

Метаанализ клинических исследований эффективности ретинопротекторной терапии «сухой» формы ВМД с применением препарата Ретиналамин® по динамике остроты зрения

В.П. Еричев, С.Ю. Петров, А.В. Волжанин

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва

РЕЗЮМЕ

Цель: провести метаанализ отечественных рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности терапии «сухой» формы возрастной макулодистрофии (ВМД) комплексом водорастворимых полипептидных фракций сетчатки.

Методы: поиск опубликованных клинических исследований был проведен на сетевом ресурсе ООО «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). В метаанализ были включены русскоязычные клинические исследования эффективности Ретиналамина, применяемого по способу введения и дозировке согласно инструкции по медицинскому применению у пациентов с «сухой» формой ВМД.

Результаты: при первичном поиске выявлено 320 публикаций, в которых упоминался Ретиналамин. Из них 11 являлись РКИ, соответствующими заявленным требованиям, и были включены в метаанализ. Помимо парабульбарного и внутримышечного введения, соответствующего инструкции, препарат применялся субконъюнктивально, методом электрофореза и подкожно в височной зоне. В трех исследованиях срок наблюдения составляет 3 мес., в одном – 5 мес., в четырех – 6 мес., в двух – 12 мес. В остальных исследованиях срок наблюдения – меньше 3 мес. Во всех исследованиях приведена острота зрения непосредственно после завершения курса лечения.

В результате метаанализа было выявлено достоверное увеличение остроты зрения, наиболее выраженное при применении препарата у пациентов с «промежуточной» стадией заболевания (AREDS 3) в сроки до 6 мес. Положительная динамика изменения остроты зрения сохраняется в первые 3 мес. после курса лечения. При проведении повторного курса через 3–6 мес. наблюдалось дальнейшее улучшение. В исследованиях широко применялись периметрия и электрофизиологические методы исследования, которые также демонстрировали положительную динамику. Также применялись оптическая когерентная томография, методы исследования кровотока и ряд других подходов. Тем не менее конкретные диагностические методики разнятся, что вкупе с низким уровнем статистической обработки затрудняет проведение всестороннего метаанализа.

Заключение: метаанализ РКИ выявил доказанную эффективность Ретиналамина в терапии «сухой» формы ВМД.

Ключевые слова: метаанализ, возрастная макулярная дегенерация, Ретиналамин.

Для цитирования: Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В. Метаанализ клинических исследований эффективности ретинопротекторной терапии «сухой» формы ВМД с применением препарата Ретиналамин® по динамике остроты зрения // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 4. С. 219–226.

ABSTRACT

Efficiency of retinoprotective dry AMD therapy with Retinalamin®: a randomized clinical trials meta-analysis based on the dynamics of visual acuity

Erichev V.P., Petrov S.Yu., Volzhanin A.V.

The Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow

Aim. A meta-analysis of randomized clinical trials of efficiency and safety of Retinalamin water-soluble polypeptide retinal fractions therapy in patients with dry age-related macular degeneration (AMD), conducted in Russia.

Methods. Published results of various clinical trials were searched online with the use of the “Scientific electronic library” (elibrary.ru). Meta-analysis included the Russian-language clinical trials of Retinalamin efficacy, where its route of administration and dosage corresponded with the guidelines for medical use of Retinalamin in patients with dry AMD.

Results. Primary search revealed 320 publications in which Retinalamin was mentioned. 11 of those publications were the results of randomized clinical trials, that met the requirements, and hence were included into the meta-analysis. Beside the parabolbar and intramuscular administration, Retinalamin was also administered subconjunctivally, by electrophoresis and subcutaneously in temporal zone. In three studies the observation period is 3 months, in one study it is 5 months, in four studies it is 6 months, and in two studies it is 12 months. In other studies the observation period is less than 3 months. All the studies present the changes in visual acuity right after the therapy course.

Meta-analysis revealed a statistically significant improvement of visual acuity, most pronounced in patients with AREDS 3 AMD stage up to 6 months after Retinalamin treatment. The positive dynamics in visual acuity changing persists during the first 3 months. Repeated therapy courses in 3-6 months provided further progress. In most of the trials patients underwent perimetry and electrophysiological examinations that also showed improvement after treatment. Optical coherence tomography, blood flow examination and a series of other tests were also used. However, varying diagnostic methods in different trials as well as a low level of statistical data processing, impeded the fulfillment of a comprehensive analysis.

Conclusion. *Randomized clinical trial meta-analysis proved the efficacy of Retinalamin therapy in patients with dry AMD.*

Key words. *Meta-analysis, dry AMD, Retinalamin.*

For citation: *Erichiev V.P., Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. Efficiency of retinoprotective dry AMD therapy with Retinalamin®: a randomized clinical trials meta-analysis based on the dynamics of visual acuity //RMJ. Clinical ophthalmology. 2017. № 4. P. 219–226.*

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) (центральная хориоретинальная дегенерация, сенильная макулопатия, центральная инволюционная дистрофия, центральная дисциформная дистрофия, болезнь Кунта – Юниуса) – наиболее распространенное хроническое дегенеративное заболевание сетчатки, поражающее центральное зрение. Занимая 5% в общей доле слепоты, ВМД является ведущей причиной потери зрения в развитых странах у людей старше 50 лет, при этом риск заболевания увеличивается экспоненциально каждые 10 лет жизни [1, 2].

В 85–90% случаев ВМД протекает в виде «сухой» формы, сопровождаясь атрофией пигментного эпителия и образованием друз без проявлений экссудации и неоваскуляризации [3]. В ходе естественного старения сетчатка претерпевает ряд изменений, связанных преимущественно с утратой фотосенсорного слоя [4, 5]. Невозобновимость пигментного эпителия и его функция поглощения собственных клеток и дисков фоторецепторов обуславливают естественные накопления липофусцина, увеличивающиеся с возрастом [6]. Феномен угасания макулярного рефлекса с возрастом также физиологичен и обоснован увеличением площади бессосудистой области зоны фовеа и измельчением ямки фовеолы [7]. Для диагностики ВМД на основании изменений глазного дна применяют классификацию AREDS, названную по исследованию, в котором она изначально выполняла роль критериев включения и разделения на группы [8]. Первая стадия по AREDS соответствует естественным возрастным изменениям и описывается как единичные друзы размером до 63 мкм. Вторая и третья стадии по AREDS соответствуют классическому пониманию «начальной» и «продвинутой» стадий «сухой» ВМД и описываются как наличие друз размером 63–124 и более 124 мкм с географической атрофией соответственно. Четвертая стадия AREDS описывает терминальную ВМД.

Патогенез заболевания к настоящему моменту полностью не изучен, однако известно о генетической природе болезни, факторах риска и механизмах поражения ткани сетчатки. Помимо образования липофусцина и формирования друз происходит поражение пигментного эпителия, гистологически проявляющееся гипертрофией и миграцией пигментных клеток в субретинальное пространство. Ключевым элементом патогенеза при поражении пигментного эпителия считают оксидативный стресс. Высокое потребление кислорода, постоянная подверженность световому воздействию и участие в перекисном окислении липидов при контакте с фоторецепторами обуславливают анатомическую предрасположенность пигментных клеток к подобному повреждению. При развитии ВМД оксидативный стресс, как правило, сопутствует дисфункции аутофагии – основного лизосомального защитного механизма, отвечающего на возрастные изменения ткани [9]. Разрушение пигментного эпителия ассоциируется с развитием воспалительного иммунологического ответа и ухудшением течения заболевания. В целом изучение патогенеза и разработка лечения ВМД в аспекте локальной иммунологической ре-

акции, связанной с нарушением гематофтальмического барьера, на текущий момент являются одним из наиболее перспективных направлений [10].

Целью лечения «сухой» формы ВМД является замедление прогрессирования заболевания. Предложено множество вариантов консервативной терапии, основанных на предполагаемых патогенетических механизмах, однако их эффективность является одним из наиболее спорных вопросов современной офтальмологии. Определены модифицируемые факторы риска, однако с высокой достоверностью к ним относят только курение [11]. В ряде исследований выявлена связь между гипертонической болезнью и ВМД [12–14]. В других исследованиях авторы говорят об отсутствии связи между ВМД и заболеваниями сердечно-сосудистой системы [15–17].

К настоящему моменту серия рандомизированных двойных слепых исследований AREDS является основным исследовательским материалом, посвященным терапии «сухой» ВМД. По результатам начальных работ были сделаны рекомендации о применении цинка и антиоксидантов у пациентов с «сухой» ВМД, при этом был обнаружен повышенный риск рака легких у курильщиков при применении бета-каротина [18]. В последующих исследованиях было обнаружено, что применение омега-3 жирных кислот, лютеина и зеаксантина не приводит к дальнейшему улучшению прогноза. Однако было обнаружено, что у пациентов, не принимавших бета-каротин в ходе первого исследования, риск прогрессирования был ниже при приеме лютеина и зеаксантина. Это позволило авторам предположить взаимозаменяемость бета-каротина и лютеина с зеаксантином [19]. Позже в Кохрановских обзорах были подтверждены положительное действие поливитаминов и антиоксидантов и отсутствие эффекта при применении лютеина, зеаксантина и омега-3 жирных кислот [20, 21].

В конце XVIII в. физиологом Броун-Секаром впервые была предпринята попытка использовать эндогенные физиологически активные вещества для лечения различных заболеваний. Он использовал экстракты из семенных желез различных животных в качестве омолаживающего средства. В дальнейшем для лечения различных заболеваний начали применять вещества полипептидной природы, полученные из разных органов и тканей (головного и костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, легких, печени, вилочковой железы, сетчатки и др.). Эти вещества получили название пептидных биорегуляторов или цитомединов, они являются щелочными полипептидами, имеющими молекулярную массу от 1 тыс. до 10 тыс. Да. Их получают из различных тканей с помощью метода кислотной экстракции с последующей очисткой от балластных веществ. Данный метод получения исключает возможность переноса вирусов и протоонкогенов, что обеспечивает безопасность применения данных веществ в клинической практике. Независимо от того, из каких органов и тканей они были получены, цитомедины влияют на клеточный и гуморальный иммунитет, состояние системы гомеостаза, перекисное окисление липидов и другие защитные и физиологические реакции организма. Это действие выражено

в разной степени и зависит от применяемой дозы. Цитомины, получаемые из тканей головного мозга и сетчатки, обладают функцией нейропептидов и участвуют в регуляции деятельности нервной ткани. Изучение возможности применения нейропептидов в офтальмологии началось в 1987 г. В настоящее время используются такие нейропептиды, как Ретиналамин и Кортексин производства ООО «Герофарм» (Россия).

Кортексин – комплекс пептидов, выделенных из коры головного мозга крупного рогатого скота и свиней. Согласно инструкции по медицинскому применению он относится к фармакологической группе «ноотропное средство», обладает антиоксидантным, ноотропным, нейропротекторным, тканеспецифическим действием и рекомендуется для применения в неврологии.

Препарат Ретиналамин представляет собой комплекс водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из сетчатки крупного рогатого скота, с молекулярной массой не более 10 000 Да. Согласно инструкции по медицинскому применению от 17.02.2016 г. препарат оказывает стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, глиальных клеток при дистрофических изменениях, ускоряет восстановление световой чувствительности сетчатки, нормализует проницаемость сосудов, уменьшает проявления местной воспалительной реакции, стимулирует репаративные процессы при заболеваниях и травмах сетчатки глаза. Механизм действия Ретиналамина определяется его метаболической активностью: препарат улучшает метаболизм тканей глаза и нормализует функции клеточных мембран, улучшает внутриклеточный синтез белка, регулирует процессы перекисного окисления липидов, способствует оптимизации энергетических процессов [22–25]. Препарат показан при ряде патологий сетчатки, а также при компенсированной первичной открытоугольной глаукоме, парабульбарно или внутримышечно по 5 мг 1 р./сут, курс лечения составляет 10 дней. Препарат растворяют в 1–2 мл воды для инъекций, 0,9% раствора натрия хлорида или 0,5% раствора прокаина (новокаина).

Нами была поставлена цель провести метаанализ отечественных рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности терапии «сухой» формы ВМД комплексом водорастворимых полипептидных фракций сетчатки.

Материал и методы

Метаанализ можно определить как «количественный систематический обзор литературы». От описательного обзора его отличает количественный анализ результатов исследований. Преимущества метаанализа наиболее очевидны в тех случаях, когда результаты индивидуальных исследований противоречат друг другу или размер каждого исследования слишком мал, а организация широкомасштабного исследования слишком затратна.

Поиск литературы проводили по электронной базе ООО «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru) после входа в личный кабинет пользователя. Печатные работы для метаанализа отбирали согласно следующим критериям: клиническое исследование, опубликованное на русском языке в периодической научной литературе, в результате которого проводится анализ эффективности при-

менения препарата Ретиналамин, применяемого по способу введения и дозировке согласно последней версии утвержденной инструкции по медицинскому применению у пациентов с «сухой» формой ВМД. Структурная схема результатов стратегии поиска представлена на рисунке 1. Таким образом, всего было отобрано 11 публикаций, соответствующих поставленным критериям [26–36].

Результаты метаанализа

В анализ было включено 11 публикаций за период 2006–2017 гг. [26–36], одно из исследований было выполнено на Украине [28].

Число пациентов и глаз. В 9 работах из 11 число пациентов было указано, однако число глаз, вошедших в исследование, отмечено только в 8 статьях [26–28, 31, 33–36]. Средний возраст пациентов приведен в 8 работах [29–36].

Клинические характеристики пациентов. В 6 работах исследователи анализировали эффективность терапии без деления пациентов с ВМД на какие-либо стадии заболевания [26–29, 31, 35]. В работе С.В. Трофимовой пациентов подразделяли на 3 подгруппы по остроте зрения [33]. Н.Х. Хасанова, используя тот же критерий, сформировала уже 6 подгрупп [36]. В работе С.А. Коротких были отобраны пациенты с 2 и 3 стадиями по AREDS [30]. Т.С. Федотова обследовала больных с 2 и 4 стадиями по AREDS [34]. В исследовании В.В. Нероева включили пациентов со всеми тремя стадиями по AREDS (2–4) и с клиническими проявлениями ВМД [32].

Как указано выше, были отобраны работы, в которых методика введения Ретиналамина соответствовала или максимально приближалась к заявленной в инструкции. Таким образом, парабульбарный метод применен в 5 исследованиях [27, 28, 33, 35, 36], внутримышечный – в 2-х [29, 32], субконъюнктивальный – в 3-х [26, 30, 31], путем эндоназального электрофореза – в 2-х [26, 31], в 1 работе применяли подкожные инъекции в височную область [34]. Объем вводимого препарата и число инъекций соответствовали рекомендуемому.



Срок наблюдения больных существенно варьировал, что затруднило проведение сравнительного метаанализа (табл. 1). В среднем пациентов обследовали до курса лечения, сразу после (10 дней), спустя 1, 3, 6, 9 и 12 мес.

Методы обследования. Оценка остроты зрения является одним из наиболее объективных методов исследования степени снижения зрительных функций при макулярной дегенерации. Во всех 11 клинических исследованиях проводили оценку остроты зрения по стандартному отечественному алгоритму, что позволило провести наиболее адекватную сравнительную оценку эффективности терапии.

Также во всех исследованиях проводили оценку состояния полей зрения, в большинстве – с помощью статической периметрии [26, 28, 30–35], в 3-х также применяли кинетический алгоритм [27, 29, 36]. К сожалению, не все авторы приводили результаты периметрии, а опубликованные данные сильно варьировали по методам оценки: наличие центральных скотом [30, 34, 35], их площадь [27, 33], средний показатель световой чувствительности [32], оценка контрастной чувствительности [28], определение периферических границ поля зрения [29, 36].

Ряд авторов исследовали электрофизиологические показатели: общую, ритмическую ЭРГ и зрительные вызванные потенциалы [27]; А- и В-волны макулярной ЭРГ [26, 31, 32, 34, 35].

Среди прочих методов следует отметить определение ретиальной остроты зрения [33], генетическое тестирование [34], определение качества жизни [29], тест с помощью сетки Амслера [33], определение линейной скорости кровотока в глазничной артерии [33], комплексную реоофтальмографию и доплерографию [26, 31], оптическую когерентную томографию макулярной зоны [28, 30, 32].

Статистическая обработка данных. В 5 работах авторы рассчитывали средние значения (М), стандартное отклонение (σ) и уровень значимости (p) [27, 28, 30, 32, 35]. В работах Н.В. Морозовой и Ю.С. Астахова статистическая обработка представлена только уровнем значимости [26, 31]. Зачастую офтальмологические показатели имеют ненормальное распределение, это требует оценки непараметрическими методами, что не сделано ни в одной работе. В 4-х исследованиях методы статистики не упоминаются [29, 33, 34, 36].

Оценка динамики остроты зрения

Данные визометрии, являясь стандартом любого офтальмологического обследования, приводились авторами всех исследований. Однако в ряде работ указывался только средний процент улучшения остроты зрения в разные сроки после терапии (рис. 2) [27, 33–36]. По данным Т.С. Федотовой, спустя 10 дней комплексной терапии (Ретиналамин, Кортексин, Нормофтал) улучшение остроты зрения было достигнуто в 100% случаев. В исследовании Н.Х. Хасановой тот же результат был получен после 10-дневного курса монотерапии Ретиналамином. При субтенонном и парабульбарном введении препарата в работе Ц. Гао спустя 10 дней монотерапии были зафиксированы схожие результаты – порядка в 82% случаев. Спустя 3 мес. терапии при парабульбарном введении Ретиналамина положительная динамика несколько снижается – 74,1% и 70,9% по данным С.В. Трофимовой и В.Х. Хавинсона.

Большая часть авторов, описывая динамику остроты зрения, приводит средние величины со стандартным отклонением, что позволило провести классический метаанализ эффективности препарата в различные сроки. Спу-

Таблица 1. Основные характеристики исследований, включенных в метаанализ

Table 1. Main features of included studies

№	Ф. И. О. первого автора 1st author's name	Год Year	Место проведения Location	N больных/глаз N patients/eyes	Возраст Age	Стадия ВМД ARMD stage	Метод введения Administration method	Срок наблюдения Observation period	Стат. обработка Statistics
1	Трофимова С.В. Trofimova S.V.	2006	Санкт-Петербург Saint Petersburg	88/168	49–87	n 3 (Vis)	п/б parabulbar	3 мес./months	-
2	Гао Ц. Gao J.	2008	Саратов Saratov	134/155	-	-	п/б, с/т parabulbar, subtenon	10 дн./days	M, σ
3	Хасанова Н.Х. Khasanova N.Kh.	2008	Казань Kazan	14/28	60	n 6 (Vis)	п/б parabulbar	10 дн./days, 1, 3, 6 мес./months	-
4	Морозова Н.В. Morozova N.V.	2009	Санкт-Петербург Saint Petersburg	29/57	25–70	-	э/ф, с/к electrophoresis, subconjunctival	3 мес./months	p
5	Астахов Ю.С. Astakhov Yu.S.	2010	Санкт-Петербург Saint Petersburg	60/119	-	-	э/ф, с/к + повт. в 3 мес. Electrophoresis, subconjunctival+repeated in 3 months	1, 3, 6 мес./months	p
6	Хавинсон В.Х. Khavinson V.Kh.	2011	Санкт-Петербург Saint Petersburg	25/48	60–85	-	п/б parabulbar	10 дн./days, 3 мес./months	M, σ
7	Дунаева М.В. Dunaeva M.V.	2012	Украина Ukraine	-/30	-	-	п/б parabulbar	1, 3, 6 мес./months	M, σ , p
8	Коротких С.А. Korotkikh S.A.	2014	Екатеринбург Ekaterinburg	90/-	71,2	AREDS 1-2	с/к subconjunctival	10 дн./days, 3, 6, 9, 12 мес./months	M, σ , p
9	Нероев В.В. Neroev V.V.	2016	Москва Moscow	60/-	47–75	AREDS 1-3	в/м + повт. в 3 мес. Intramuscular+repeated in 3 months	1, 2, 3, 4, 5 мес./ months	M, σ , p
10	Федотова Т.С. Fedotova T.S.	2016	Санкт-Петербург Saint Petersburg	-/53	38–78	AREDS 1 и/ and 3	п/к subcutaneous	20 дней/days	-
11	Егоров Е.А. Egorov E.A.	2017	Санкт-Петербург Saint Petersburg	894/-	51,3	-	в/м Intramuscular	1, 3, 4, 6 мес./ months	-

ста 10 дней терапии при субконъюнктивальном введении Ретиналамина при 2 (ранней) и 3 (промежуточной) стадиях ВМД были получены сопоставимые результаты с некоторым преимуществом 3 стадии (рис. 3).

Анализ динамики остроты зрения спустя 1 мес. после терапии также подтверждает преимущество лечения пациентов с промежуточной стадией ВМД при одинаковых методах введения (рис. 4). Впрочем, выраженность положи-

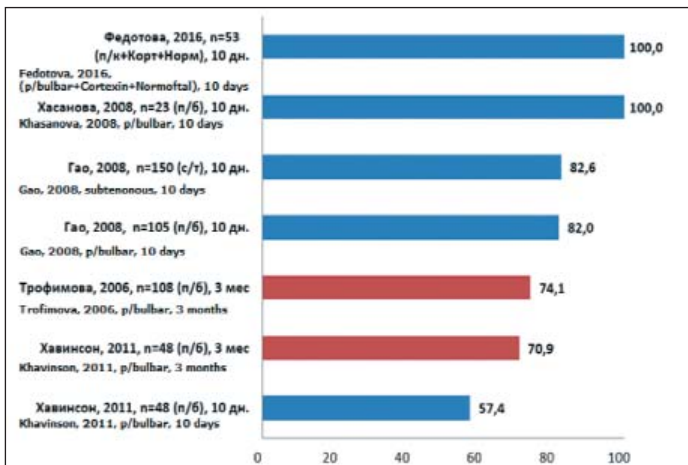


Рис. 2. Средний процент улучшения остроты зрения по результатам 5 исследований

Fig. 2. Average percentage of visual acuity improvement, as a result of 5 studies

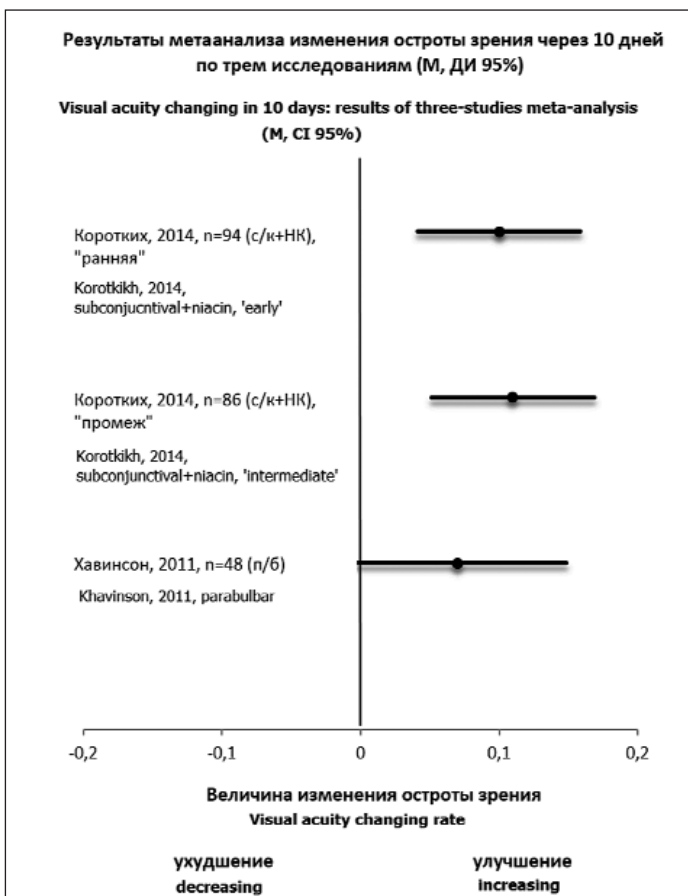


Рис. 3. Показатели остроты зрения в трех различных группах спустя 10 дней терапии Ретиналамином

Fig. 3. Visual acuity dynamics in three different groups after 10 days of Retinalamin therapy

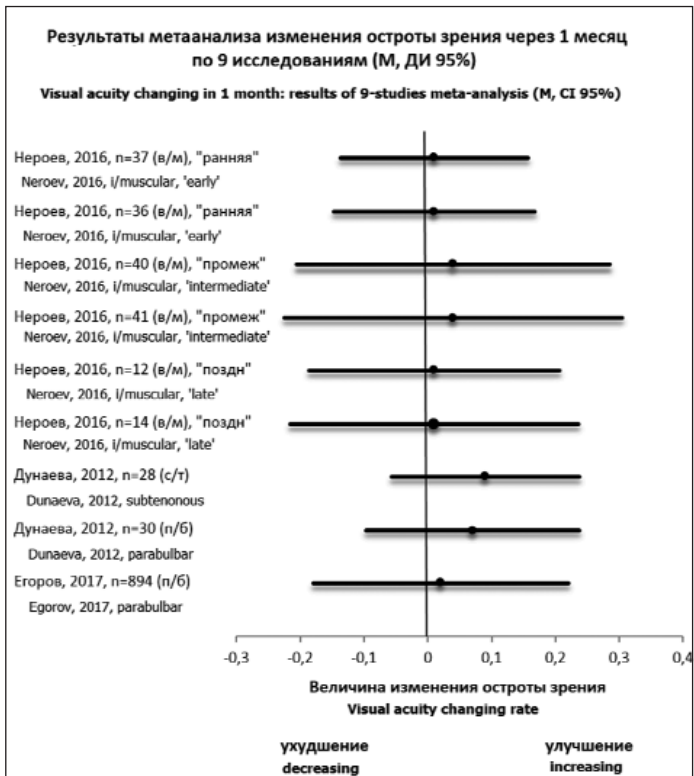


Рис. 4. Показатели остроты зрения в 9 различных группах спустя 1 месяц после курса терапии Ретиналамином

Fig. 4. Visual acuity dynamics in 9 different groups in 1 month after Retinalamin therapy

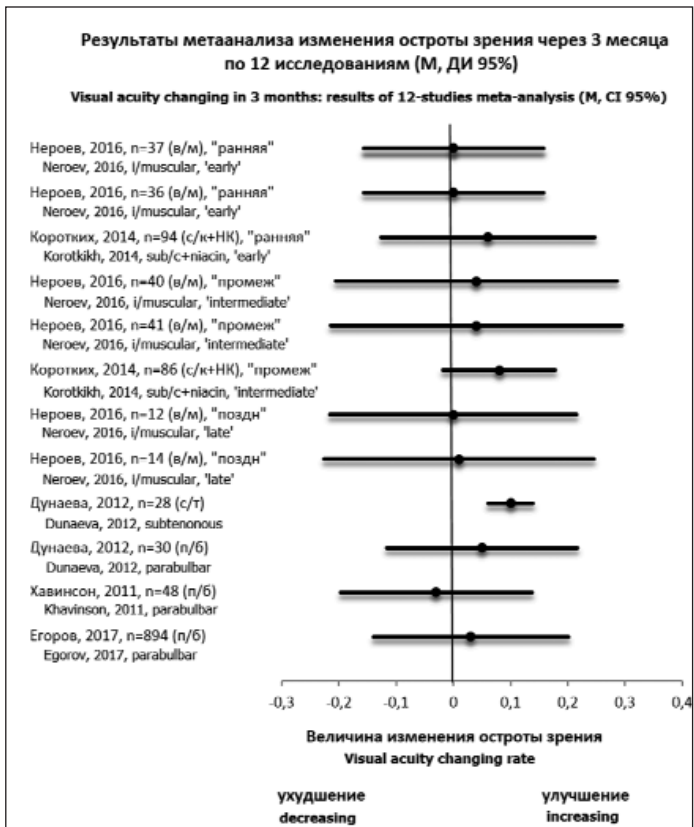
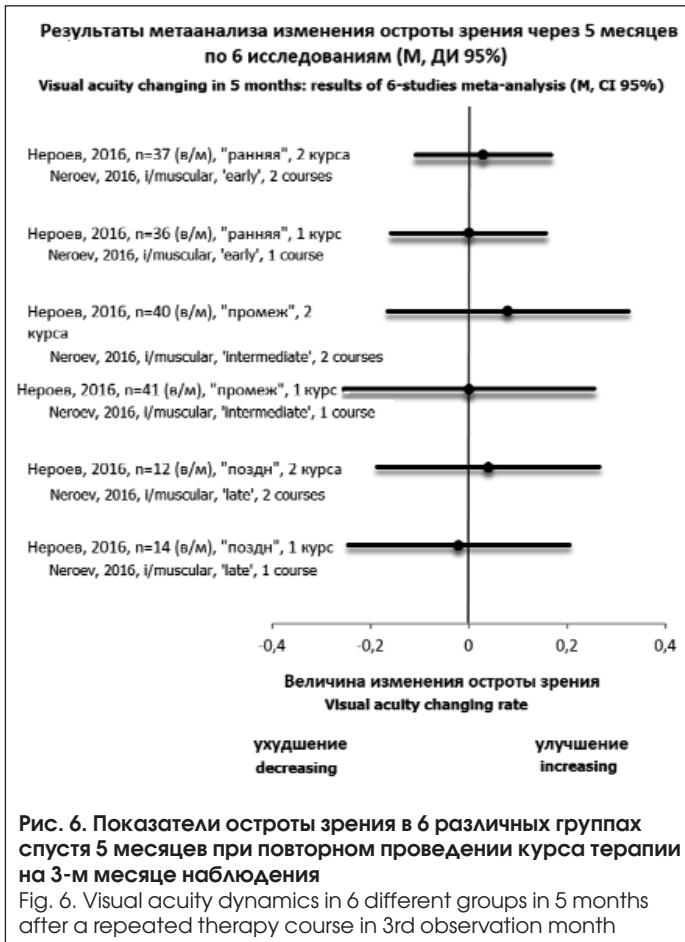


Рис. 5. Показатели остроты зрения в 12 различных группах спустя 3 месяца после курса терапии Ретиналамином

Fig. 5. Visual acuity dynamics in 12 different groups in 3 months after Retinalamin therapy



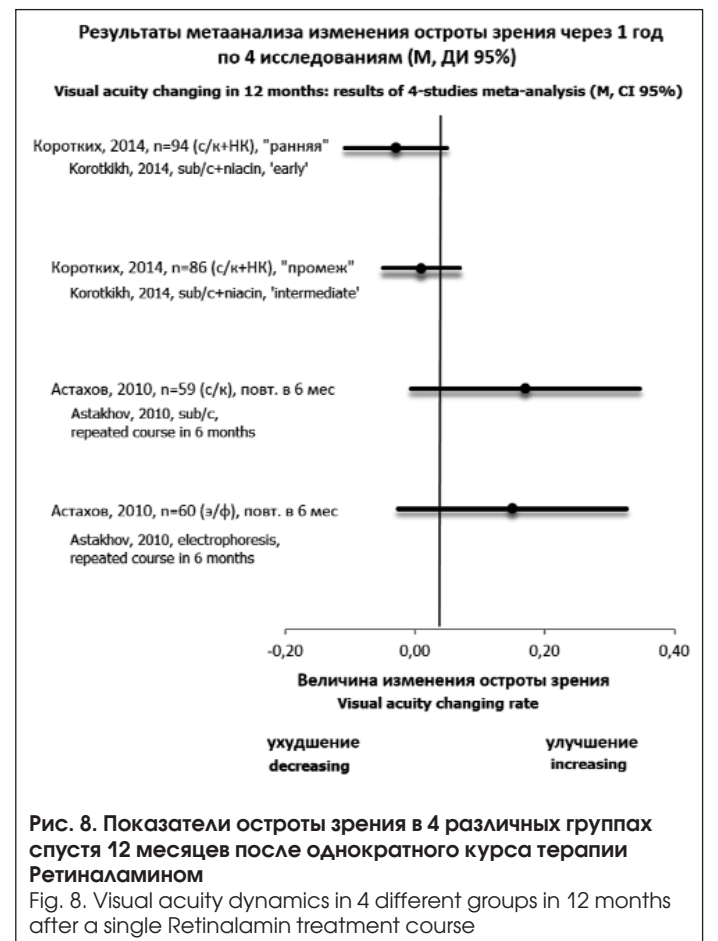
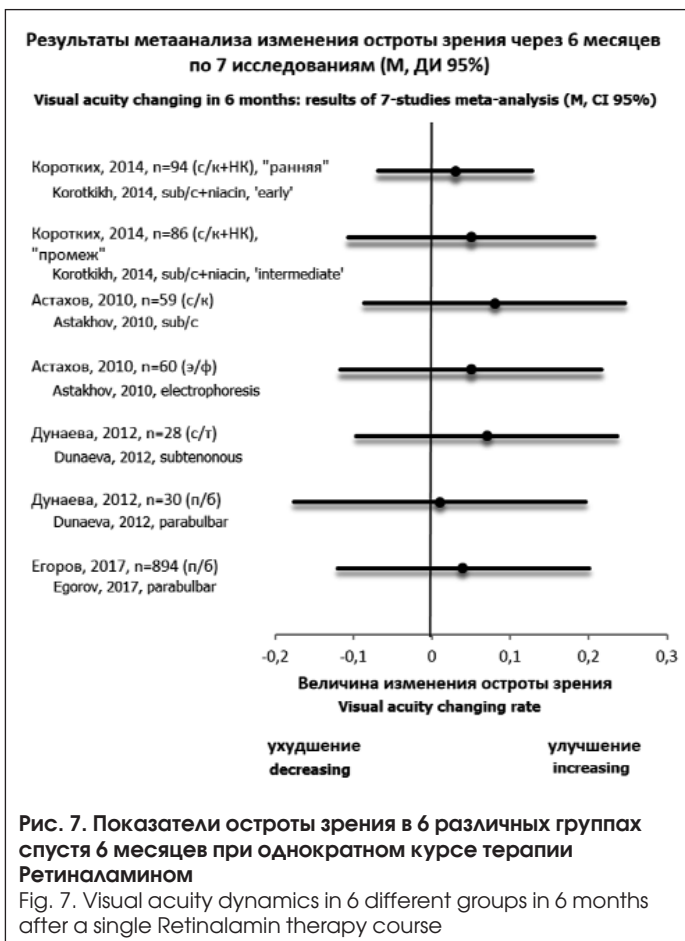
тельного эффекта несколько ниже в сравнении с оценкой на 10 сут терапии.

Трехмесячный срок оценки результатов является своего рода переломным моментом для определения необходимости в проведении повторной терапии: по данным В.В. Нероева, при ранней и поздней стадиях ВМД острота зрения возвращается к исходным значениям, в то время как при промежуточной стадии положительные результаты сохраняются, что также подтверждается данными С.А. Коротких (рис. 5).

Спустя 3 мес. В.В. Нероев провел повторный курс внутримышечного введения Ретиналамина, что позволило зафиксировать положительную динамику остроты зрения спустя 5 мес. от начала первого курса при ранней, промежуточной и поздней стадиях, в сравнении с отсутствием эффекта в соответствующих группах сравнения без повторной терапии (рис. 6).

Согласно ряду исследований спустя 6 мес. после 1 курса терапии (при различных методах введения Ретиналамина) во всех группах отмечали наличие положительной динамики остроты зрения, в т. ч. по данным С.А. Коротких, получившего более выраженный результат при промежуточной стадии в сравнении с ранней (рис. 7). По результатам работы Ю.С. Астахова после субконъюнктивального введения препарата была отмечена более выраженная динамика остроты зрения, чем при его введении методом электрофореза.

В срок 6 мес. после проведения однократного курса Ретиналамина Ю.С. Астахов проводит повторный курс, в результате которого спустя 1 год наблюдения в обеих группах фиксируют существенный прирост остроты



зрения (рис. 8). В эти же сроки результаты своей работы оценивает С.А. Коротких, проведший 1 курс терапии. Исследователь отмечает отрицательную динамику остроты зрения при ранней и промежуточной стадиях ВМД.

Заключение

Из 320 литературных источников, посвященных действию препарата Ретиналамин при «сухой» форме ВМД за период 2006–2017 гг., для метаанализа было отобрано 11 работ, соответствующих следующим критериям: русскоязычное клиническое исследование эффективности Ретиналамина, применяемого по способу введения и дозировке согласно инструкции по медицинскому применению у пациентов с «сухой» формой ВМД.

В результате метаанализа было выявлено:

– достоверное увеличение остроты зрения преимущественно в 3 (промежуточной) стадии макулярной дегенерации при различных способах введения в сроки до 6 мес. включительно;

– проведение повторно-го курса терапии способствует увеличению и пролонгации положительного эффекта при различных стадиях ВМД в сроки до 1 года.

Таким образом, метаанализ РКИ эффективности ретинопротекторной терапии «сухой» формы ВМД с использованием комплекса водорастворимых полипептидных фракций Ретиналамин[®] выявил доказанную эффективность препарата в терапии «сухой» формы ВМД.

Литература/ References

1. Cheung L.K., Eaton A. Age-related macular degeneration. *Pharmacotherapy*. 2013;33(8):838-855.
2. Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment: 2010. *The British journal of ophthalmology*. 2012;96(5):614-618.
3. J.S. Epidemiology of age-related macular degeneration. *Retina 3rd edition* Schachar AP, Ryan S, editors St Louis (MO): Mosby;2001:1039-1050.
4. Curcio C.A., Millican C.L., Allen K.A., Kalina R.E. Aging of the human photoreceptor mosaic: evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *Investigative ophthalmology and visual science*. 1993;34(12):3278-3296.
5. Feeney-Burns L., Burns R.P., Gao C.L. Age-related macular changes in humans over 90 years old. *American journal of ophthalmology*. 1990;109(3):265-278.
6. Feeney-Burns L., Berman E.R., Rothman H. Lipofuscin of human retinal pigment epithelium. *American journal of ophthalmology*. 1980;90(6):783-791.

7. Laatikainen L., Larinkari J. Capillary-free area of the fovea with advancing age. *Investigative ophthalmology and visual science*. 1977;16(12):1154-1157.
8. Age-Related Eye Disease Study Research G. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Controlled clinical trials*. 1999;20(6):573-600.
9. Shintani T., Klionsky D.J. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science*. 2004;306(5698):990-995.
10. Nussenblatt R.B., Ferris F., 3rd. Age-related macular degeneration and the immune response: implications for therapy. *American journal of ophthalmology*. 2007;144(4):618-626.
11. Age-Related Eye Disease Study Research G. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*. 2000;107(12):2224-2232.
12. Hyman L., Schachat A.P., He Q., Leske M.C. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Archives of ophthalmology*. 2000;118(3):351-358.

ПОЛНЫЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЙ ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ СЕТЧАТКИ



РЕТИНАЛАМИН[®]

- Тканеспецифичный биорегулятор с уникальным полипептидным составом
- Обладает интегративным ретинопротекторным и ангиопротекторным действием
- Имеет расширенный комплекс офтальмологических показаний

GEROPHARM.RU

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

gPh
ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

13. Klein R., Klein B.E., Tomany S.C., Cruickshanks K.J. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2003;110(6):1273-1280.
14. Van Leeuwen R., Ikram M.K., Vingerling J.R. et al. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Investigative ophthalmology and visual science*. 2003;44(9):3771-3777.
15. Klein R., Klein B.E., Franke T. The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1993;100(3):406-414.
16. Vinding T. Age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 elderly individuals. With reference to prevalence, funduscopic findings, visual impairment and risk factors. *Acta ophthalmologica Scandinavica Supplement*. 1995;217:1-32.
17. Vingerling J.R., Dielemans I., Bots M.L. et al. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *American journal of epidemiology*. 1995;142(4):404-409.
18. Age-Related Eye Disease Study Research G. 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 of ophthalmology*. 2001;119(10):1417-1436.
19. Age-Related Eye Disease Study 2 Research G. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *Jama*. 2013;309(19):2005-2015.
20. Evans J.R., Lawrenson J.G. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;7:CD000254.
21. Lawrenson J.G., Evans J.R. Omega 3 fatty acids for preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;4:CD010015.
22. Егоров Е.А., Оганезова Ж.Г., Егорова Т.Е. Возможности применения Ретиналамина в терапии дистрофических заболеваний глаза (обзор клинических исследований). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2009;10(2):57-58 [Egorov E.A., Oganезova Zh.G., Egorova T.E. Possibilities of Retinalamin usage in treatment of dystrophic eye diseases (literary review). *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2009;10(2):57-58 (in Russ.)].
23. Измайлов А.С. Возрастная макулярная дегенерация. Лечение «сухой» формы ВМД. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2014;14(1):10-14 [Izmailov A.S. Age-related macular degeneration. Treatment of the dry form of AMD. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2014;14(1):10-14 (in Russ.)].
24. Нероев В.В., Зайцева О.В. Обзор научных исследований эффективности Ретиналамина® при возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2015;(4):79-82 [Neroev V.V., Zaitseva O.V. Investigations in the Effectiveness of Retinalamin in Age-Related Macular Degeneration Therapy: a Review. *Russian Ophthalmological Journal*. 2015;(4):79-82 (in Russ.)].
25. Подгорная Н.Н. Современные возможности лечения возрастной макулярной дегенерации сетчатки. Клиническая геронтология. 2015;(1-2):48-53 [Podgornaya N.N. Contemporary potentials for the treatment of age-related macular degeneration. *Clinical gerontology*. 2015;21(1-2):48-53 (in Russ.)].
26. Астахов Ю.С., Кирьянова В.В., Максимов А.В., Морозова Н.В., Соколов В.О., Флоренцева С.С. Оптимизация лечения «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации методом эндоназального электрофореза препаратом Ретиналамин. Офтальмологические ведомости. 2010;3(1):68-77 [Astakhov Yu.S., Kir'yanova V.V., Maksimov A.V., Morozova N.V., Sokolov V.O., Florentseva S.S. The treatment optimisation of the dry form of age-related macular degeneration by means of Retinalamin preparation endonasal electrophoresis. *Ophthalmologic vedomosti* 2010;3(1):68-77 (in Russ.)].
27. Гао Ц., Федорищева Л.Е. Результаты медикаментозного лечения больных с возрастной макулодистрофией по материалам глазной клиники Саратовского государственного медицинского университета. Саратовский научно-медицинский журнал. 2008;3(21):68-72 [Gao J., Fedorischeva L.E. Results of drug therapy of patients with age-related macular degeneration on materials of eye clinic of Saratov State Medical University. *Saratov journal of medical scientific research*. 2008;3(21):68-72 (in Russ.)].
28. Дунаева М.В. Коллагенопластика с ретиналамином в лечении возрастной макулодистрофии. Новости медицины и фармации. 2011;417:29-35 [Dunaeva M.V. Retinalamin collagenoplastics in age-related macular degeneration treatment. *Novosti meditsini i farmatsii*. 2011;417:29-35 (in Russ.)].
29. Егоров Е.А. Опыт применения Ретиналамина при различных офтальмологических заболеваниях. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017;1:35-38 [Egorov E.A. Retinalamin for various ophthalmic disorders: clinical experience. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2017;1:35-38 (in Russ.)].
30. Коротких С.А., Борзунов О.И., Бирюкова Г.Л., Бобыкин Е.В. Оценка продолжительности эффекта антидистрофической терапии при возрастной макулярной дегенерации. Уральский медицинский журнал. 2014;1(115):11-15 [Korotkikh S.A., Borzunov O.I., Birukova G.L., Bobykin E.V. Evaluation of the effectiveness of age macular degeneration treatment. *Ural Medical Journal*. 2014;1(115):11-15 (in Russ.)].
31. Морозова Н.В., Новиков Д.П., Соколов В.О., Флоренцева С.С. Эффективность лечения возрастной макулярной дегенерации, «сухой» формы методом эндоназального электрофореза препарата Ретиналамин. Офтальмологические ведомости. 2009;2(1):51-56 [Morozova N.V., Novikov D.P., Sokolov V.O., Florentseva S.S. The efficacy of age-related macular degeneration, dry form, treated with Retinalamin endonasal electrophoresis. *Ophthalmologic vedomosti* 2009;2(1):51-56 (in Russ.)].
32. Нероев В.В., Зайцева О.В., Охотимская Т.Д., Чапенко И.В., Лантух Е.П. Эффективность Ретиналамина® у пациентов с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации при различной кратности курсов внутримышечных инъекций. Российский офтальмологический журнал. 2016;1:39-46 [Neroev V.V., Zaitseva O.V., Okhotimskaya T.D., Tsapenko I.V., Lantukh E.P. The Effectiveness of Retinalamin® Administered by Various Intramuscular Injection Timings in the Treatment of Patients with the Dry Form of Age-Related Macular Degeneration. *Russian ophthalmological journal*. 2016;1:39-46 (in Russ.)].
33. Трофимова С.В., Хлудица Т.А., Ивко О.М., Анас А.-Д. Влияние биорегулирующей терапии на качество жизни людей пожилого возраста с ретиальной патологией. Успехи геронтологии. 2006;18:96-99 [Trofimova S.V., Khludieva T.A., Ivko O.M., Anas A.-D. The impact of bioregulating therapy on the quality of life of elderly patients suffering from retinal degeneration. *Advances in gerontology*. 2006;18:96-99 (in Russ.)].
34. Федотова Т.С., Хокканен В.М., Трофимова С.В. Применение комплекса пептидных биорегуляторов у пациентов с полиморфизмом генов CFH и ARMS2. Медицинский вестник Башкортостана. 2016;11(1(61):40-43 [Fedotova T.S., Khokkanen V.M., Trofimova S.V. The application of a complex of peptide bioregulators in patients with polymorphism of genes CFH and ARMS2. *Bashkortstan Medical Journal*. 2016;11(1(61):40-43 (in Russ.)].
35. Хавинсон В.Х., Трофимова С.В., Горбунов А.В., Осокина Ю.Ю. Современные аспекты терапии возрастной макулярной дистрофии у лиц пожилого и старческого возраста. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина, Фармация». 2011;22(117):57-62 [Khavinson V.Kh., Trofimova S.V., Gorbunov A.V., Osokina Yu.Yu. Modern aspects of therapy of age-related macular degeneration in elderly and senile age. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine, Pharmacy*. 2011;22(117):57-62 (in Russ.)].
36. Хасанова Н.Х., Беляева А.В. Результаты применения Ретиналамина при заболеваниях сетчатки. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2008;9(3):77-82 [Khasanova N.Kh., Belyaeva A.V. Results of Retinalamin usage in retinal diseases. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2008;9(3):77-82 (in Russ.)].

Сведения об авторах: Еричев Валерий Петрович – д.м.н., профессор; Петров Сергей Юрьевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник; Волжанин Андрей Вячеславович – аспирант. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней». 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А. Контактная информация: Петров Сергей Юрьевич, e-mail: post@glaucomajournal.ru. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 20.11.2017.

About the authors: Valery P. Erichev – professor; Sergey Yu. Petrov – PhD, Research Officer; Andrey V. Volzhanin – postgraduate student. The Scientific Research Institute of Eye Diseases. 11a, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation. **Contact information:** Sergey Yu. Petrov, e-mail: post@glaucomajournal.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 20.11.2017.