

Клинические результаты лечения экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации Пегаптанибом

М.Ю. Бурова, Я. Студничка, Н. Йираскова, П. Розсивал, М. Калфержтова

Глазная клиника при факультетской больнице, Градец-Кралове (Чехия)

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить результаты интравитреального применения Пегаптаниба у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД).

Материал и методы. Исследуемую группу составили 77 пациентов с экссудативной формой ВМД, которые получили 9 интравитреальных инъекций 0,3 мг Пегаптаниба с шестинедельным интервалом между ними. Таким образом, первоначальная терапия длилась 1 год. В процессе и после лечения пациентам проводились флюоресцентная ангиография (ФАГ), оптическая когерентная томография (ОКТ), фоторегистрация глазного дна и измерения остроты зрения с максимальной коррекцией. По их результатам принималось решение о дальнейшей лечебной тактике в тех случаях, где это было необходимо.

Результаты. К концу нашего двухлетнего исследования полная облитерация хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) под воздействием Пегаптаниба наблюдалась у 38 па-

циентов; 19 пациентов пришлось перевести на интравитреальные инъекции Ранибизумаба; одному пациенту была назначена фотодинамическая терапия с Визудином; у 14 больных патологический процесс прогрессировал до стадии, когда какая-либо дальнейшая терапия бессильна; 2 пациентки выбыли по состоянию здоровья (кровоизлияние в мозг); 3 пациента после первого курса инъекций Пегаптаниба отказались от продолжения лечения, несмотря на сохранившуюся экссудативную активность ХНВ мембраны.

Выводы. Интравитреальное применение Пегаптаниба является относительно эффективной возможностью лечения экссудативной формы ВМД, так как стабилизация и улучшение остроты зрения наступили в 55,8% случаев, уменьшение макулярного отёка отмечалось в 67,5% случаев, облитерация неоваскулярной мембраны диагностировалась в 49,35% случаев.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, хориоидальная неоваскуляризация, экссудативный, Пегаптаниб, лечение. ■

Офтальмохирургия. – 2013. – № 2. – С. 32-37.

ABSTRACT

Clinical outcomes of the treatment of exudative age-related macular degeneration with Pegaptanib

M. Burova, J. Studnicka, N. Jiraskova, P. Rozsival, M. Kalfertova

The Faculty Hospital, Eye clinic, Hradec Kralove, Czech Republic

Purpose. To evaluate the results of intravitreal use of Pegaptanib in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD).

Material and methods. Our study includes 77 patients with exudative AMD, who received 9 injections of Pegaptanib 0.3mg with 6-weeks intervals between them. So the primary treatment lasted one year. During and after the treatment these patients underwent fluorescent angiography (FAG), optical coherence tomography (OCT), fundus photography and best corrected visual acuity (BCVA) examination. According to the results of these examinations a decision about a further treatment, whether it was necessary, was taken.

Results. By the end of our 2-year study 38 patients after therapy with Pegaptanib had complete obliteration of the choroidal

neovascularization (CNV), 19 patients were switched to Ranibizumab, one patient underwent photodynamic therapy with Visudyne, 14 patients had severe progression of AMD, when there was no sense in further treatment, 2 patients dropped out the study because of cerebral insult, 3 patients refused of any further treatment, in spite of persisting exudative activity of the CNV after the primary treatment.

Conclusion. Intravitreal application of Pegaptanib is a relatively effective treatment option of exudative AMD as BCVA was stabilized or improved in 55.8% of patients, macular edema decreased in 67.5% of patients and neovascular membrane was obliterated in 49.35% of patients.

Key words: age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, exudative, Pegaptanib, treatment. ■

Ophthalmosurgery. – 2013. – No. 2. – P. 32-37.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – заболевание, характеризующееся прогрессирующим поражением центральной фотоактивной зоны сетчатки, приводящим к тяжёлой и необратимой потере зрения [2]. В развитых странах ВМД является ведущей причиной практической слепоты среди населения старше 60 лет [10]. Её распространённость увеличивается с возрастом. В возрасте от 65 до 74 лет ВМД встречается у 10%, а в возрасте старше 75 лет – у 25% населения [9]. Экссудативная форма ВМД, составляя лишь 10% этого заболевания по встречаемости в целом, несёт на себе ответственность за 90% случаев тяжёлой потери зрения [3]. Решающим фактором в патогенезе экссудативной формы является вращение новообразованных сосудов через дефекты мембраны Бруха под пигментный эпителий или под нейрозпителий, т.е. развитие хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ). Основной причиной возникновения новообразованных сосудов и их патологической проницаемости была установлена повышенная продукция эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), главным образом его изоформы VEGF-165 [4]. Так называемая анти-VEGF-терапия заключается в ингибировании VEGF-факторов, находящихся как во внеклеточном, так и во внутриклеточном пространстве. В настоящее время в клинической практике доступны только блокаторы внеклеточных VEGF-факторов. К ним относятся такие препараты, как Пегаптаниб (Macugen®, Eyetech/Pfizer), Ранибизумаб (Lucentis®, Novartis) и Бевацизумаб (Avastin®, Genetech) [1, 5]. Последний официально зарегистрирован в 2004 г. в качестве сред-

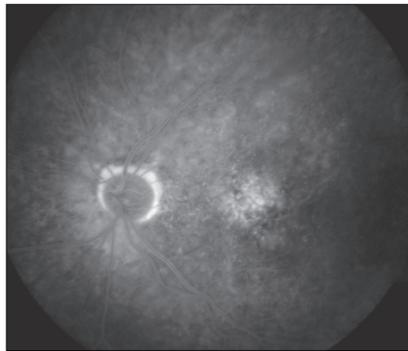


Рис. 1. Флюоресцентная ангиограмма пациента с окультной ХНВ

ства для лечения колоректального рака [1, 7, 9]. В офтальмологии препарат Авастин применяется пока off-label [7], т.е. за пределами указанного в инструкции назначения.

С внутриклеточными VEGF-блокаторами пока проводятся клинические испытания. Анти-VEGF-терапия настолько зарекомендовала себя, что постепенно начала вытеснять более старые методы лечения ВМД, такие как фотодинамическая терапия, транспупиллярная термотерапия, хирургическая экстракция ХНВ, лазерная коагуляция. Используются данные методы уже чаще как альтернативная терапия, в случае неэффективности анти-VEGF-препаратов либо при их недоступности, а также как компоненты комбинированного лечения ВМД [5].

Пегаптаниб является первым анти-VEGF-препаратом, официально разрешённым FDA (Food and Drug Administration) для лечения экссудативной формы ВМД. В Чехии препарат официально доступен к применению в клинической практике с апреля 2007 г. [6]. Пегаптаниб является аптамером РНК из 28 нуклеотидов, который связывает изомер VEGF-165. При интравитреальном

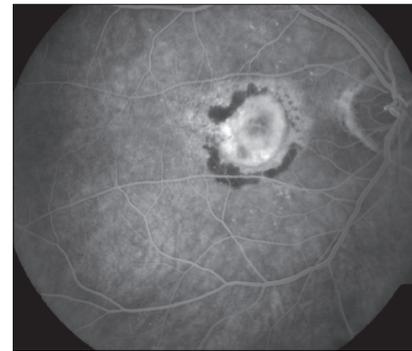


Рис. 2. Флюоресцентная ангиограмма пациента с классической ХНВ

введении препарат препятствует адгезии лейкоцитов и ингибирует возникновение патологической неоваскуляризации сетчатки [9].

ЦЕЛЬ

Оценка результатов интравитреального применения Пегаптаниба у пациентов с экссудативной формой ВМД, а также результатов двухлетнего наблюдения за ними от начала терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группу ретроспективно наблюдаемых пациентов составили 77 чел. (77 глаз). Среди них было 35 мужчин и 42 женщины. Средний возраст наблюдаемых составил 76,6 лет. Самому младшему пациенту на момент начала лечения было 55 лет, самому старшему – 89 лет.

Экссудативная форма ВМД, выявленная с помощью флюоресцентной ангиографии (ФАГ) на цифровой камере «FF 450+IR» фирмы Carl Zeiss и оптической когерентной томографии (ОКТ) на «OCT-3 Stratus» фирмы Carl Zeiss, ни у одного пациента не была ранее лечена. При этом у 40 пациентов была диагностирована окультная ХНВ (рис. 1), у 11 пациентов – классическая (рис. 2), и у 26 пациентов – смешанная (рис. 3).

Всем пациентам изначально был назначен курс лечения, состоящий из 9 интравитреальных инъекций Пегаптаниба с интервалом между инъекциями 6 недель. Все подписали информированное согласие

Для корреспонденции:

Бурова Мария Юрьевна, врач-офтальмолог, студент Ph.D. по офтальмологии;

Студничка Ян, врач-офтальмолог с научной степенью Ph.D.;

Йираскова Надя, врач-офтальмолог, профессор, Ph.D.;

Розсвал Павел, зав. клиникой, профессор, Csc., FEBO;

Калфержтова Мария, врач-офтальмолог с научной степенью Ph.D.;

Faculty Hospital, Eye clinic, Hradec Kralove

Адрес: Czech Republic, 50005, Hradec Kralove, Sokolska, 581

Тел.: (420 495) 832-691

E-mail: mrburova@seznam.cz



Рис. 3. Флюоресцентная ангиограмма пациента со смешанной ХНВ

с данной терапией. Инъекции проводились при соблюдении правил асептики и антисептики в условиях операционной в глазной клинике университетской больницы г. Градец-Кралове.

За 3 дня до инъекции и 3-5 дней после неё всем пациентам с целью профилактики инфекционных осложнений проводилась локальная антибиотикотерапия одним и тем же антибиотическим препаратом в форме глазных капель. Непосредственно перед инъекцией проводилась местная анестезия глазами каплями: Гидрохлоридом Тетракаина и 0,4%-ным Бенокси. Препарат Пегаптаниб вводился в количестве 0,3 мг (рекомендованная дозировка в Чешской Республике) в полость глаза на 4 мм темпорально от лимба. На следующий день каждый раз после инъекции всем пациентам измерялось внутриглазное давление и проводился осмотр как переднего, так и заднего сегмента глаза. Целью биомикроскопического исследования было своевременное выявление возможных постинъекционных осложнений, таких как отслойка сетчатки, кровоизлияние в стекловид-

ное тело, внутриглазное воспаление, токсическое поражение хрусталика. Также всем пациентам регулярно проводилась визометрия и фоторегистрация глазного дна с помощью фундус-камеры (рис. 4).

После всего курса инъекций (через год от начала лечения) пациентам проводились контрольные ФАГ и ОКТ. По их результатам принималось решение о дальнейшей лечебной тактике в тех случаях, где это было необходимо.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Перед началом терапии острота зрения у всех пациентов в среднем составляла $34,9 \pm 13,41$ букв по таблице ETDRS. После проведения серии из 9 инъекций Пегаптаниба средняя острота зрения составляла $33,1 \pm 16,09$ букв по таблице ETDRS, т.е. изменилась незначительно ($p > 0,05$). При этом улучшение остроты зрения отмечалось у 35 пациентов из 77 (45,45%). За улучшение остроты зрения у каждого пациента, взятого в отдельности, мы принимали увеличение данного параме-

тра на 1 ряд букв по таблице ETDRS и более. В среднем в этой группе больных острота зрения улучшилась от $34,45 \pm 13,46$ до $44,83 \pm 12,6$ букв по таблице ETDRS ($p < 0,001$). У 34 пациентов (44,15%) из 77 показатели остроты зрения снизились в среднем от $37,02 \pm 11,76$ до $22,52 \pm 10,77$ букв по таблице ETDRS ($p < 0,001$). У 8 пациентов (10,4%) острота зрения после введения 9 инъекций Пегаптаниба осталась без изменений – в среднем $29,25 \pm 18,9$ букв по таблице ETDRS (табл. 1). Таким образом, стабилизация и улучшение остроты зрения наблюдались у 43 пациентов (55,84%).

Контрольное проведение ОКТ у всех исследуемых нами пациентов показало уменьшение величины отёка центральной части сетчатки (рис. 5, 6) у 52 больных, или 67,53% (от исходных $317,1 \pm 87,01$ до $238,42 \pm 54,87$ мкм в среднем, $p < 0,001$), увеличение величины отёка у 22 больных, или 28,57% (от исходных $279,7 \pm 57,94$ до $353,05 \pm 81,93$ мкм в среднем, $p < 0,001$) и отсутствие изменений толщины сетчатки в макулярной области у 3 пациентов, или у 3,9% ($230 \pm 35,5$ мкм в среднем).

Таблица 1

Изменение показателей ОКТ и остроты зрения после первого курса лечения Пегаптанибом, состоящего из 9 инъекций

| Динамика | Показатели ОКТ | | Показатели остроты зрения | |
|-------------|----------------------|--------|---------------------------|--------|
| | абс. число пациентов | % | абс. число пациентов | % |
| Улучшение | 52 | 67,53% | 35 | 45,45% |
| Без перемен | 3 | 3,9% | 8 | 10,4% |
| Ухудшение | 22 | 28,57% | 34 | 44,15% |



Рис. 4. Глазное дно пациента с экссудативной формой ВМД: а) перед началом лечения интравитреальными инъекциями Пегаптаниба; б) в процессе лечения интравитреальными инъекциями Пегаптаниба; в) по окончании курса инъекций Пегаптаниба

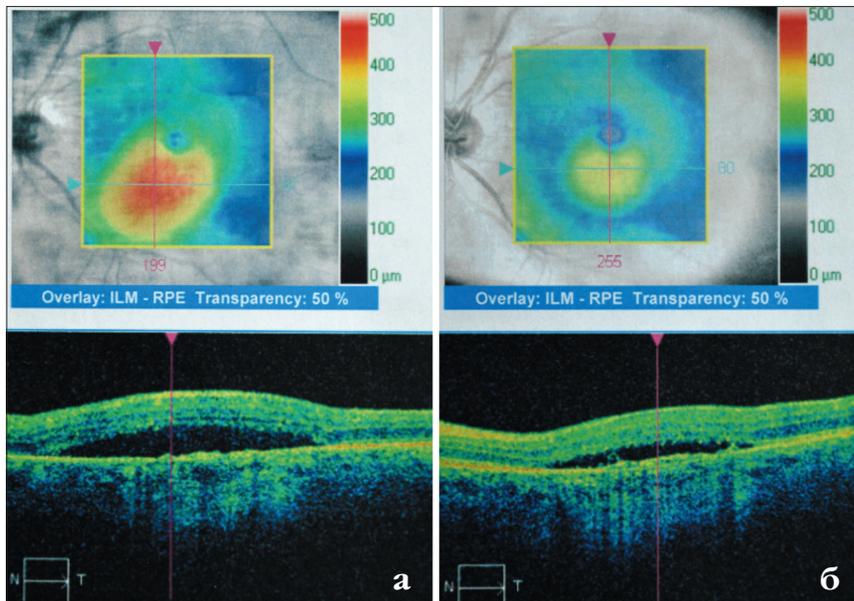


Рис. 5. Оптическая когерентная томография пациента Ш. до (а) и после введения 9 интравитреальных инъекций Пегаптаниба (б). Толщина центральной части сетчатки уменьшилась за счет снижения объема жидкости под нейроэпителием. Частичное купирование отёка отчетливо видно и на топографической карте толщины макулы

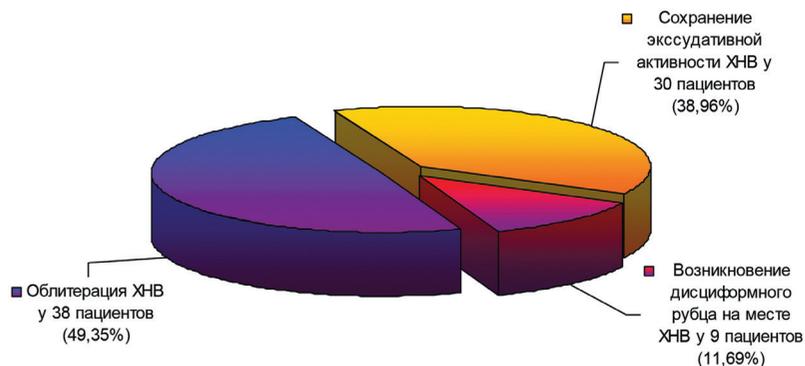


Рис. 7. Состояние макулярной области сетчатки пациентов после первого курса лечения Пегаптанибом

Контрольная ФАГ после курса лечения не проводилась только двум пациентам из 77. Одному пациенту данная диагностическая процедура была противопоказана по состоянию здоровья. По данным ОКТ у этого больного сохранился значительный отёк макулы, и, несмотря на то, что показатели остроты зрения улучшились, было принято решение назначить данному пациенту ещё один курс лечения, состоящий также из 9 инъекций Пегаптаниба. У второго пациента, которому не удалось ввести флюоресцеин в связи с очень плохим состоянием сосудов, а соответственно и провести ФАГ, толщина макулы на ОКТ значительно уменьшилась, на фото глазного дна

наблюдались признаки атрофии ретинального пигментного эпителия, острота зрения осталась прежней. Эти данные расценивались нами как стабилизация патологического процесса. Больному было рекомендовано периодическое контрольное обследование у офтальмолога.

У остальных 75 пациентов при проведении контрольной ФАГ было выявлено следующее: у 37 больных наблюдалась облитерация ХНВ, у 29 больных сохранилась экссудативная активность ХНВ, у 9 – был сформирован фиброзный (дисциформный) рубец в макулярной области.

Таким образом, после курса лечения, состоящего из 9 инъекций Пегаптаниба, из 77 пациентов стаби-

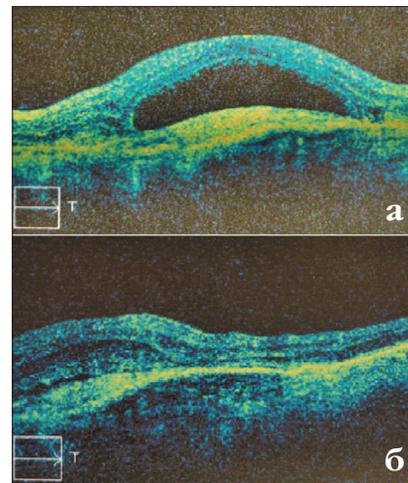


Рис. 6. Оптическая когерентная томография пациента Л. до начала терапии Пегаптанибом (а) и по её окончании (б). Жидкость, продуцируемая хориоидальной неоваскуляризацией под нейроэпителием, по большей части исчезла, что привело к уменьшению толщины макулы

лизация патологического процесса была достигнута у 38 (49,35%), активность процесса сохранилась у 30 пациентов (38,96%), а у 9 пациентов (11,69%) патология перешла в конечную фиброзную стадию (рис. 7).

В группе пациентов с сохранившейся экссудативной активностью было решено продолжить лечение у 21 больного, при этом 10 пациентов было решено перевести на интравитреальные инъекции Ранибизумаба. Одному пациенту также был назначен Ранибизумаб, но для лечения другого глаза, так как в исследуемом глазу хоть и сохранялась активность ХНВ, но острота зрения после серии Пегаптаниба снизилась до показателей, при которых дальнейшие попытки лечения не имеют смысла. 9 пациентов продолжили лечение Пегаптанибом. Им была назначена вторая серия из 9 инъекций. И последнему пациенту была назначена фотодинамическая терапия (ФДТ) с Визудином.

У оставшихся 9 пациентов с сохранившимися на ФАГ признаками активности процесса дальнейшее лечение не проводилось по следующим причинам: одна пациентка отказалась от какой-либо последующей терапии; у 3 пациентов после серии инъекций Пегаптаниба отмечено значительное увеличение ХНВ и ухудшение остроты зрения до такой степени, что дальнейшая тера-

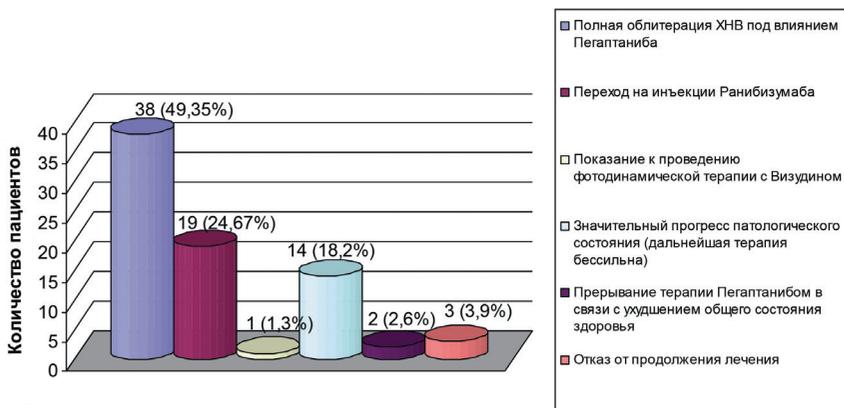


Рис. 8. Результаты двухлетнего наблюдения пациентов от начала терапии Пегаптанибом

пия была бы бессмысленна; а за 5 пациентами было решено наблюдать, так как их острота зрения за время лечения не ухудшилась, и на ОКТ не было выявлено признаков отёка сетчатки. За год наблюдения показатели ОКТ у этих пациентов были в норме (в среднем $203,4 \pm 18,33$ мкм), острота зрения не изменилась. В связи с этим последующие контрольные обследования на нашей клинике они не проходили.

Возвращаясь к пациентам, продолжавшим терапию, нужно отметить, что больные, переведённые на иные способы лечения ВМД (интравитреальные инъекции Ранибизумаба, ФДТ), в рамках данной научно-исследовательской работы далее не наблюдались, а становились обычными подопочечными специалистами нашей клиники.

Для нас же представляли интерес пациенты, лечившиеся исключительно Пегаптанибом. Как уже указывалось выше, 9 пациентам с сохранившейся активностью патологического процесса была назначена вторая серия Пегаптаниба, состоящая из 9 инъекций. Однако трое больных не получили всю серию инъекций целиком: у двух пациенток произошло кровоизлияние в мозг, и, соответственно, был прекращён курс анти-VEGF-терапии, а у третьей пациентки начал быстро прогрессировать отёк макулы. Пациентку перевели на инъекции Ранибизумаба. Остальные 6 пациентов прошли полный курс лечения. При этом у 4 из них на контрольной ФАГ наблюдалась облитерация ХНВ без просачивания флюоресцеина. Улучшение подтверждалось данными ОКТ

(в среднем $215,66 \pm 18,92$ мкм против $269,75 \pm 37,79$ мкм в исходном состоянии, $p < 0,05$, экссудация жидкости под нейроэпителий исчезла) и показателями остроты зрения (в среднем $42,75 \pm 4,5$ против $33,25 \pm 10,9$ букв по таблице ETDRS, $p > 0,05$). У двух оставшихся пациентов наблюдалось ухудшение – прогрессирование отёка в макулярной области. У одного из этих пациентов к тому же образовался обширный дисциформный рубец. Второму пациенту был рекомендован переход на лечение Ранибизумабом.

Что касается тех 38 пациентов с облитерированной ХНВ после первого курса инъекций Пегаптаниба, то во время их последующего наблюдения у 9 пациентов (23,68%) был выявлен рецидив ХНВ с признаками экссудативной активности (у 5 больных – через полгода наблюдения, у 4 больных – через год). Всем этим пациентам было рекомендовано продолжение анти-VEGF-терапии. 6 чел. было сразу переведено на инъекции Ранибизумаба. Двое пациентов отказались от какой-либо последующей терапии. Одному пациенту назначили 2-ю серию инъекций Пегаптаниба, после которой он также был переведен на Ранибизумаб ввиду сохранившегося отёка в макулярной области.

Итак, можно подвести следующие итоги: к концу нашего двухлетнего исследования (от начала терапии) полная облитерация ХНВ под воздействием Пегаптаниба наблюдалась у 38 пациентов из 77, или у 49,35% (сюда также относятся и те пациенты, у которых после первого курса лечения наблюдалась не-

которое время небольшая активность процесса, и те, что прошли второй курс лечения); 19 пациентов (24,67%) пришлось перевести на интравитреальные инъекции Ранибизумаба; одному пациенту (1,3%) была назначена фотодинамическая терапия с Визудином; у 14 больных (18,2%) патологический процесс прогрессировал до стадии, когда какая-либо дальнейшая терапия бессильна; 2 пациентки (2,6%) выбыли по состоянию здоровья (кровоизлияние в мозг); 3 пациента (3,9%) после первого курса инъекций Пегаптаниба отказались от продолжения лечения, несмотря на активность процесса (рис. 8). С точки зрения типа исходной ХНВ эти же результаты представлены в табл. 2.

Таким образом, терапия препаратом Пегаптаниб была эффективна у половины наших пациентов. У этих больных не только была достигнута стабилизация патологического процесса, но и средняя острота зрения несколько улучшилась (по таблице ETDRS от $33,3 \pm 12,13$ до $34,3 \pm 13,73$ букв, $p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что эффективность Пегаптаниба выше в том случае, если лечение начато на более ранних стадиях экссудативной формы ВМД, т.е. чем хуже зрительные функции, тем меньше шансов на улучшение остроты зрения. Некоторые авторы даже приводят минимальную остроту зрения 6/18 (приблизительно 45 букв по таблице ETDRS), при которой еще имеет смысл начинать лечение Пегаптанибом [5]. Однако в нашем исследовании средняя начальная острота зрения пациентов, у которых терапия Пегаптанибом была успешной, несущественно отличалась от таковой у пациентов со значительным прогрессированием заболевания к концу лечения ($33,3 \pm 12,13$ против $29,3 \pm 12,82$ букв по таблице ETDRS, $p > 0,05$). Интересен и тот факт, что средняя начальная острота зрения пациентов, переведённых в конечном итоге на инъекции Ранибизумаба, составляла $44,6 \pm 11,09$ букв по таблице ETDRS, что заметно превышало этот показатель у пациентов, в чьих случаях

инъекции Пегаптаниба были эффективны ($p < 0,001$).

Заслуживает внимания также то, что среди пациентов со стабилизацией патологического процесса преобладали женщины (57,9% женщин против 42,1% мужчин), а среди пациентов со значительным прогрессированием заболевания к концу лечения преобладали мужчины (71,4% мужчин против 28,6% женщин). При этом средняя начальная острота зрения женщин и мужчин в данных группах отличалась незначительно ($33,4 \pm 11,67$ и $33,2 \pm 13,11$ букв по таблице ETDRS в первой группе, $31,7 \pm 9,21$ и $28,3 \pm 14,32$ букв по таблице ETDRS во второй, $p > 0,05$). Следовательно, можно предположить, что женщины лучше мужчин реагируют на лечение Пегаптанибом.

Что касается постинъекционных осложнений, то у наших больных не было выявлено ни эндофтальмита, ни токсического поражения хрусталика, ни отслойки сетчатки. Только у одной пациентки с дисциформным рубцом отмечался гемофтальм, развившийся на 18-м мес. от начала терапии на фоне субмакулярного кровоизлияния. Однако утверждать, что это было вызвано непосредственно инъекциями Пегаптаниба, нельзя. Данное состояние часто возникает и у пациентов, не получающих анти-VEGF-терапию.

ВЫВОДЫ

1. В нашем исследовании применение 9 интравитреальных инъекций Пегаптаниба, следующих подряд за собой через каждые 6 недель, показало себя относительно эффективным методом лечения экссудативной формы ВМД: стабилизация и улучшение остроты зрения наступили в 55,8% случаев, уменьшение макулярного отёка отмечалось в 67,5% случаев, облитерация неоваскулярной мембраны диагностировалась в 49,35% случаев.

2. У части больных (в нашей работе у 23,68%) после прекращения терапии Пегаптанибом наступает рецидив ХНВ с последующим прогрессированием заболевания. Потому пациентам, лечившимся с ВМД, настоятельно рекомендуется прово-

Таблица 2

Распределение результатов двухлетнего наблюдения пациентов от начала терапии Пегаптанибом по типу исходной ХНВ

| Результат | Тип хориоидальной неоваскуляризации | | | Общее число |
|--|-------------------------------------|-----------|-----------|-------------|
| | классический | смешанный | окулярный | |
| Полная облитерация ХНВ | 6 | 14 | 18 | 38 |
| Переход на инъекции Ранибизумаба | - | 6 | 13 | 19 |
| Значительный прогресс патологического состояния | 4 | 3 | 7 | 14 |
| Показание к проведению ФДТ с Визудином | 1 | - | - | 1 |
| Прерывание терапии Пегаптанибом в связи с ухудшением общего состояния здоровья | - | 1 | 1 | 2 |
| Отказ от продолжения лечения | - | 2 | 1 | 3 |

дить диспансеризацию и регулярные осмотры у офтальмолога.

3. Интравитреальное введение Пегаптаниба – относительно безопасный метод лечения экссудативной формы ВМД. Риск возникновения возможных осложнений значительно уступает положительному терапевтическому эффекту данного метода.

4. Долгосрочный прогноз лечения экссудативной формы ВМД как Пегаптанибом, так и иными анти-VEGF-препаратами, остаётся неопределённым. В связи с этим необходим дальнейший интенсивный научный поиск в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахов Ю.С., Даль Н.Ю. Новые возможности в лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации // Российский офтальмологический журнал.– 2008.– № 1.– С. 52-55.
2. Егоров Е.А., Романенко И.А. Возрастная макулярная дегенерация. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения // РМЖ. Клиническая офтальмология.– 2009.– № 1.– С. 42.
3. Chrapek O. Současné možnosti léčby vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace // Remedia.– 2007.– № 6.– P. 610-616.

4. Doležalová J., Karel I., Hallová H. Naše dvouleté zkušenosti s léčbou vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace bevacizumabem (Avastin) // Česká a Slovenská Oftalmologie.– 2010.– № 1.– P. 10-14.

5. Ernest J., Hejsek L., Němec P., Rejmont L. Makulární degenerace. Trendy v léčbě věkem podmíněné makulární degenerace.– 2010.– P. 150.

6. Kolář P. Roční zkušenost s pegaptanibem v léčbě vlhké formy VPMD // Farmakoterapie. Listopad.– 2008.– P. 3-5.

7. Mitchell P., Korobelnik J-F, Lanzetta P., Holz F.G. et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials // Br. J. Ophthalmol.– 2009.– Vol. 93.

8. Rogério A. Costa, Rodrigo Jorge, Daniela Calucci, José A. Cardillo et al. Intravitreal Bevacizumab for Choroidal Neovascularization Caused by AMD (IBeNA Study): Results of a Phase I Dose-Escalation Study // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. Oct.– 2006.– Vol. 47, № 10.– P. 4569-4578.

9. Studnička J. Novinky v léčbě věkem podmíněné makulární degenerace // Trendy soudobé oftalmologie. Svazek 5.– 2008.– P. 217-227.

10. Yi Yu, Tusbar R. Bhangale, Jesen Fagerness, Stephan Ripke et al. Common variants near FRK/COL10A1 and VEGFA are associated with advanced age-related macular degeneration // Human Molecular Genetics.– 2011.– Vol. 20.– № 18.– P. 3699-3709.

Поступила 02.02.2013