

Обзор  
УДК 617.713  
doi: 10.25276/0235-4160-2022-2-84-90

## Современный взгляд на лечение диабетического макулярного отека

А.В. Шеланкова, М.В. Будзинская, И.В. Андреева

Научно-исследовательский институт глазных болезней, Москва

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценка современных методов лечения диабетического макулярного отека (ДМО). **Материал и методы.** При написании обзора литературы был осуществлен поиск данных на платформах PubMed и Scopus за период до 2021 г. включительно. Поиск осуществляли с применением ключевых слов: «Diabetic macular edema», «Ozurdex», «Dexamethasone implant», «Anti-VEGF», «Meta-analysis». Всего были отобраны 33 статьи, которые относятся к теме данного обзора литературы. **Результаты.** ДМО является одной из самых распространенных в мире причин потери зрения, особенно у пациентов в трудоспособном возрасте. Тем не менее выбор метода лечения ДМО остается до сих пор спорным среди витреоретинальных специалистов. Патологический процесс развития ДМО включает несколько механизмов, связанных с хронической гипергликемией. Доказано, что уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в глазу не только повышен при ДМО, но также пропорционален степени тяжести отека. Применение анти-VEGF-препаратов для интравитреального введения в целях лечения ДМО позволило улучшить прогноз зрительных функций. Эффективность и безопасность применения анти-VEGF-препаратов была подтверждена во многих клинических исследованиях. Однако в литературе появляется все больше данных о достаточности часто встречающейся резистентности к анти-VEGF-терапии. Исхо-

дя из вышесказанного, специалистами был сделан вывод о необходимости пересмотра стратегии лечения ДМО и проведения дополнительных исследований с целью определения других подходов в терапии для улучшения остроты зрения. У пациентов с сахарным диабетом обнаружены высокие концентрации провоспалительных цитокинов. Кортикостероиды обладают противовоспалительным эффектом и в том числе уменьшают проницаемость сосудистых стенок, тем самым дают ангиостатический эффект при лечении ДМО. Таким образом, имплантат дексаметазона может быть лучшей альтернативой в лечении ДМО. **Заключение.** На основании данных приведенных исследований можно сделать вывод о том, что применение препарата Озурдекс в лечении ДМО может быть использовано как в качестве основного средства для лечения ДМО, так и как альтернативное средство для пациентов, которые «плохо реагируют» на многократные инъекции анти-VEGF-препаратов или в случаях их резистентности. Дексаметазон обладает самой высокой клинической эффективностью среди всех кортикостероидов, применяемых в офтальмологической практике, препарат демонстрирует свои многогранные эффекты за счет влияния на различные звенья патогенеза ДМО. Имплантат дексаметазона понижает концентрацию как воспалительных цитокинов в глазу, так и VEGF.

**Ключевые слова:** диабетический макулярный отек, Озурдекс, имплантат дексаметазона, анти-VEGF ■

**Для цитирования:** Шеланкова А.В., Будзинская М.В., Андреева И.В. Современный взгляд на лечение диабетического макулярного отека. Офтальмохирургия. 2022;2: 84–90. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-2-84-90>

**Автор, ответственный за переписку:** Александра Вадимовна Шеланкова, shelankova\_aleks@mail.ru

### ABSTRACT

Review

#### Modern view on the treatment of diabetic macular edema

A.V. Shelankova, M.V. Budzinskaya, I.V. Andreeva

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

**Purpose.** To evaluate modern methods of the treatment of diabetic macular edema (DME). **Material and methods.** When writing a literature review, data was searched on the PubMed and Scopus platforms for the period up to 2021 inclusive. The search was carried out using the following keywords: diabetic macular edema, Ozurdex, dexamethasone implant, anti-VEGF, meta-analysis. A total of 33 articles were selected that are relevant to

the topic of this literature review. **Results.** DME is one of the most common causes of vision loss in the world, especially in patients of working age. However, the choice of the treatment for DME is still controversial among vitreoretinal specialists. The pathophysiological process of DME development includes several mechanisms associated with chronic hyperglycemia. It has been proven that the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) in

the eye is not only elevated in DME, but is also proportional to the severity of edema. The use of anti-VEGF drugs for intravitreal administration for the treatment of DME has improved the prognosis of visual functions. The efficacy and safety of anti-VEGF drugs has been confirmed in many clinical studies. However, more and more data appear in the literature on the fairly common resistance to anti-VEGF therapy. Based on the foregoing, the experts concluded that it is necessary to revise the DME treatment strategy and conduct additional studies in order to identify other approaches in therapy to improve visual acuity. In patients with diabetes mellitus, high concentrations of pro-inflammatory cytokines were found. Corticosteroids have an anti-inflammatory effect, including reducing the permeability of the vascular walls, thereby giving an angiostatic effect in the treatment of

DME. Thus, the dexamethasone implant may be a better alternative in the treatment of DME. **Conclusion.** Based on these studies, it can be concluded that the use of Ozurdex in the treatment of DME can be used both as the main treatment for DME and as an alternative treatment for patients who «poorly respond» to multiple injections of anti-VEGF drugs or in cases of resistance. Dexamethasone has the highest clinical efficacy among all corticosteroids used in ophthalmic practice, the drug demonstrates its multifaceted effects due to its influence on various links in the pathogenesis of DME. Dexamethasone implant reduces the concentration of both inflammatory cytokines in the eye and VEGF.

**Key words:** *diabetic macular edema, Ozurdex, dexamethasone implant, anti-VEGF* ■

**For quoting:** Shelankova A.V., Budzinskaya M.V., Andreeva I.V. Modern view on the treatment of diabetic macular edema. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;2: 84–90. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-2-84-90>

**Corresponding author:** Aleksandra V. Shelankova, [shelankova\\_aleks@mail.ru](mailto:shelankova_aleks@mail.ru)

## ЦЕЛЬ

Представить современные данные литературы оценки современных методов лечения диабетического макулярного отека (ДМО).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При написании обзора литературы был осуществлен поиск данных на платформах PubMed и Scopus за период до 2021 г. включительно. Поиск осуществляли с применением ключевых слов: «Diabetic macular edema», «Ozurdex», «Dexamethasone implant», «Anti-VEGF», «Meta-analysis». Всего были отобраны 33 статьи, которые относятся к теме данного обзора литературы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным литературы, доля диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом составляет 6,81% [1]. ДМО является одной из самых распространенных в мире причин потери зрения, особенно у пациентов в трудоспособном возрасте. Сообщается, что распространенность ДМО связана с длительностью течения сахарного диабета [2, 3]. Тем не менее выбор метода лечения ДМО остается до сих пор спорным среди витреоретинальных специалистов.

Патофизиологический процесс развития ДМО включает несколько механизмов, связанных с хронической гипергликемией. С одной стороны – нарушение гемато-ретинального барьера (ГРБ), а с другой – хроническое воспаление, оба фактора приводят к скоплению жидкости внутри сетчатки с последующим развитием отека [4, 5]. ДМО сопровождается ишемией, вызванной нарушением циркуляции в микрососудах сетчатки, у пациентов

с сахарным диабетом [6]. Доказано, что уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в глазу не только повышен при ДМО, но также пропорционален степени тяжести отека, например, при увеличении толщины макулы, увеличенном объеме макулы, присутствии субмакулярной жидкости [7].

Появление в арсенале офтальмологов возможности интравитреального введения анти-VEGF-препаратов для лечения ДМО позволило улучшить прогноз зрительных функций у данной когорты пациентов. Эффективность и безопасность применения ранибизумаба [4, 5], затем афлиберцепта была подтверждена в исследованиях RISE и RIDE [8], VIVID и VISTA [9].

Анти-VEGF-препараты по-прежнему применяют для терапии ДМО, но данная группа лекарственных средств может быть значительным бременем для пациентов. В основном это касается тех пациентов, которые либо неоднозначно отвечают на анти-VEGF-терапию, либо имеют рецидивирующий макулярный отек (МО), требующий частых инъекций [10]. Кроме того, появляется все больше данных о достаточно часто встречающейся резистентности к анти-VEGF-терапии как у наивных пациентов (более чем у 40% пациентов), так и после продолжительного лечения [11]. По данным DRRCR Retina Network Studies, 68% пациентов нуждались в продолжении терапии ДМО после 2 лет интенсивного лечения с помощью анти-VEGF-препаратов (15–16 интравитреальных инъекций (ИВИ) за 2 года наблюдения и проведение лазеркоагуляции сетчатки). Достигнутое улучшение зрения ко 2-му году лечения снижалось, несмотря на то что пациенты продолжали получать анти-VEGF-терапию. При этом ЦТС не изменялась. Данные изменения наблюдались для всех анти-VEGF-препаратов. Проводимая терапия имела эффект «потолка» в отношении ДМО, и дальнейшее течение процесса приводило к снижению зрительных функций. Был сделан вывод о необходимости пересмотра выбранной стратегии лечения ДМО и проведения дополнительных исследований с це-

лью определения других подходов в терапии для улучшения остроты зрения [12].

Данные результаты привели к переосмыслению не только патогенеза ДМО, но и специфических изменений при проведении оптической когерентной томографии (ОКТ), являющихся предикторами эффективности того или иного метода терапии.

Некоторые структурные изменения, обнаруженные при проведении ОКТ, позволяют предсказать долгосрочный успех лечения. Серозное отслоение сетчатки (СОС) и гиперрефлективные участки сетчатки (ГРУС) относятся к типичным биомаркерам воспаления. Наличие СОС, ГРУС, нарушение внешней пограничной мембраны (ВПМ) и линии эллипсоидной зоны (ЭЗ), дезорганизация внутренних слоев сетчатки (ДВСС) и продолжающееся увеличение толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС) относятся к прогностическим факторам недостаточного ответа на анти-VEGF-терапию и, соответственно, к хорошему ответу на терапию имплантатом дексаметазона [13].

Было показано, что ДМО представляет собой сложное многофакторное состояние. Воспаление играет решающую роль в формировании ДМО [6].

У пациентов с сахарным диабетом обнаружены высокие концентрации провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 (IL-6), IL-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и молекула внутриклеточной адгезии (ICAM)-1. Все эти цитокины индуцируют развитие в сетчатке персистирующего хронического воспаления, что приводит к лейкостазу, повышению проницаемости сосудов и нарушению функции ГРБ [14, 15]. Кроме того, в исследовании J.V. Jonas и соавт. [16] было показано, что развитие ДМО связано с повышенным уровнем цитокинов в водянистой влаге или стекловидном теле, таких как ICAM-1, IL-6, трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ) и хемоаттрактантный белок моноцитов 1 (MCP-1). Цитокин ICAM-1 тесно связан с развитием сахарного диабета. Таким образом, лечение МО в основном направлено на блокирование двух патогенных путей его развития. Кортикостероиды обладают противовоспалительным эффектом и в том числе уменьшают проницаемость сосудистых стенок, тем самым дают ангиостатический эффект при лечении ДМО [17]. Таким образом, имплантат дексаметазона может быть лучшей альтернативой в лечении ДМО.

Имплантат дексаметазона 0,7 мг для интравитреального введения представляет собой биоразлагаемую твердую полимерную систему доставки лекарственного средства (Ozurdex<sup>®</sup>, Allergan, Inc.), в которой используется характерный режим высвобождения лекарственного средства путем диффузии в двухфазном режиме: начальная фаза высокой концентрации и вторая низкоконтрированная фаза, что способствует сохранению эффективности лечения до 6 месяцев [18]. В 2009 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) впервые одоб-

рило Ozurdex для лечения МО, вызванного окклюзией вен сетчатки. Затем препарат был одобрен для лечения неинфекционного увеита. В 2014 г. FDA и большинство европейских стран одобрили Ozurdex для лечения ДМО на основании результатов исследования MEAD [19]. Исследования по применению Ozurdex в лечении ДМО показали, что препарат может быть использован как в качестве основного средства для лечения ДМО [20], так и как альтернативное средство для пациентов, которые «плохо реагируют» на многократные инъекции анти-VEGF-препаратов или в случаях их резистентности [21]. Дексаметазон обладает самой высокой клинической эффективностью среди всех кортикостероидов, применяемых в офтальмологической практике, препарат демонстрирует свои многогранные эффекты за счет влияния на различные звенья патогенеза ДМО.

Имплантат дексаметазона понижает концентрацию как воспалительных цитокинов в глазу, так и VEGF [22]. Результаты рандомизированных исследований и исследований в условиях клинической практики подтверждают, что ИВИ имплантата дексаметазона приводит к уменьшению выраженности ДМО [23], что может проявляться не только клинически и функционально, но и анатомически.

При сравнении имплантата дексаметазона с ранибизумабом оба препарата эффективно снижают ЦТС при ДМО, однако дексаметазон эффективнее, чем ранибизумаб, сокращает протяженность дезорганизации внутренних слоев сетчатки (почти в 3 раза), дексаметазон эффективнее ранибузумаба уменьшает количество гиперрефлективных очажков (в 2 раза), дексаметазон эффективнее ранибузумаба сокращает площадь интравитреальных кист (в 2,5 раза), дексаметазон эффективнее ранибузумаба восстанавливает плотность глубокого капиллярного сосудистого сплетения и сокращает фовеолярную аваскулярную зону (ФАЗ) [24].

Использование имплантата дексаметазона приводило к повышению остроты зрения в среднем +9,6 буквы за 1,6 инъекции за 10,3 месяца. Использование анти-VEGF-терапии повышало остроту зрения в среднем только +4,7 буквы за 5,8 инъекции за 15,6 месяца [25].

Доля пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией нуждается в проведении витрэктомии для удаления гемофтальма или тракционного компонента. По данным литературы, после витрэктомии у пациентов с сахарным диабетом возможно развитие МО, а также часто наблюдаются неудовлетворительные результаты терапии ДМО ингибиторами VEGF. Указанные выше факторы, скорее всего, можно связать с уменьшением времени действия препарата или изменением концентраций цитокинов в глазу после витрэктомии [26].

При этом в другой работе авторы описывают благоприятные результаты интравитреального введения имплантата дексаметазона у пациентов после витрэктомии [23]. Данное ретроспективное исследование было направлено на сравнение клинических результатов ин-

травитреального введения имплантата дексаметазона и интравитреального введения ранибизумаба у пациентов с ДМО после витрэктомии. В исследование было включено 48 псевдофакичных глаз 48 пациентов с сахарным диабетом и ДМО после витрэктомии. Ранибизумаб получили 26 пациентов, а имплантат дексаметазона – 22 пациента. Исходные клинические данные и данные, сравниваемые в двух группах, включая возраст, пол, уровень НвА<sub>1с</sub> и средние исходные значения максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ), ТЦЗС и внутриглазного давления (ВГД), были статистически сопоставимы ( $p > 0,05$ ). Согласно протоколу лечения ДМО, схема введения ранибизумаба включала три загрузочные дозы 1 раз в месяц, затем интервал между инъекциями удлиняли на один месяц, если ТЦЗС составляла менее 300 мкм при отсутствии субмакулярной жидкости и интрамакулярных кист по данным ОКТ. Интравитреальное введение имплантатов дексаметазона проводили на начальном этапе и далее каждые 3 или 4 месяца [27].

На основании сопоставимых исходных факторов интравитреальное введение имплантата дексаметазона привело к статистически значимой прибавке МКОЗ (0,38 по шкале logMAR по сравнению с 0,62 по шкале logMAR;  $p = 0,04$ ), меньшей средней ЦТС (310,9 мкм по сравнению с 384,2 мкм;  $p = 0,04$ ), большему среднему снижению ЦТС (-150,0 мкм по сравнению с -60,1 мкм;  $p = 0,03$ ), меньшему среднему количеству инъекций (2,6 по сравнению с 5,6;  $p < 0,001$ ) и большей частоте развития офтальмогипертензии после инъекций, требующей местного применения гипотензивного препарата (27,3% в сравнении с 0%;  $p = 0,0002$ ), в сравнении с интравитреальным введением ранибизумаба.

Проведение витрэктомии может по-разному повлиять на фармакокинетику препаратов, вводимых интравитреально, например таких, как раствор ранибизумаба. Ввиду отсутствия гелеобразного стекловидного тела препарату труднее удерживаться и равномерно распределяется в нем.

Удаление стекловидного тела, возможно, может приводить к изменению концентрации цитокинов в глазу. Согласно результатам исследования S.S. Lee, уровень VEGF в стекловидном теле снизился из-за меньшего периода полувыведения VEGF из глаз, на которых была проведена витрэктомия, по сравнению с периодом полувыведения из глаз, на которых не была проведена витрэктомия [28]. В двух предыдущих исследованиях было выявлено, что витрэктомия приводила к снижению уровня VEGF в водянистой влаге и повышению концентраций MCP-1 и ИЛ-6 в стекловидном теле [26]. Данный факт дает основание предположить, что ДМО после витрэктомии был в большей степени связан с воспалительными цитокинами, чем с VEGF. Все три фактора могут привести к низкой эффективности интравитреального введения ранибизумаба для лечения отека макулы после витрэктомии у пациентов с сахарным диабетом. C.S. Laugesen и соавт. обнаружили, что инъекции рани-

бизумаба могли всего лишь уменьшить толщину макулы, но не могли повысить остроту зрения у пациентов с ДМО, которым была выполнена витрэктомия [29].

В пяти предыдущих клинических исследованиях после введения имплантатов дексаметазона для лечения ДМО были отмечены сравнимые зрительные и анатомические результаты и частота развития постинъекционной офтальмогипертензии в глазах, на которых проводили витрэктомия и на которых ее не выполняли [27]. Введение имплантатов дексаметазона также привело к заметному повышению остроты зрения.

Несмотря на хороший терапевтический эффект, вторичные инъекции анти-VEGF могут нести повышенный риск развития нежелательных явлений, например таких как инфекционный эндофтальмит, внутриглазное воспаление, и развития инсульта или инфаркта миокарда [30]. Таким образом, для определенной когорты пациентов применение анти-VEGF-препаратов для лечения ДМО невозможно.

Интравитреальное введение имплантата дексаметазона и анти-VEGF-препараты не только обладают разной эффективностью в лечении ДМО, но и связаны с разной степенью повышенного риска системных и/или местных осложнений в течение периода лечения. В литературе представлены данные о том, что частота системных нежелательных явлений была выше при лечении анти-VEGF-препаратами [31]. В исследовании R.L. Avery и соавт. показаны учащение цереброваскулярных нарушений и возможная связь с проводимыми ИВИ анти-VEGF-препаратов, особенно после двухлетней терапии [32]. Как и в предыдущих исследованиях, авторы продемонстрировали более низкую частоту серьезных нежелательных явлений в группе с ИВИ имплантата дексаметазона, но это не было статистически значимой разницей между группой ИВИ имплантата дексаметазона и ИВИ анти-VEGF-препарата. Эти результаты показывают, что необходимо пристальное внимание при использовании анти-VEGF у пациентов с инфарктом миокарда и инсультом [33]. Обострение артериальной гипертензии было наиболее частым системным нежелательным явлением, обнаруженным в исследовании BEVORDEX. Другие нежелательные явления, такие как нарушения в сердечно-сосудистой системе, также имели место в исследованиях, включенных в метаанализ, проведенный авторами, за исключением исследования Gallemore и соавт. Высокое ВГД и вторичная катаракта являются наиболее распространенными побочными эффектами при ИВВ имплантата дексаметазона. Данный метаанализ согласуется с выводами, которые продемонстрировали статистически значимую разницу между двумя группами с точки зрения повышенного ВГД и катаракты. Группы, получавшие ИВВ имплантата дексаметазона, имели более высокий риск повышения ВГД и прогрессирования катаракты, по сравнению с группой ИВИ анти-VEGF-препарата для терапии ДМО. Это свидетельствует о том, что офтальмолог должен соблюдать крайнюю осторожность при

использовании имплантата дексаметазона у пациентов с высоким ВГД, а также у молодых пациентов с прозрачным хрусталиком [33].

Известно, что сахарный диабет влияет на функционирование многих органов и требует временных затрат на посещение множества специалистов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, с учетом появляющихся новых данных о многофакторности ДМО и необходимости дифференцированного подхода к выбору терапии, а также опираясь на результаты клинических исследований, можно рекомендовать интравитреальное введение имплантата дексаметазона при наличии признаков хронического воспаления при ДМО, при отсутствии рисков повышения ВГД (компенсированная глаукома), псевдофакии или при планировании факоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы, при наличии в анамнезе или рисков тромбоземболических и кардиоваскулярных осложнений, после витрэктомии, у беременных, при невозможности или нежелании пациента осуществлять частые интравитреальные инъекции, при тяжелом коморбидном состоянии и отсутствии комплаентности [25].

Перед началом лечения следует тщательно оценить системные сопутствующие заболевания, сопутствующие патологии органа зрения и характеристики ДМО у пациента. Например, при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, что часто бывает у пациентов с ДМО, нужно с осторожностью применять анти-VEGF-препараты. Также важно помнить о том, что важную роль играют заинтересованность пациента в лечении и соблюдение предписанного режима терапии.

Безусловно, следует исследовать новые методы лечения (монотерапия или комбинированная терапия) для оптимизации клинической эффективности и снижения побочных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Majstruk L, Qu-Knafo L, Sarda V, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffer S, Grenet T, Chaine G, Giocanti-Auregan A. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) in patients with diabetic macular edema: real life safety and efficacy. 2020;43(3): 197–204. doi: 10.1016/j.jfo.2019.08.010
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology. 1984;91: 1464–1474. doi: 10.1016/S0161-6420(84)34102-1
3. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular edema: a systematic review. Eye (Lond). 2004;18: 963–983. doi: 10.1038/sj.eye.6701476
4. Sarda V, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffer S, Grenet T, Chaine G, Giocanti-Auregan A. Early efficacy of dexamethasone implant (OZURDEX®) in diabetic macular edema: Real life study. J Fr Ophthalmol. 2017;40(5): 408–413. doi: 10.1016/j.jfo.2016.10.017
5. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM. Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of Dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2014;121(10): 1904–1914. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024
6. Wang JK, Huang TL, Su PY, Chang PY. An updated review of long-term outcomes from randomized controlled trials in approved pharmaceuticals for diabetic macular edema. Eye Science. 2015;30: 176–183.
7. Sonoda S, Sakamoto T, Shirasawa M, Yamashita T, Otsuka H, Terasaki H. Correlation between reflectivity of subretinal fluid in OCT images and concentration

of intravitreal VEGF in eyes with diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(8): 5367–5374. doi: 10.1167/iovs.13-12382

8. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Schlottmann PG, Rundle AC, Zhang J, Rubio RG, Adamis AP, Ehrlich JS, Hopkins JJ, RIDE and RISE Research Group Long-term outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials: RISE and RIDE. Ophthalmology. 2013;120(10): 2013–2022. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.02.034
9. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, Heier JS, Terasaki H, Kaiser PK, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Zeitz O, Metz G, Korobelnik JF. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. Ophthalmology. 2015;122(10): 2044–2052. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.017
10. Sim DA, Keane PA, Tufail A, Egan CA, Aiello LP, Silva PS. Automated retinal image analysis for diabetic retinopathy in telemedicine. Curr Diab Rep. 2015;15: 14. doi: 10.1007/s11892-015-0577-6
11. Arima M, Nakao S, Kaizu Y, et al. Diabetic vascular hyperpermeability: optical coherence tomography angiography and functional loss assessments of relationships among retinal vasculature changes. Diabetes. 2020;69: 981–999. https://doi.org/10.1038/s41598-021-83334-6
12. Glassman A, et al. Five-year outcomes after initial aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab treatment for diabetic macular edema (Protocol T Extension Study). Ophthalmology. 2020;127(9): 1201–1210. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.021
13. Parravano M, Costanzo E. Profile of non-responder and late responder patients treated for diabetic macular edema: systemic and ocular factors. Acta Diabetologica. 2020;57: 911–921. doi: 10.1007/s00592-020-01496-7
14. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res. 2011;30: 343–358. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.002
15. Adamis AP, Bertram AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Semin Immunopathol. 2008;30: 65–84. doi: 10.1007/s00281-008-0111-x
16. Jonas JB, Jonas RA, Neumaier M, Findeisen P. Cytokine concentration in aqueous humor of eyes with diabetic macular edema. Retina. 2012;32: 2150–2157. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182576d07
17. Ciulla TA, Walker JD, Fong DS, Criswell MH. Corticosteroids in posterior segment disease: an update on new delivery systems and new indications. Curr Opin Ophthalmol. 2004;15: 211–220. doi: 10.1097/01.icu.0000120711.35941.76
18. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, Welty D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52: 80–86. doi: 10.1167/iovs.10-5285
19. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM, Ozurdex MSG. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2014;121: 1904–1914. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024
20. Cui QN, Stewart JM. Intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) as primary treatment for diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55: 1780. doi: 10.1167/iovs.13-12375
21. Ye He, Xin-jun Ren, Bo-jie Hu, Wai-Ching Lam, and Xiao-rong Li. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. BMC Ophthalmol. 2018;18: 121. doi: 10.1186/s12886-018-0779-1
22. Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, et al. Pro-permeability factors in diabetic macular edema; the diabetic macular edema treated with ozurdex trial. Am J Ophthalmol. 2016;168: 13–23. doi: 10.1016/j.ajo.2016.04.017
23. Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant. Retina. 2017;37(4): 753–760. doi: 10.1097/iae.0000000000001234
24. Vujosevic S, Toma C, Villani E, Muraca A, Torti E. Diabetic macular edema with neuroretinal detachment: OCT and OCTangiography biomarkers of treatment response to anti-VEGF and steroids. Acta Diabetologica. 2020 Mar;57(3): 287–296. doi: 10.1007/s00592-019-01424-4
25. Kodjikian L, Bellocq D, Bandello F, et al. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. Eur J Ophthalmol. 2019;29(6): 573–584. doi: 10.1177/1120672119857511
26. Yoshida S, Kubo Y, Kobayashi Y, et al. Increased vitreous concentrations of MCP-1 and IL-6 after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy: possible association with postoperative macular edema. Br J Ophthalmol. 2015;99(7): 960–966. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306366
27. Jia-Kang Wang, Tzu-Lun Huang, Pei-Yao Chang, Wei-Ting Ho, Yung-Ray Hsu, Fang-Ting Chen, Yun-Ju Chen. Comparison of intravitreal dexamethasone implant and ranibizumab in vitrectomized eyes with diabetic macular edema. J Ophthalmol. 2021;2021: 8882539. doi: 10.1155/2021/8882539
28. Lee SS, Ghosn C, Yu Z, et al. Vitreous VEGF clearance is increased after vitrectomy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(4): 2135–2138. doi: 10.1167/iovs.09-3582
29. Laugesen CS, Ostri C, Brynsvogt T, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. Acta Ophthalmol. 2017;95(1): 28–32. doi: 10.1111/aos.13160
30. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. Ophthalmol. 2016;123: 1351–1359. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022
31. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. Cochrane Database Syst Rev. 2014: Cd007419.
32. Avery RL, Gordon GM. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. JAMA Ophthalmol. 2016;134: 21–29. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4070
33. Csaky K, Do DV. Safety implications of vascular endothelial growth factor blockade for subjects receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapies. Am J Ophthalmol. 2009;148: 647–656. doi: 10.1016/j.ajo.2009.06.014



Проверить  
результаты ОКТ

# ВЗГЛЯД БЕЗ ШАБЛОНОВ

ОЗУРДЕКС имеет  
разнонаправленный  
механизм действия<sup>1-3</sup>  
и контролируемый профиль  
безопасности<sup>6-8</sup>

ПОПРОБУЙ ПЕРЕСМОТРЕТЬ РУТИННУЮ ПРАКТИКУ ЛЕЧЕНИЯ  
ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЁКА

**Озурдекс**  
(дексаметазон 0,7 мг) имплантат  
для интравитреального введения

ДМО – диабетический макулярный отек. **1.** Nehmé A and Edelman J. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49(5):2030–2038. **2.** Holekamp N. The role of corticosteroid implants in DME. Available at: <http://retinatoday.com/2015/04/the-role-of-corticosteroid-implants-in-dme>. Accessed November 2018. **3.** Campochiaro PA et al. Am J Ophthalmol 2016;168:13–23. **4.** Malclès A et al. Retina 2017;37(4):753–760. **5.** Matonti F et al. Eur J Ophthalmol 2016;26(5):454–459. **6.** Aknin I and Melki L. Ophthalmologica 2016;235:187–188. **7.** Инструкция по медицинскому применению препарата Озурдекс. **8.** Boyer SB et al. Ophthalmology 2014;121(10):1904–1914.

Данная информация предоставлена в качестве информационной поддержки врачам.

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции:

по адресу: ООО «Аллерган СНГ САРЛ» Российская Федерация, 109004, г. Москва, ул. Станиславского, д. 21, стр. 2, помещение №2.

по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный)

по факсу: 8-800-250-98-26

по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Озурдекс ЛП-001913, Аллерган Фармасьютикалз Айэрлэнд, Ирландия.

Адрес: ООО «Аллерган СНГ САРЛ»: Российская Федерация, 109004, г. Москва,  
ул. Станиславского, дом 21, строение 2, Тел.: +7(495)9740353  
[www.allergan.ru](http://www.allergan.ru)

RU-OZU-220017

 **Allergan**  
an AbbVie company

**Информация об авторах**

**Александра Вадимовна Шеланкова**, к.м.н., научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, shelankova\_aleks@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1507-5094>

**Мария Викторовна Будзинская**, д.м.н., заместитель директора по научной работе, заведующая отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, m\_budzinskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>

**Ирина Валентиновна Андреева**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ira.gur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4907-0902>

**Information about the authors**

**Aleksandra V. Shelankova**, PhD in Medical Science, researcher of the Department of Pathology of the Retina and Optic nerve, shelankova\_aleks@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1507-5094>

**Mariya V. Budzinskaya**, Doctor of Science (Medicine), Deputy Director for Scientific Work, Head of the Department of Pathology of the Retina and Optic nerve, m\_budzinskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>

**Irina V. Andreeva**, PhD in Medical Science, senior researcher of the Department of Pathology of the Retina and Optic nerve, ira.gur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4907-0902>

**Вклад авторов в работу:**

**А.В. Шеланкова:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**М.В. Будзинская:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**И.В. Андреева:** сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных.

**Authors' contribution:**

**A.V. Shelankova:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing the text, editing, final approval of the version to be published.

**M.V. Budzinskaya:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing the text, editing, final approval of the version to be published.

**I.V. Andreeva:** collection, analysis and processing of material, statistical data processing.

**Финансирование:** Авторы не получили конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

**Согласие пациента на публикацию:** Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

**Funding:** The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Patient consent for publication:** No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest.

*Поступила: 14.04.2022*

*Переработана: 25.04.2022*

*Принята к печати: 10.05.2022*

*Originally received: 14.04.2022*

*Final revision: 25.04.2022*

*Accepted: 10.05.2022*