на сетчатку в сочетании с медикаментозной терапией.

Ключевые слова: окклюзии вен сетчатки, кистозный макулярный отек, неоваскуляризация, лазерное лечение, интравитреальные инъекции препаратов

Viktoria L. Krasilnikova¹, Eugene A. Khadasevich²✉

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² Vitebsk State Clinical Hospital, Vitebsk, Belarus

Retinal Vein Occlusion

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing – V. Krasilnikova; collection of material, processing, writing the text – E. Khadasevich.

Submitted: 15.08.2022

Accepted: 22.09.2022

Contacts: khodasevich2014@yandex.by

Abstract

Retinal vein occlusions are a group of heterogeneous diseases characterized by one common pathological process – an impaired venous outflow from the vessels of the retina. Determining the true prevalence of the disease in the population is a difficult task, because in many cases it is asymptomatic and is often an accidental finding during an ophthalmological examination. Increased intravenous pressure leads to vascular tortuosity, retinal hemorrhages in the form of flame, cotton wool spots, hard exudates, retinal and optic nerve edema. However, in a slight circulatory disorder or if the disorder area does not affect the macula the symptoms may be mild. Currently, the main principle of treatment of retinal vein occlusion is to eliminate the consequences of impaired venous circulation, and from all the consequences, the most serious, affecting visual acuity and leading to severe complications, are cystic macular edema and neovascularization. A lot of numerous randomized clinical trials, various recommendations have been proposed for the treatment of macular edema and improvement of vision in patients with retinal vein occlusion. Focusing therapy for reducing macular edema includes laser treatment, intravitreal injection of steroids, intravitreal injection of anti-VEGF drugs and combinations of these methods. Intravitreal steroids are not registered in the Republic of Belarus, and from registered anti-VEGF drugs only ranibizumab and aflibercept are allowed for the treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion. When in patients on the retina neovascularization is detected – provides panretinal laser photocoagulation. Aforesaid methods provide clinically significant improvement in vision with an acceptable level of side effects. However, there are opportunities to improve existing strategies, therefore, the main direction of scientific researches on this topic is to optimize existing treatment regimens, to determine the possibilities of various methods of laser exposure to the retina in combination with drug therapy.

Keywords: retinal vein occlusion, macular edema, neovascularization, laser treatment, intravitreal drug injections

■ ВВЕДЕНИЕ

Окклюзии вен сетчатки (ОВС) представляют собой группу гетерогенных заболеваний, характеризующихся одним общим патологическим процессом: нарушением венозного оттока из сосудистого русла сетчатки. Его прогрессирование несет серьезную угрозу зрительной функции, способствует появлению кистозного макулярного отека, неоваскуляризации различных отделов глазного яблока и связанных с ней тяжелых осложнений.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ современных взглядов на эпидемиологию и этиопатогенез окклюзий вен сетчатки, а также определение оптимальных тенденций в лечении заболевания.

Эпидемиология и факторы риска окклюзии вен сетчатки

Все клинические формы ОВС являются острой офтальмологической патологией, требуют неотложного лечения и по совокупности считаются второй по значимости причиной сосудистой слепоты после диабетической ретинопатии [1]. Однако определение истинной распространенности ОВС в популяции является сложной задачей, так как у многих пациентов заболевание протекает бессимптомно и часто является случайной находкой при офтальмологическом осмотре.

Исследование Blue Mountains Eye показало, что кумулятивная 10-летняя заболеваемость ОВС среди пациентов, участвующих в исследовании с 1994 г. по 2004 г., составила 1,6% [2], а по данным исследования Beaver Dam Eye, 15-летняя совокупная заболеваемость окклюзией центральной вены сетчатки (ОЦВС) и окклюзией ветви центральной вены сетчатки (ОВЦВС) составила 0,5 и 1,8% соответственно [3]. Объединенные данные 11 популяционных исследований из США, Европы, Азии и Австралии показали, что распространенность ОВС составляет около 0,52%, из них 0,44% для ОВЦВС и 0,08% для ОЦВС. Также установлено, что распространенность ОВС варьирует в зависимости от этнической принадлежности обследуемых и увеличивается в более старших возрастных группах, но, по-видимому, не зависит от пола [4].

ОВС является полиэтиологическим заболеванием, при этом в качестве преимущественного патогенетического механизма в большинстве случаев выступает первичное поражение артерий. Пациенты с ОВЦВС в одном глазу имеют 10%-ный риск развития любой ОВС во втором глазу в течение 3 лет. Предполагаемый риск поражения второго глаза у людей с окклюзией центральной вены сетчатки составляет примерно 1% в год и увеличивается до 7% через 5 лет [5, 6].

Поскольку центральная вена и артерия сетчатки находятся в общей адвентициальной оболочке в пределах lamina cribrosa, жесткая стенка артерии может сдавливать вену, приводя к ОЦВС [7, 8]. Дегенеративные изменения в венозной стенке, гиперкоагуляция, сдавление вены при артериовенозных перекрестах также могут являться причиной ОВЦВС [7, 9]. Кроме того, было высказано предположение, что эндотелин-1, вырабатываемый артериями, пораженными атеросклерозом, может оказывать влияние на соседнюю вену, стимулируя ее вазоконстрикцию. Роль воспаления в прогрессировании и исходах ОВС также считается доказанной [10].

У пациентов с ОВС в стекловидном теле обнаружено статистически достоверное повышение цитокинов: интерлейкины IL-6 и -8, белок-хемоаттрактант моноцитов-1 (MCP-1) и эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) [11]. Установлено, что

уровни VEGF и IL-6 коррелируют как с тяжестью макулярного отека, так и со степенью ишемии сетчатки [12]. У пациентов с ишемическим типом ОЦВС наблюдалась тесная корреляция между уровнем фактора VEGF во внутриглазной жидкости передней камеры глаза со степенью неоваскуляризации радужной оболочки глаза [13]. Поскольку VEGF индуцирует чрезмерную проницаемость сосудов, макулярный отек может сохраняться даже после устранения первичной венозной окклюзии, приобретая устойчивое хроническое течение с прогрессирующим повреждением капилляров и усилением ишемии сетчатки. В этом плане применение лекарственных средств, обеспечивающих своевременную блокаду VEGF-пути, способствует реперфузии сетчатки и устраняет сформировавшийся порочный круг [14].

Классификация и клиническая картина

Классификация ОВС основана на определении уровня окклюзии сосуда на глазном дне. Исходя из этого существуют 3 основные группы сосудистых поражений: окклюзия центральной вены сетчатки (ОЦВС), окклюзия ветви вены сетчатки (ОВЦВС) и окклюзия гемиретинальной вены (ГВО). Если окклюзия имеет место внутри или позади диска зрительного нерва, она классифицируется как ОЦВС, окклюзия в области основной бифуркации определяется как ГВО, а любая окклюзия, начиная с ветви первого порядка, классифицируется как ОВЦВС. Часто ГВО рассматривается как отдельное состояние, которое занимает промежуточное положение между ОВЦВС и ОЦВС [15].

В таблице представлен обзор типов ОВС, выявленных в исследовании Standard Care versus Corticosteroid in Retinal Vein Occlusion (SCORE) [16].

Для дифференцировки ишемического и неишемического типов ОВС используется флуоресцентная ангиография (ФАГ). Ишемическая ОЦВС встречается реже, но более тяжелая из этих двух подтипов [17, 18]. В исследовании Central Vein Occlusion Study (CVOS) ишемический тип ОЦВС определяется как отсутствие капиллярной перфузии сетчатки на площади в 10 диаметрах и более диска зрительного нерва. Он характеризуется наличием более яркой картины на глазном дне: выраженные интравитреальные кровоизлияния, участки инфарктов слоя нервных волокон, отек диска зрительного нерва, выраженное снижение остроты зрения ($<0,1$) и относительный афферентный зрачковый дефект. Прогноз по восстановлению остроты зрения плохой, потому что достаточно часто встречаются такие осложнения, как стойкий макулярный отек и неоваскуляризация переднего отрезка глаза (в 40–70% случаев).

Определения для типов ОВС, представленные в исследовании SCORE Definitions for the types of RVO presented in the SCORE trial

Тип окклюзии	Определение согласно результатам SCORE
Центральная	На сетчатке глаза во всех 4 квадрантах присутствуют геморрагии, расширенные/извитые вены и другие биомикроскопические признаки окклюзии вены сетчатки
Гемиретинальная	На сетчатке глаза более чем в 1 квадранте, но менее чем в 4 присутствуют геморрагии, расширенные/извитые вены и другие биомикроскопические признаки окклюзии вены сетчатки. Как правило, при окклюзии гемиретинальной вены это 2 верхних или нижних квадранта
Ветвь	На сетчатке глаза не более чем в 1 квадранте присутствуют геморрагии, расширенные/извитые вены и другие биомикроскопические признаки окклюзии вены сетчатки

При неишемическом типе ОЦВС менее выраженные кровоизлияния в сетчатку и меньшее количество ватообразных очагов на ней, однако зрение часто ухудшается из-за макулярного отека. И хотя считается, что более 75% окклюзий центральной вены сетчатки являются неишемическими, 3-летнее клиническое исследование Central Vein Occlusion Study (CVOS) показало, что у 34% пациентов неишемическая окклюзия переходит в ишемическую [18]. Неишемическая гемиретинальная окклюзия вены сетчатки обычно имеет хороший прогноз по зрению после устранения отека [19].

Кроме дифференциации на ишемический и неишемический типы, окклюзию ветви вены сетчатки также классифицируют по анатомическому расположению. Окклюзия в нижневисочных ветвях встречается в 22–43% случаев, в макулярных ветвях – в 24%, а в назальных ветвях – в 0,5–2,6% [20]. Симптомы окклюзии ветви вены сетчатки зависят от места ее расположения и степени тяжести, иногда она может протекать бессимптомно. Средний показатель остроты зрения при ОБЦВС одной из вен первого или второго порядка составляет 3 строчки (0,3), а для окклюзии макулярной ветви составляет 5 строчек (0,5) [21].

Симптомы ОВС могут быть слабовыраженными при незначительном нарушении кровообращения или если пораженная область не затрагивает макулу. Повышенное внутривенное давление приводит к извитости сосудов, кровоизлияниям в форме языков пламени, ватообразным очагам, твердым экссудатам, отеку сетчатки и зрительного нерва. Отсутствие/нарушение нормального капиллярного кровообращения может привести к отеку fovea, тем самым вызывая метаморфопсии и снижение остроты зрения. Тяжелая окклюзия также может привести к кровоизлиянию в стекловидное тело, однако представляет клинический интерес дифференцировать две основные причины этого кровоизлияния: либо как результат осложнения окклюзии, либо как результат неоваскуляризации сетчатки.

И хотя все типы ОВС имеют общие черты по клиническим признакам, у каждой из них есть определенные особенности, и среди пациентов встречаются как бессимптомно протекающие случаи, так и случаи с полной потерей зрения. Естественно, своевременно начатое лечение улучшает прогноз по течению заболевания и снижает вероятность ухудшения остроты зрения, хотя и не исключает ее.

Диагностика

На первом этапе пациентам проводится стандартное офтальмологическое обследование: сбор анамнеза, проверка остроты зрения, измерение внутриглазного давления, осмотр переднего отрезка глаза на щелевой лампе и осмотр сетчатки при расширенном зрачке с использованием высокодиптрийной или фундус-линзы с обязательной гониоскопией для оценки места окклюзии, исключения/подтверждения неоваскуляризации, макулярного отека. Наличие макулярного отека и площадь отсутствия капиллярной перфузии могут быть обнаружены с помощью ФАГ [22], однако результаты оптической когерентной томографии (ОКТ), которая является важным диагностическим тестом для подтверждения наличия, оценки высоты макулярного отека и качественной оценки состояния эллипсоидной зоны (IS/OS-соединение), показывают, что даже при снижении макулярного отека острота зрения остается низкой в глазах с прерывистой или отсутствующей эллипсоидной зоной. Предполагается, что тяжелая ишемия или высокий макулярный отек во время

острой/хронической ОВЦВС приводят к гибели или дисфункции фоторецепторных клеток, что, соответственно, ухудшает прогноз по зрению [23].

Современные подходы к лечению ОВС

В настоящее время основным принципом лечения ОВС является устранение последствий нарушенного венозного кровообращения, при этом разработок, направленных на его восстановление или по меньшей мере клинически значимое улучшение, недостаточно. Теоретически, если бы венозный отток с помощью коллатералей можно было бы безопасно направить вокруг препятствия, признаки окклюзии вены должны были бы редуцироваться. Однако методы лечения, предложенные для решения этой задачи, оказались малоперспективными в плане соотношения «эффективность – безопасность». Были предприняты попытки реконструировать венозный отток сетчатки хирургическим путем [24] и в результате лазерного воздействия [25]. Предложены методы медикаментозного устранения окклюзий с помощью тромболитической терапии [26], а также с помощью радиальной нейротомии зрительного нерва [27]. Указанные методы лечения так и не получили широкого распространения в офтальмологической практике из-за сопутствующих серьезных осложнений.

Из всех последствий ОВС наиболее серьезными, влияющими на остроту зрения и приводящими к тяжелым осложнениям являются кистозный макулярный отек и неоваскуляризация различных отделов глаза.

Методы коррекции макулярного отека

К настоящему времени на основе многочисленных рандомизированных клинических исследований предложены разнообразные рекомендации по лечению макулярного отека и улучшению зрения у пациентов с ОВС. Вся терапия, направленная на редукцию отека, – это следующие группы методов: лазерное лечение, интравитреальное введение стероидов, интравитреальное введение анти-VEGF-препаратов и их комбинации.

Лазерное лечение макулярного отека

В начале 1980-х годов National Eye Institute проводил исследование Branch Vein Occlusion Study, целью которого было изучение эффективности использования лазерного лечения кистозного макулярного отека (КМО) при ОВЦВС. В ходе исследования пациенты с неишемической ОВЦВС, остротой зрения 0,5 или ниже и ангиографически подтвержденным кистозным макулярным отеком были распределены в 2 группы: лазерная фотокоагуляция по типу «решетки» и контрольная группа – наблюдение. У 65% пациентов после лазерного лечения острота зрения улучшилась на 2 строчки или более по сравнению с 37% пациентов без лечения. Кроме того, у пациентов после лазерной фотокоагуляции вероятность достижения конечной остроты зрения более 0,5 была почти в 2 раза выше, чем при отсутствии лазерного воздействия. Основываясь на этих результатах, лазерная фотокоагуляция по типу «решетки» стала стандартом терапии КМО, связанного с ОВЦВС, и сегодня остается опциональным вариантом лечения [28].

Другое известное клиническое исследование Central Vein Occlusion Study было проведено для определения эффективности лазерной фотокоагуляции при ОВС. Применение лазерного лечения при макулярном отеке показало отсутствие

клинически значимого эффекта, несмотря на некоторое уменьшение высоты макулярного отека после применения лазера. Таким образом, до недавнего времени динамическое наблюдение было стандартом лечения макулярного отека, связанного с ОЦВС [29].

Авторы нескольких относительно недавних исследований предложили использование периферической «направленной» лазерной фотокоагуляции участков сетчатки с отсутствием капиллярной перфузии, выявленных на ангиограмме. Теоретически, если периферические зоны ишемизированной сетчатки стимулируют повышение уровня VEGF в глазу, то, «выключив» эти области лазерной фотокоагуляцией, можно было бы добиться снижения интраокулярной продукции VEGF, что должно было бы привести к уменьшению длительности лечения макулярного отека интравитреальными инъекциями анти-VEGF-препаратов. Однако исследования не подтвердили клинической эффективности периферической лазерной фотокоагуляции сетчатки при лечении макулярного отека [30–32].

Важным современным направлением является активное применение лазеров, работающих в микроимпульсном режиме, для лечения заболеваний сетчатки, в том числе и кистозного макулярного отека, ассоциированного с ОВС.

H. Terashima et al. провели исследование 46 пациентов с макулярным отеком, ассоциированным с ОВС, распределенных в 2 группы: 22 пациента получали интравитреальные инъекции ранибизумаба и субпороговую микроимпульсную лазерную терапию, оставшиеся 24 пациента получали только интравитреальные инъекции указанного препарата. Изменение наилучшей скорректированной остроты зрения и толщины сетчатки в центральной зоне оценивали через 6 месяцев после начала лечения. Было доказано статистически достоверное улучшение наилучшей скорректированной остроты зрения и уменьшение отека в центральной зоне в обеих группах, без статистически достоверных различий между ними. Однако в группе, получавшей только ранибизумаб, количество интравитреальных инъекций было статистически достоверно выше, чем в группе с комбинированным лечением (2,3 против 1,9), т. е. можно говорить о снижении общего количества использованного лекарственного средства и уменьшении побочных эффектов его применения [33].

Y. Buyru Özkurt et al. тоже сравнивали 2 группы пациентов, получавших лечение ранибизумабом (27 человек) и субпороговую микроимпульсную лазерную терапию (24 человека). Через 12 месяцев результаты лечения оценивались по изменению наилучшей скорректированной остроты зрения, толщины сетчатки в центральной зоне и количеству проведенных вмешательств (инъекция или лазерное лечение). Статистически достоверной разницы в остроте зрения и толщине центральной зоны сетчатки выявлено не было. Количество проведенных вмешательств в группе, получавшей ранибизумаб, было 3,81, а в группе лазерной терапии – 1,5. И хотя количество пациентов, участвующих в данном исследовании, было относительно небольшим, оно позволяет предполагать, что субпороговая микроимпульсная лазерная терапия может быть как самостоятельным методом лечения с положительным результатом, так и хорошим дополнением к анти-VEGF-терапии, увеличивая интервал между инъекциями [34].

Применение стероидов для лечения макулярного отека

Известно, что в глазах с произошедшей ОВС повышен фактор VEGF, который способствует увеличению проницаемости капилляров сетчатки, что в свою очередь



приводит к макулярному отеку. Было установлено, что кортикостероиды ингибируют экспрессию VEGF и, следовательно, могут быть эффективной терапией макулярного отека, связанного с ОВЦ [35]. Развивающаяся воспалительная реакция также усугубляет течение окклюзии центральной вены сетчатки, а кортикостероиды, оказывающие мощное противовоспалительное действие, могут играть значительную роль в смягчении течения заболевания [36]. К сожалению, ГКС, предназначенные для интравитреального введения, не зарегистрированы в Республике Беларусь.

Триамцинолон

Через двадцать лет после BVOS/CVOS следующим прорывом в лечении макулярного отека, ассоциированного с ОВЦ, стало исследование Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE). В SCORE сравнивались интравитреальные инъекции 1 или 4 мг триамцинолона (IVTA) с контрольной группой, находившейся под наблюдением, при лечении ОЦБС (271 глаз) [37] или лазерной фотокоагуляцией по типу «решетки» при лечении ОВЦБС (411 глаз) [38]. Терапия проводилась каждые 4 месяца в течение 12-месячного периода исследования. При сравнении результатов интравитреальной терапии IVTA с результатами лазерной фотокоагуляции не было отмечено статистически достоверных различий в остроте зрения у пациентов с ОВЦБС. Однако в контрольных точках наблюдения 16, 20, 24 и 32 месяца после окончания исследования среднее увеличение остроты зрения в буквах от исходного уровня было выше в группе с лазерным лечением по сравнению с 2 группами, получавшими IVTA. Основываясь на результатах исследования SCORE, рекомендовано рассматривать лазерную фотокоагуляцию по типу «решетки» в качестве терапии первой линии для пациентов с макулярным отеком при окклюзии ветви вены сетчатки [38].

У пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки лечение IVTA показало значительное улучшение остроты зрения по сравнению с контрольной группой (наблюдение) [37].

В качестве основных побочных эффектов интравитреального введения IVTA в исследовании SCORE были отмечены катаракта и повышение внутриглазного давления (ВГД). Через 1 год лечения кортикостероидами в исследовании SCORE-CRVO от 20% до 35% пациентов, получавших IVTA в различных дозах, требовали терапии для снижения ВГД. После 1 года лечения операция по поводу катаракты была выполнена у 26%, получавших IVTA в дозе 1 мг, и у 33% пациентов, получавших IVTA в дозе 4 мг. У пациентов с ОВЦБС повышенное ВГД наблюдалось у 8%, получавших IVTA в дозе 1 мг, и у 41%, получавших IVTA в дозе 4 мг, по сравнению с 2% пациентов из группы лазерного лечения.

В настоящее время в мировой клинической практике триамцинолон редко используется, поскольку проигрывает анти-VEGF-терапии и по эффективности, и по количеству побочных эффектов.

Интравитреальный имплантат дексаметазона

The Global Evaluation of implantable dexamethasone in retinal vein occlusion (GENEVA) – рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование по изучению 2 доз (0,7 мг и 0,35 мг) интравитреального имплантата дексаметазона у пациентов с ОВЦБС и с ОЦБС [39]. Среди всех обследуемых было 34% пациентов

с ОЦВС и 66% – с ОВЦВС. Изначально пациенты получали интравитреальную инъекцию имплантата дексаметазона в дозе либо 0,7 мг (n=421), либо 0,35 мг (n=412), либо плацебо (n=423) – слепая (закрытая) часть исследования. Через 6 месяцев пациенты могли перейти на лечение интравитреальными инъекциями имплантата дексаметазона в дозе 0,7 мг, если их максимально скорректированная острота зрения была ниже 84 букв (1,0 по десятичной системе) или толщина центральной зоны сетчатки была больше 250 мкм – открытая часть исследования. Процент пациентов с ОВЦВС, достигших улучшения остроты зрения на 3 строчки, был выше через 30 дней, чем через 90 дней, что свидетельствует об ослаблении эффекта лечения. Через 6 месяцев во всех 3 исследуемых группах не было обнаружено статистически достоверных различий по остроте зрения или толщине сетчатки в центральной зоне.

Важно отметить, что 25,5% пациентов, получивших первоначально имплантат дексаметазона в дозе 0,7 мг, начали лечение препаратами, снижающими ВГД, во время закрытой фазы исследования. Во время открытого этапа исследования в подгруппе, которая на 6-й месяц исследования получила повторную инъекцию имплантата дексаметазона в дозе 0,7 мг, еще 10,3% пациентов начали лечение препаратами, снижающими ВГД. Таким образом, почти 36% пациентов нуждались в препаратах, снижающих ВГД после 1 года лечения. Кроме того, у 29,8% пациентов из группы, получившей две инъекции 0,7 мг имплантата дексаметазона, была выявлена катаракта спустя год лечения.

Кроме того, у многих пациентов с макулярным отеком, ассоциированным с ОВС, эффективная продолжительность действия имплантата дексаметазона составила менее 6 месяцев. Согласно ретроспективному исследованию группы из 102 пациентов с кистозным макулярным отеком при ОВЦВС (n=54) или ОЦВС (n=48), пролеченных данным препаратом в 8 разных клиниках, около 41% пациентов с макулярным отеком при ОВЦВС требовалась повторная инъекция через $17,5 \pm 4,2$ недели и 50% пациентов с макулярным отеком при ОЦВС глаза требовалась повторная инъекция через $17,68 \pm 4,2$ недели, а не через 24 недели [40].

Применение анти-VEGF-препаратов для лечения макулярного отека

В Республике Беларусь зарегистрированы три анти-VEGF-препарата: ранибизумаб, афлиберцепт и бролуцизумаб. В инструкции Министерства здравоохранения Республики Беларусь только первые 2 препарата разрешены к применению у пациентов с макулярным отеком, ассоциированным с ОВС.

Ранибизумаб

Два крупных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования – BRAVO (Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema after Branch Retinal Vein Occlusion) [41] и CRUISE (Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema after Central Retinal Vein Occlusion) [42] – изучали эффективность лечения макулярного отека ранибизумабом. Критерии исключения – пациенты с относительным афферентным зрачковым дефектом и диабетической ретинопатией.

В исследовании BRAVO пациенты были распределены в 3 группы, которые в течение 6 месяцев ежемесячно получали либо инъекцию плацебо, либо инъекцию ранибизумаба в дозе 0,3 мг или 0,5 мг. Применение дополнительного лазерного лечения допускалось через 3 месяца при прогрессирующей потере зрения или увеличении



макулярного отека. Через 6 месяцев анализ показал, что средняя острота зрения в буквах EDTRS повышалась более чем в 2 раза в группах, получавших ранибизумаб, по сравнению с контрольной, а в группе, получавшей 0,5 мг ранибизумаба, она была самой высокой [41].

В исследовании CRUISE группы сравнения были аналогичны BRAVO. В течение 6 месяцев в группах, получавших ранибизумаб, средняя острота зрения в буквах EDTRS была значительно выше по сравнению с контрольной группой [42]. В обоих исследованиях улучшение остроты зрения сопровождалось статистически значимым уменьшением толщины фовеолярной области.

Через 6 месяцев лечения процент пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки, у которых не было выявлено неоваскуляризации, был выше в группе, получавшей ранибизумаб. Перевод пациентов на 6-м месяце лечения на 0,5 мг ранибизумаба останавливал прогрессирование неоваскуляризации, что приводило к улучшению течения как ОЦВС, так и ОБЦВС [14].

После первого 6-месячного периода исследования все пациенты стали получать интравитреальные инъекции ранибизумаба для лечения макулярного отека. Улучшение остроты зрения, наблюдавшееся после 6-месячного применения ранибизумаба, как правило, поддерживалось на том же уровне и до 12 месяцев [43, 44]. Пациенты, которые изначально входили в контрольную группу, продемонстрировали заметное улучшение после применения ранибизумаба, однако улучшение остроты зрения не достигло того же уровня, что и у пациентов, которые изначально получали препарат.

Исследование HORIZON [45] – это дополнительное 2-летнее многоцентровое исследование, включавшее пациентов, которые ранее участвовали в 12-месячных исследованиях BRAVO и CRUISE. Исследование показало, что на 2-м году применение инъекций ранибизумаба pro re nata (PRN) приводит к снижению остроты зрения у пациентов с ОЦВС, а у пациентов с ОБЦВС она остается стабильной. Эти данные могут свидетельствовать о том, что лечение ранибизумабом в течение второго года должно быть индивидуализировано, а пациентам с ОЦВС может потребоваться более частое наблюдение и выполнение инъекций.

В фазе 3b исследования BRIGHTER оценивались влияние на остроту зрения и частота использования дополнительного лазерного лечения макулярного отека у пациентов с ОБЦВС, получавших pro re nata ранибизумаб. Участники исследования BRIGHTER были разделены по лечению на 3 группы: ранибизумаб 0,5 мг (n=183), ранибизумаб 0,5 мг плюс дополнительная лазерная фотокоагуляция (n=180) и только лазерная фотокоагуляция по типу «решетки» (n=92). Через 6 месяцев лечения макулярного отека по требованию наблюдалась статистически достоверная разница по изменению остроты зрения от исходного уровня у пациентов, получавших ранибизумаб и только лазерную фотокоагуляцию. Средняя острота зрения в группах, получавших ранибизумаб и комбинированное лечение, было статистически достоверно выше по сравнению с группой, получавшей монотерапию лазером. Кроме того, в исследовании BRIGHTER примерно у 45% пациентов на сетчатке была область отсутствия капиллярной перфузии на площади более чем 10 диаметров ДЗН. Таким образом, исследование BRIGHTER продемонстрировало, что лечение ранибизумабом одинаково эффективно как у пациентов с ишемическим типом, так и у пациентов с неишемической окклюзией. Дополнительная лазерная фотокоагуляция не уменьшила потребность в инъекциях препарата и не привела к улучшению результатов лечения [46].

Аналогично исследованию BRIGHTER, исследование CRYSTAL предоставляет данные об эффективности и безопасности ранибизумаба в дозе 0,5 мг у пациентов с ОЦВС. Исследование показало, что индивидуализированный подход, основанный на проведении дополнительных инъекций ранибизумаба 0,5 мг с учетом критериев стабилизации, привел к устойчивому увеличению максимально скорректированной остроты зрения в течение 24 месяцев у пациентов с ОЦВС. Наличие исходной ишемии в макулярной зоне не повлияло на конечный результат [47].

Афлиберцепт

В исследовании GALILEO (n=171) и исследовании COPERNICUS (n=189) была изучена эффективность афлиберцепта («рецептора-ловушки» VEGF) при лечении ОЦВС [48]. В этих исследованиях пациенты получали интравитреально афлиберцепт в дозе 2 мг каждые 4 недели. В исследовании GALILEO контрольная группа получала плацебо в течение 12 месяцев, а в исследовании COPERNICUS пациентам из контрольной группы через 6 месяцев было разрешено лечение афлиберцептом по требованию (*pro re nata*). Исследование GALILEO показало, что через год лечения у 60,0% пациентов, получавших афлиберцепт, острота зрения была на уровне более 15 букв EDTRS по сравнению с 32,4% пациентов контрольной группы [48]. Схожие результаты были получены и в исследовании COPERNICUS [49]. Через год у пациентов, получавших афлиберцепт, острота зрения была статистически достоверно выше, по сравнению с пациентами контрольной группы. В исследовании COPERNICUS пациенты, которые изначально были в контрольной группе, также продемонстрировали заметное улучшение остроты зрения после начала лечения афлиберцептом, однако улучшение не достигало того же уровня, что у пациентов, изначально получавших лечение афлиберцептом [49].

Фаза 3 многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования VIBRANT показала превосходство интравитреальных инъекций афлиберцепта над лазерной фотокоагуляцией при ОВЦВС. После 6 месяцев лечения значительно больший процент пациентов, получавших афлиберцепт в дозе 2 мг каждые 4 недели, улучшил свою остроту зрения на 15 и более букв EDTRS от исходного уровня по сравнению с теми, кто лечился лазером. Среднее улучшение максимально скорректированной остроты зрения и среднее уменьшение толщины сетчатки в центральной зоне на 24-й неделе исследования было статистически достоверно лучше в группе, получавшей афлиберцепт [50].

Неоваскуляризация

Отсутствие эффективной капиллярной перфузии и развивающаяся гипоксия усиливают высвобождение провоспалительных цитокинов, включая VEGF, что способствует повышению проницаемости сосудов и патологическому усилению ангиогенеза. В исследовании Central Vein Occlusion Study (CVOS) изучался риск развития неоваскуляризации на сетчатке с упреждающей панретинальной лазерной фотокоагуляцией (ПРЛК) и без нее. Неоваскуляризация на сетчатке развивалась у 35% пациентов с ишемическим типом окклюзии по сравнению с 10% глаз, у которых был выявлен неишемический тип окклюзии. Было доказано, что профилактическая ПРЛК снижает риск развития неоваскуляризации, однако более активная редукция новообразованных сосудов в глазу происходила чаще, когда лазерное лечение было

отложенным. В связи с этим исследовательская группа CVOS рекомендовала начинать проведение ПРЛК с момента обнаружения развития неоваскуляризации в глазу [18]. Chengfang Li et al. в своем систематическом обзоре показали, что панретинальная лазерная фотокоагуляция эффективна не для улучшения остроты зрения, а для предотвращения тяжелых осложнений. ОЦВС является основной причиной развития неоваскулярной глаукомы, которая в свою очередь приводит к слепоте, а при некомпенсирующемся ВГД и болях – к энуклеации. Риск развития неоваскуляризации различных отделов глаза, неоваскулярной глаукомы, гемофтальма снижается после проведения ПРЛК [51].

■ ВЫВОДЫ

1. Окклюзия вен сетчатки – это тяжелое хроническое состояние, которое в зависимости от места и типа окклюзии характеризуется различной по выраженности потерей остроты зрения и сопутствующими осложнениями.
2. Современные методы офтальмологической диагностики позволяют поставить диагноз с высокой степенью достоверности, поэтому наиболее узким местом при оказании офтальмологической помощи этой категории пациентов является разработка эффективных методов сохранения зрения.
3. Многие из предложенных методов лечения по восстановлению кровотока или созданию коллатералей характеризуются низким соотношением эффективность/безопасность, что не дает возможности их широкого использования в клинике.
4. В настоящее время основные стратегии лечения направлены на борьбу с осложнениями окклюзии вен сетчатки, к числу которых следует относить кистозный макулярный отек и развитие неоваскуляризации.
5. На основе многочисленных рандомизированных клинических исследований для лечения осложнений, связанных с ОВС, установлено, что наиболее эффективной терапевтической стратегией является сочетание лазерного лечения с интравитреальным введением кортикостероидов и анти-VEGF-препаратов.
6. Вышеперечисленные методы обеспечивают клинически значимое улучшение зрения при приемлемом уровне побочных эффектов, однако существует определенный резерв повышения их эффективности. В первую очередь речь идет о снижении потребления лекарственных средств и минимизации их побочных эффектов путем расширения области использования лазерного воздействия на сетчатку в комплексном лечении ОВС. Поэтому основным направлением прикладных научных исследований этой темы является оптимизация существующих схем лечения путем унификации различных способов лазерного воздействия на сетчатку в сочетании с медикаментозной терапией.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L. et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1094–1101.e5. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.01.058
2. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2006 May;124(5):726–32. DOI: 10.1001/archoph.124.5.726
3. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2008 Apr;126(4):513–8. DOI: 10.1001/archoph.126.4.513

4. Rogers S., McIntosh RL., Cheung N. et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010 Feb;117(2):313–9.e1. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.07.017
5. Hayreh SS., Zimmerman MB., Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol*. 1994 Apr 15;117(4):429–41. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)70001-7
6. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997 Apr;115(4):486–91. DOI: 10.1001/archophth.1997.01100150488006
7. Jaulim A., Ahmed B., Khanam T., Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina*. 2013 May;33(5):901–10. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182870c15
8. London NJ., Brown G. Update and review of central retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011 May;22(3):159–65. DOI: 10.1097/ICU.0b013e3283459737
9. Rehak J., Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res*. 2008 Feb;33(2):111–31. DOI: 10.1080/02713680701851902
10. Fraenkl SA., Mozaffarieh M., Flammer J. Retinal vein occlusions: the potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *EPMA J*. 2010 Jun;1(2):253–261. DOI: 10.1007/s13167-010-0025-2
11. Yoshimura T., Sonoda KH., Sugahara M. et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One*. 2009 Dec 4;4(12):e8158. DOI: 10.1371/journal.pone.0008158
12. Noma H., Funatsu H., Yamasaki M. et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol*. 2005 Aug;140(2):256–61. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.03.003
13. Boyd SR., Zachary I., Chakravarthy U. et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2002 Dec;120(12):1644–50. DOI: 10.1001/archophth.120.12.1644
14. Campochiaro PA., Bhisitkul RB., Shapiro H., Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2013 Apr;120(4):795–802. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.09.032
15. Scott IU., VanVeldhuisen PC., Ip MS. et al. Effect of bevacizumab vs aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion: the SCORE2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017 May 23;317(20):2072–2087. DOI: 10.1001/jama.2017.4568
16. Scott IU., Blodi BA., Ip MS., VanVeldhuisen PC. et al. SCORE Study Investigator Group: SCORE Study Report 2: interobserver agreement between investigator and reading center classification of retinal vein occlusion type. *Ophthalmology*. 2009 Apr;116(4):756–61. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.11.015
17. Hayreh SS., Zimmerman MB. Ocular neovascularization associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Retina*. 2012 Sep;32(8):1553–65. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318246912c
18. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology*. 1995 Oct;102(10):1434–44.
19. Hayreh SS., Zimmerman MB. Hemicentral retinal vein occlusion: natural history of visual outcome. *Retina*. 2012 Jan;32(1):68–76. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31821801f5
20. Hayreh SS., Rojas P., Podhajsky P. et al. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1983 May;90(5):488–506. DOI: 10.1016/s0161-6420(83)34542-5
21. Hayreh SS., Zimmerman MB. Branch retinal vein occlusion: natural history of visual outcome. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Jan;132(1):13–22. DOI: 10.1001/jamaophth.2013.5515
22. Hvarfner C., Andreasson S., Larsson J. Multifocal electroretinography and fluorescein angiography in retinal vein occlusion. *Retina*. 2006 Mar;26(3):292–6. DOI: 10.1097/00006982-200603000-00007
23. Ota M., Tsujikawa A., Murakami T. et al. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual acuity in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2007 Dec;91(12):1644–9. DOI: 10.1136/bjo.2007.118497
24. Fekrat S., de Juan E Jr. Chorioretinal venous anastomosis for central retinal vein occlusion: transvitreal venipuncture. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1999 Jan;30(1):52–5.
25. McAllister IL., Gillies ME., Smithies LA. et al. The Central Retinal Vein Bypass Study: a trial of laser-induced chorioretinal venous anastomosis for central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010 May;117(5):954–65. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.10.026
26. Feltgen N., Junker B., Agostini H. et al. Retinal endovascular lysis in ischemic central retinal vein occlusion: one-year results of a pilot study. *Ophthalmology*. 2007 Apr;114(4):716–23. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.06.064
27. Arevalo JF., Garcia RA., Wu L. et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Retina*. 2008 Oct;28(8):1044–52. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181744153
28. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1986 Jan;104(1):34–41. DOI: 10.1001/archophth.1986.01050130044017
29. 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
30. Spaide RF. Peripheral areas of nonperfusion in treated central retinal vein occlusion as imaged by wide-field fluorescein angiography. *Retina*. 2011 May;31(5):829–37. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31820c841e
31. Campochiaro PA., Hafiz G., Mir TA. et al. Scatter photocoagulation does not reduce macular edema or treatment burden in patients with retinal vein occlusion: the RELATE trial. *Ophthalmology*. 2015 Jul;122(7):1426–37. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.04.006
32. Wyckoff CC., Ou WC., Wang R. et al. Peripheral laser for recalcitrant macular edema owing to retinal vein occlusion: the WAVE trial. *Ophthalmology*. 2017 Jun;124(6):919–921. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.01.049
33. Terashima H., Hasebe H., Okamoto F. et al. Combination therapy of intravitreal ranibizumab and subthreshold micropulse photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: 6-month result. *Retina*. 2019 Jul;39(7):1377–1384. DOI: 10.1097/IAE.00000000000002165
34. Buyru Özkurt Y., Akkaya S., Aksoy S., Şimşek M.H. Comparison of ranibizumab and subthreshold micropulse laser in treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2018 Nov;28(6):690–696. DOI: 10.1177/1120672117750056
35. Zhang X., Bao S., Lai D. et al. Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits breakdown of the blood-retinal barrier through differential regulation of VEGF-A and its receptors in early diabetic rat retinas. *Diabetes*. 2008 Apr;57(4):1026–33. DOI: 10.2337/db07-0982
36. Lee HB., Pulido JS., McCannel CA., Buettner H. Role of inflammation in retinal vein occlusion. *Can J Ophthalmol*. 2007 Feb;42(1):131–3. DOI: 10.1139/j06-101

37. Ip MS., Scott IU., VanVeldhuisen PC., 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 Sep;127(9):1101–14. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.234
38. Scott IU., Ip MS., VanVeldhuisen PC., 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 Ophthalmol.* 2009 Sep;127(9):1115–28. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.233
39. Haller JA., Bandello F., Belfort R Jr. et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2010 Jun;117(6):1134–1146.e3. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.03.032
40. Bezatis A., Spital G., Höhn F. et al: Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up – the SOLO study. *Acta Ophthalmol.* 2013 Aug;91(5):e340–7. DOI: 10.1111/aos.12020
41. Campochiaro PA., Heier JS., Feiner L. et al. BRAVO Investigators: Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010 Jun;117(6):1102–1112.e1. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.02.021
42. Brown DM., Campochiaro PA., Singh RP. et al. CRUISE Investigators: Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010 Jun;117(6):1124–1133.e1. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.02.022
43. Campochiaro PA., Brown DM., Awh CC. et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology.* 2011 Oct;118(10):2041–9. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.02.038
44. Brown DM., Campochiaro PA., Bhisitkul RB. et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology.* 2011 Aug;118(8):1594–602. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.02.022
45. Heier JS., Campochiaro PA., Yau L. et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusion: Long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology.* 2012 Apr;119(4):802–9. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.12.005
46. Tadayoni R., Waldstein SM., Boscia F. et al. Sustained Benefits of Ranibizumab with or without Laser in Branch Retinal Vein Occlusion: 24-Month Results of the BRIGHTER Study. *Ophthalmology.* 2017 Dec;124(12):1778–1787. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.06.027
47. Larsen M., Waldstein MS., Priglinger S. et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Central Retinal Vein Occlusion with Macular Edema: 24-Month Results of the CRYSTAL Study. *Ophthalmol Retina.* 2018 Feb;2(2):134–142. DOI: 10.1016/j.oret.2017.05.016
48. Korobelnik JF., Holz FG., Roeder 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 Jan;121(1):202–208. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.08.012
49. Brown DM., Heier JS., Clark WL. et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPENICUS study. *Am J Ophthalmol.* 2013 Mar;155(3):429–437.e7. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.09.026
50. Campochiaro PA., W Lloyd Clark., Boyer DS. et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology.* 2015 Mar;122(3):538–44. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.08.031
51. Chengfang Li., Rongrong Wang., Guojun Liu et al. Efficacy of panretinal laser in ischemic central retinal vein occlusion: A systematic review. *Exp Ther Med.* 2019 Jan;17(1):901–910. DOI: 10.3892/etm.2018.7034