

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2021-1-39-45>
УДК 617.735

Сравнительная характеристика результатов применения разнонаправленной интравитреальной фармакотерапии в лечении диабетического макулярного отека

М.М. Бикбов, К.И. Кудоярова, Р.М. Зайнуллин, Т.Р. Гильманшин

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», Уфа

РЕФЕРАТ

Цель. Провести сравнительный анализ эффективности интравитреального введения (ИВВ) препарата группы глюкокортикостероидов – имплантата с дексаметазоном и ингибитора ангиогенеза – афлиберцепта при макулярном отеке у пациентов с сахарным диабетом.

Материал и методы. В исследовании участвовали 80 пациентов (80 глаз) с диабетическим макулярным отеком. В 1-ю группу исследования вошли 38 пациентов (38 глаз), которым было выполнено однократное ИВВ дексаметазон-содержащего биodeградируемого имплантата «Озурдекс» в дозе 0,7 мг по стандартной методике. Во 2-й группе 42 пациентам (42 глаза) было выполнено 5 загрузочных доз афлиберцепта с интервалом 1 мес. Всем пациентам ежемесячно проводили спектральную оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулярной области, а также визометрию и тонометрию на протяжении срока наблюдения (6 мес.).

Результаты. Через 1 мес. после ИВВ исследуемых препаратов в обеих группах воспалительных реакций ни в одном случае выяв-

лено не было. По данным ОКТ, сохранялся кистозный отек макулярной области с тенденцией к уменьшению толщины в фовеа. После лечения афлиберцептом средняя толщина сетчатки в макуле составила $186,4 \pm 15,1$ мкм, острота зрения в среднем составляла $0,48 \pm 0,05$ у 85,7% пациентов. На фоне терапии ИВВ препарата «Озурдекс» повышение остроты зрения отмечали у 89,4% пациентов.

Заключение. В ходе данного исследования установлено, что интравитреальная фармакотерапия блокатором ангиогенеза и имплантатом с дексаметазоном пациентам с диабетическим макулярным отеком сопоставима по своей эффективности – 85,7 и 89,4% соответственно. При отсутствии по ряду причин возможности проведения систематической антиангиогенной терапии целесообразно применение имплантата с дексаметазоном пролонгированного действия.

Ключевые слова: макулярный отек, интравитреальная фармакотерапия, блокатор ангиогенеза, имплантат с дексаметазоном. ■

Офтальмохирургия. 2021;1: 39–45.

ABSTRACT

Comparative characteristics of the outcomes of the use of multidirectional intravitreal pharmacotherapy in the treatment of diabetic macular edema

M.M. Bikbov, K.I. Kudoyarova, R.M. Zainullin, T.R. Gilmanshin

Ufa Research Institute of Eye Diseases, Ufa

Purpose. To conduct a comparative analysis of the effectiveness of intravitreal injection of dexamethasone-containing implant and aflibercept in macular edema in patients with diabetes mellitus.

Material and methods. The study involved 80 patients (80 eyes) with macular edema. The group 1 included 38 patients (38 eyes) who underwent a single intravitreal injection of dexamethasone-containing biodegradable implant «Ozurdex» in a dose of 0.7 mg according to the standard technique. In the group 2, 42 patients (42 eyes) received 5 loading doses of aflibercept with an interval of one month. All patients

underwent monthly spectral optical coherence tomography (OCT) of the macular area, as well as visometry and tonometry during the observation period.

Results. One month after intravitreal injection of the studied drugs in both groups, no inflammatory reactions were detected in any case. According to OCT data, cystic edema of the macular area with a tendency to decrease the thickness in the fovea was preserved. After treatment with aflibercept, the average retinal thickness in the macula was 186.4 ± 15.1 μm , and visual acuity averaged 0.48 ± 0.05 in 85.7% of patients. During

therapy with intravitreal injection of Ozurdex, an increase in visual acuity was noted in 89.4% of patients.

Conclusion. This study found that intravitreal pharmacotherapy with an angiogenesis blocker and a dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema are comparable in its effectiveness – 85.7 and

89.4% respectively. If systematic anti-angiogenesis therapy is not possible for a number of reasons, it is advisable to use a prolonged dexamethasone implant.

Key words: macular edema, intravitreal pharmacotherapy, angiogenesis inhibitor, implant with dexamethasone. ■

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2021;1: 39–45.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Распространенность диабетического макулярного отека (ДМО) во всем мире неуклонно нарастает. ДМО является одной из основных причин снижения остроты зрения и потери зрения у пациентов, страдающих диабетом [1–3]. Результаты исследования Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) показали, что в течение 10 лет наблюдения ДМО развился у 20% пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и у 25% пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [4]. Частота ДМО возрастает с увеличением тяжести диабетической ретинопатии (ДР), достигая 70% при пролиферативной стадии данного заболевания [5].

Основную роль в развитии ДМО играет нарушение внутреннего гематоретинального барьера, возникающее вследствие повреждения эндотелия капилляров (нарушение функционирования систем межклеточных контактов или повреждение эндотелия), вызванного локальной гипоксией сетчатки, осмотическим стрессом, повышенной экспрессией сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) и провоспалительных цитокинов [6].

Действие VEGF опосредуется через тирозинкиназные рецепторы I и

II типа – VEGFR-1 и VEGFR-2, присутствующие на поверхности эндотелиальных клеток [7]. Увеличение секреции VEGF приводит к повышению проницаемости собственных сосудов и стимуляции роста новообразованных. В настоящее время появляются исследования о вовлечении плацентарного фактора роста (placental growth factor – PlGF) в патогенез ДМО [8, 9]. Предполагается, что PlGF за счет связывания с рецептором VEGFR-1 и вовлечения иммунокомпетентных клеток в патологический каскад может оказывать влияние на развитие патологического ангиогенеза [10]. Как известно, препараты бевацизумаб (не зарегистрирован для применения в офтальмологии на территории РФ) и ранибизумаб блокируют все изоформы VEGF-A, тогда как афлиберцепт, помимо VEGF-A, блокирует VEGF-B и PlGF [11, 12].

Однако в последние годы ряд ученых особую роль в патогенезе ДМО отводят лейкостазу (накоплению лейкоцитов на поверхности капилляров сетчатки), приводящему к повышенной выработке внутриклеточных молекул адгезии (ICAM)-1, которые опосредуют привлечение моноцитов и нейтрофилов в эпителий сосудов. Доказано, что ICAM-1 стимулирует уже существующий лейкостаз, что также способствует нарушению проницаемости сосудов и повреждению гематоретинального барьера при сахарном диабете [13–16]. Кортикостероиды оказывают противовоспалительный эффект посредством нескольких механизмов, включая ингибирование синтеза медиаторов воспаления и VEGF [17, 18].

С учетом современных представлений о воспалительной природе патогенеза ДМО, применение дексаметазон-содержащего биодеградируемого имплантата «Озурдекс» для интравитреального введения (ИВВ) с длительным высвобождением действующего вещества (в дозе 0,7 мг), разрешенного в Российской Федерации, является весьма перспективным, поскольку он блокирует продукцию провоспалительных медиаторов, включая VEGF [19–22], ингибирует лейкостаз [21] и усиливает внутренний гематоретинальный барьер [22].

Согласно данным зарубежных исследований установлены статистически значимое уменьшение толщины сетчатки в центральной зоне и повышение остроты зрения при применении препарата «Озурдекс» в качестве препарата первого выбора при лечении ДМО [23].

Однако исследования, посвященные изучению эффективности применения имплантата с дексаметазоном при лечении ДМО, немногочисленны [24, 25], а вопрос терапии макулярного отека (МО) является по-прежнему актуальным и требует дальнейшего изучения.

ЦЕЛЬ

Провести сравнительный анализ эффективности ИВВ препарата группы глюкокортикостероидов – дексаметазон-содержащего имплантата и ингибитора ангиогенеза – афлиберцепта при МО у пациентов с сахарным диабетом.

Для корреспонденции:

Кудоярова Ксения Игоревна
E-mail: pasinkowa2012@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-2148-4708

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 80 пациентов (80 глаз) с МО на фоне компенсированного сахарного диабета 2-го типа, продолжительность которого составила в среднем $12,2 \pm 3,4$ года. Средний возраст пациентов составил $66,1 \pm 4,8$ года. Количество женщин – 45 (56,25%), мужчин – 35 (43,75%). Все пациенты имели компенсированный уровень гликемии на фоне приема таблетированных форм сахароснижающих препаратов.

В 1-ю группу исследования вошли 38 пациентов (38 глаз), которым было выполнено ИВВ дексаметазон-содержащего биодеградируемого имплантата «Озурдекс» (Allergan Pharmaceuticals Ireland, Ирландия) в дозе 0,7 мг по стандартной методике, однократно. Во 2-й группе 42 пациентам (42 глаза) было выполнено 5 загрузочных доз афлиберцепта с интервалом 1 мес. После интравитреальной инъекции всем пациентам была рекомендована местная антибактериальная терапия в виде инстилляций, наблюдение с контролем внутриглазного давления (ВГД) у офтальмолога. При необходимости – местная гипотензивная терапия.

Всем пациентам ежемесячно проводили спектральную оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулярной области оперированного глаза на приборе RS 3000 (NIDEK, Япония), в режиме «macula multi cross, 6 mm», а также визометрию и бесконтактную тонометрию на протяжении срока наблюдения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием методов описательной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного критерия Дункана (Duncan's test) для множественного сравнения. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В обеих группах исследования изменения на глазном дне до ин-

травитреальной фармакотерапии характеризовались наличием микроаневризмов, твердых экссудатов. По данным ОКТ в макулярной области были выявлены умеренные дистрофические изменения, кистозный или смешанный отек сетчатки. Кистозные полости разного размера располагались преимущественно в ядерных ретинальных слоях. Толщина макулярной области в фовеоле в 1-й группе пациентов варьировала от 369 до 661 мкм и составила в среднем $515,4 \pm 24,1$ мкм и во 2-й группе пациентов – от 411 до 652 мкм, в среднем $495,5 \pm 25,1$ мкм.

Максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) у пациентов 1-й группы исследования исходно варьировала от 0,09 до 0,6, составив в среднем $0,25 \pm 0,08$; во 2-й группе – от 0,1 до 0,8, в среднем $0,28 \pm 0,09$. ВГД у пациентов обеих групп находилось в пределах нормальных значений.

Через 1 мес. после ИВВ исследуемых препаратов в обеих группах воспалительных реакций ни в одном случае выявлено не было. По данным ОКТ, сохранялся кистозный отек макулярной области с тенденцией к уменьшению толщины в фовеоле. Отмечалось повышение в МКОЗ (табл.). У 9 (23,6%) пациентов 1-й группы, которым было выполнено ИВВ имплантата с дексаметазоном, отмечалось повышение ВГД в пределах 25 мм рт.ст. После инстилляций гипотензивных капель ВГД стабилизировалось во всех случаях.

Через 2 мес. после ИВВ препаратов толщина сетчатки в фовеоле уменьшилась в обеих группах: на 52,8 и 44,3% соответственно ($p < 0,05$). При этом пациенты в обеих группах отмечали значительное улучшение остроты зрения (табл.).

Через 3 мес. после ИВВ имплантата с дексаметазоном признаков отека не наблюдалось у 35 (92,1%) пациентов, толщина сетчатки в фовеоле уменьшилась в среднем на 50,4% с частичным восстановлением фовеолярного углубления. Отмечалось выраженное повышение МКОЗ, значения ВГД оставались стабильными. Во 2-й группе после 3 инъекций афли-

берцепта толщина сетчатки в макуле не изменилась, оставаясь в пределах нормальных значений ($p < 0,05$).

Через 4–5 мес. после ИВВ имплантата с дексаметазоном наблюдалась стабильная клиническая картина течения заболевания у 36 (94,7%) пациентов: по данным ОКТ признаков МО не наблюдалось, средняя толщина сетчатки в фовеоле составляла $198,9 \pm 17,1$ мкм. МКОЗ в среднем составляла $0,68 \pm 0,06$.

Во 2-й группе пациентов через 1 мес. после пятой инъекции афлиберцепта средняя толщина сетчатки в макуле составила $186,4 \pm 15,1$ мкм, МКОЗ в среднем составляла $0,48 \pm 0,05$ у 85,7% пациентов (рис. 1).

Через 6 мес. после ИВВ препарата «Озурдекс» повышение остроты зрения отмечали у 89,4% пациентов, при этом, по данным ОКТ, в макулярной области признаков отека не наблюдалось, толщина сетчатки в фовеоле не изменилась (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из важных в изучении эффективности и безопасности интравитреальных инъекций афлиберцепта при ДМО было рандомизированное контролируемое исследование II фазы DA VINCI, включавшее 221 пациента. После 12 мес. лечения афлиберцептом повышение МКОЗ составило 2–3 строки. Исследование DA VINCI показало, что интравитреальная терапия афлиберцептом гораздо более эффективна в плане повышения МКОЗ и уменьшения центральной толщины сетчатки по сравнению с лазерной терапией [26]. Схожие результаты отмечались в рандомизированных клинических исследованиях VIVID и VISTA, в ходе которых у пациентов, получавших препарат в дозе 2 мг через каждые 4 нед., было выявлено повышение МКОЗ [27]. Согласно результатам нашего исследования применение последовательных инъекций афлиберцепта способствовало повышению МКОЗ в 1,78 раза и снижению толщины сетчатки в маку-

Таблица

Результаты применения интравитреальной фармакотерапии при диабетическом макулярном отеке

Table

Outcomes of the use of intravitreal pharmacotherapy for diabetic macular edema

Срок наблюдения Observation period	Острота зрения Visual acuity		ВГД, мм рт.ст. Intraocular pressure, mm Hg. Art.		Толщина сетчатки в макуле, мкм Retinal thickness in the macula, microns	
	1-я группа 1st group	2-я группа 2nd group	1-я группа 1st group	2-я группа 2nd group	1-я группа 1st group	2-я группа 2nd group
До лечения Before treatment	0,25±0,08	0,28±0,09	16,1±4,2	15,1±4,1	515,4±24,1	475,5±25,1
Через 1 мес. After a month	0,49±0,1*	0,45±0,1*	18,6±4,3	15,3±4,2	316,5±22,1*	320,5±23,1*
Через 2 месяца After two months	0,59±0,1*	0,48±0,1*	16,8±4,2	15,9±4,1	272,35±23,2*	211,1±20,2*
Через 3 мес. After three months	0,6±0,1*	0,45±0,1*	17,2±4,1	14,7±3,9	260±21,9*	219±21,2*
Через 4 мес. After four months	0,65±0,1*	0,53±0,1*	17,1±4,2	15,3±4,3	242,5±23,2*	193±22,4*
Через 5 мес. After five months	0,67±0,1*	0,47±0,1*	16,9±4,1	13,9±4,1	198,5±20,5*	186,1±20,1*
Через 6 мес. After six months	0,65±0,1*	0,5±0,1*	16,2±4,2	14,2±4,2	185,05±29,4*	183,8±19,9*

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными до ИВВ фармакотерапии имплантатом «Озурдекс» ($p < 0,05$).

Note: * – significant differences compared with the data before the intravitreal injection of Ozurdex implant ($p < 0,05$).

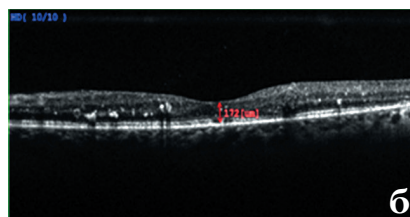
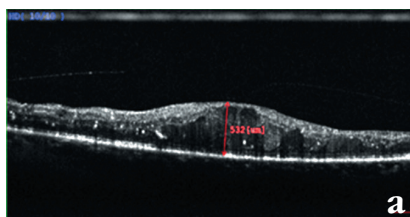


Рис. 1. Томограмма центральной зоны сетчатки пациента Е: а) до лечения; б) через месяц после 5-й инъекции ИВВ афлиберцепта

Fig. 1. Tomogram of the central retinal area of patient E: a) before treatment; б) a month after the 5th injection of aflibercept

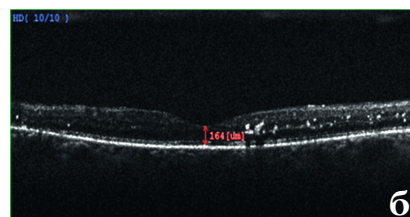
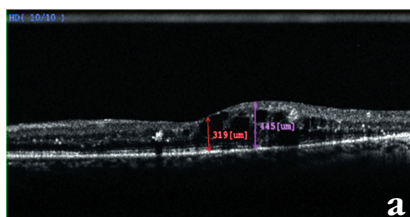


Рис. 2. Томограмма центральной зоны сетчатки пациента З: а) до лечения; б) через 6 мес. после ИВВ имплантата с дексаметазоном

Fig. 2. Tomogram of the central retinal area of patient Z: a) before treatment; б) six months after the intravitreal injection of implant with dexamethasone

лярной области в 2,58 раза. Процент резистентности к терапии афлиберцептом составил 14,3%, что также согласуется с результатами других исследований [28, 29].

Также следует отметить, что, по данным зарубежных исследований, пациенты с высоким риском развития артериотромботических заболеваний, которые подвергаются частому лечению интравитреальной терапии анти-VEGF (например, ежемесячная инъекция афлиберцепта или ранибизумаба), демонстрируют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с рандомизированным контролем [30].

В результате проведенного нами исследования установлено, что применение интравитреального имплантата с дексаметазоном для лечения ДМО в качестве препарата первого выбора способствовало повышению МКОЗ в 1,9 раза и снижению



Проверить
результаты ОКТ

ВЗГЛЯД БЕЗ ШАБЛОНОВ

ОЗУРДЕКС имеет
разнонаправленный
механизм действия¹⁻³
и контролируемый профиль
безопасности⁶⁻⁸

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 №1.
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 Фармасьютикэлз 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

RU/0193/2019



толщины сетчатки в макулярной области в 1,6 раза через 1 мес. после введения. Через 5 мес. МКОЗ повысилась в 2,68 раза; отек сетчатки при этом уменьшился в 2,78 раза через 6 мес. Таким образом, максимальный эффект интравитреальной фармакотерапии имплантатом с дексаметазоном наблюдался нами через 5–6 мес. после начала лечения с постепенной нормализацией исследуемых параметров в течение всего срока наблюдения. В этом ключе полученные нами результаты отличаются от данных ряда исследователей, которые отмечают максимальный терапевтический эффект от воздействия препарата через 8 нед. и на протяжении 1–3 мес. [24]. Более того, в ходе проведения данного исследования отмечалось сходство динамики изменений исследуемых параметров с антиангиогенной терапией при условии ее адекватного и правильного применения. В свете проблемы поиска наиболее эффективных методов терапии ДМО остается актуальным вопрос выбора наиболее оптимального метода лечения данной патологии, связанный с дальнейшими исследованиями и более длительным периодом наблюдения.

Согласно данным литературы, наиболее частые осложнения интравитреального применения глюкокортикостероидных препаратов* выражаются в повышении ВГД и развитии катаракты [31, 32]. В нашем исследовании уровень ВГД повысился выше нормальных показателей после начала лечения в 23,6% случаев (9 пациентов) с последующей нормализацией на фоне местной гипотензивной терапии. У 13,1% (5 пациентов) наблюдали незначительное снижение прозрачности оптических сред, за счет усиления помутнения в ядерных слоях хрусталика, что не оказало значимого влияния на изменение остроты зрения.

*Единственным глюкокортикостероидным препаратом, зарегистрированным в РФ для интравитреального введения, является имплантат с дексаметазоном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИБВ дексаметазон-содержащего биодеградируемого имплантата у пациентов с ДМО позволило нормализовать толщину и структуру сетчатки. Повышение остроты зрения наблюдалось в 94,7%. Результат оставался стабильным у 89,4% пациентов в сроки наблюдения до 6 мес.

Интравитреальные инъекции афлиберцепта показали эффективность, способствуя нормализации толщины сетчатки макулярной области и повышению остроты зрения у 85,7% пациентов.

Таким образом, в ходе данного исследования установлено, что лечение как блокатором ангиогенеза – афлиберцептом, так и имплантатом с дексаметазоном при ДМО сопоставимо по своей эффективности. При отсутствии возможности проведения систематической антиангиогенной терапии (несоблюдение комплаентности, наличия у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний в стадии декомпенсации) целесообразно применение имплантата с дексаметазоном.

Вклад авторов в работу:

М.М. Бикбов: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

К.И. Кудоярова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста.

Р.М. Зайнуллин: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, статистическая обработка данных, редактирование.

Т.Р. Гильманшин: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, статистическая обработка данных, редактирование.

Author's contribution:

M.M. Bikbov: significant contribution to the concept and design of the work, final approval of the version to be published.

K.I. Kudoyarova: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, writing the text.

R.M. Zainullin: significant contribution to the concept and design of the work, statistical data processing, editing.

T.R. Gilmanshin: significant contribution to the concept and design of the work, statistical data processing, editing.

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

Авторство: Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE. **Согласие пациента на публикацию:** Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

Конфликт интересов: Отсутствует.

ORCID ID: Кудоярова К.И. 0000-0002-2148-4708

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.

Authorship: All authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

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.

ORCID ID: Kudoyarova K.I. 0000-0002-2148-4708

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов М.М., Гильманшин Т.Р., Зайнуллин Р.М., Кудоярова К.И. К вопросу об эпидемиологии сахарного диабета и диабетической ретинопатии в Республике Башкортостан. Acta Biomedica Scientifica. 2019;4(4): 66–69. [Bikbov MM, Gil'manshin TR, Zainullin RM. Epidemiology of diabetic retinopathy in the republic of Bashkortostan. Acta Biomedica Scientifica. 2019;4(4): 66–69 (In Russ.)] doi: 10.29413/ABS.2019-4.4.9
2. Бикбов М.М., Зайнуллин Р.М., Гильманшин Т.Р., Халимов Т.А. Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического лечения диабетического макулярного отека и эпиретинальной мембраны. Офтальмология. 2019;16(С1): 33–39. [Bikbov MM, Zainullin RM, Gil'manshin TR, Khalimov TA. Comparative analysis of the long-term results of diabetic macular edema and epiretinal membrane surgical treatment. Oftal'mologiya. 2019;16(С1): 33–39. (In Russ.)]
3. Bikbov MM, Kazakbaeva GM, Gilmanshin TR, Zainullin RM, et al. Axial length and its associations in a Russian population: the ural eye and medical study. PLoS ONE. 2019;14(2): e0211186.
4. 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
5. Трахтенберг Ю.А., Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Воробьева И.В. Антиоксидантная терапия неproлиферативной диабетической ретинопатии. Врч. 2006;11: 15–18. [Trakhtenberg YA, Ametov AS, Demidova TY, Vorob'eva IV. Antioksidantnaya terapiya neproliferativnoy diabeticheskoi retinopatii. Vrach. 2006;11: 15–18. (In Russ.)]
6. Haller JA, Schachat AP. Update on the pathophysiology, molecular biology, and treatment of macular edema. Advanced studies in ophthalmology. 2007;4(7): 178–190.
7. Cao Y. Positive and negative modulation of angiogenesis by VEGFR1 ligands. Sci Signal. 2009;2(59): re1. doi: 10.1126/scisignal.259re1
8. Исхакова А.Г., Золотарев А.В., Викторов Д.А., Тороповский А.Н., Никитин А.Г. Роль факторов роста сосудов в развитии диабетической ретинопатии и макулярного отека. Российский офтальмологический журнал. 2018;11(2): 62–69. [Iskhakova AG, Zolotarev AV, Viktorov DA, Toropovsky AN, Nikitin AG. The role of vascular growth factors in diabetic retinopathy and macular edema development. Russian ophthalmological journal. 2018;11(2): 62–69 (In Russ.)] doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-62-69
9. Ando R, Noda K, Namba S, et al. Aqueous humour levels of placental growth factor in diabetic retinopathy. Acta Ophthalmol. 2014;92: 245–246. doi: 10.1111/aos.12251
10. Miyamoto N, de Kozak Y, Jeanny J, et al. Placental growth factor-1 and epithelial haemato-retinal barrier breakdown: potential implication in the pathogenesis of diabetic endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab retinopathy. Diabetologia. 2007;50: 461–470. doi: 10.1007/s00125-006-0539-2
11. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular. Angiogenesis. 2012;15(2): 171–185. doi: 10.1007/s10456-011-9249-6

12. Санторо Э.Ю. Опыт применения афлиберцепта в лечении диабетического макулярного отека по стандартному протоколу в реальной клинической практике. Российский офтальмологический журнал. 2018;11(4): 80–85. [Santoro EYu. Experiences of using aflibercept in diabetic macular edema treatment: data from routine clinical practice. Russian ophthalmological journal. 2018;11(4): 80–85 (In Russ.)] doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-4-80-85
13. Leal EC, Manivannan A, Hosoya K, Terasaki T, Cunha-Vaz J, Ambrosio AF, Forrester JV. Inducible nitric oxide synthase isoform is a key mediator of leukostasis and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48: 5257–5265.
14. Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC. Diabetic macular edema: new concepts in pathophysiology and treatment. Cell Biosci. 2014;4: 27. doi: 10.1186/2045-3701-4-27.e
15. Adamis AP, Berman AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Semin Immunopathol. 2008;30: 65–84. doi: 10.1007/s00281-008-0111-x
16. White NH, Sun W, Cleary PA, Tamborlane WV, Danis RP, Hainsworth DP, Davis MD. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. Diabetes. 2010;59: 1244–1253. doi: 10.2337/db09-1216
17. Stewart MW. Corticosteroid use for diabetic macular edema: old fad or new trend? Curr Diab Rep. 2012;12: 364–375. doi: 10.1007/s11892-012-0281-8
18. Sohn HJ, Han DH, Kim IT, Oh IK, Kim KH, Lee DY, Nam DH. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2011;152: 686–694. doi: 10.1016/j.ajo.2011.03.033
19. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica. 2017;237(4): 185–222. doi: 10.1159/000458539
20. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46: 1440–1444. doi: 10.1167/iovs.04-0905
21. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52: 80–86. doi: 10.1167/iovs.10-5285
22. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. Arch Ophthalmol. 2010;128: 289–296. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.21
23. Kodjikian L. International pharmacological management of diabetic macular edema in real-life observational studies. Biomed Res Int. 2018;8: 8289253. doi: 10.1155/2018/8289253
24. Pacella E, Vestri AR, Muscella R, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in patients with persistent diabetic macular edema. Clin Ophthalmol. 2013;7: 1423–1428. doi: 10.2147/OPTH.S48364
25. Каменских Т.Г., Батищева Ю.С., Колбенева И.О. и др. Опыт антиангиогенной и кортикостероидной терапии диабетического макулярного отека. Саратовский научно-медицинский журнал. 2017;13(2): 383–388. [Kamenskikh TG, Batishcheva YuS, Kolbeneva IO. Experience of antiangiogenic and corticosteroid therapy of a diabetic macular edema Saratov. Journal of Medical Scientific Research. 2017;13(2): 383–388. (In Russ.)]
26. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI study: Phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011;118: 1819–1826. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.018
27. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. Ophthalmology. 2015;122: 2044–2052. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.017
28. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2014;121: 2247–2254. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006
29. Ziemssen F, Schlottman PG, Lim JJ, et al. Initiation of intravitreal aflibercept injection treatment in patients with diabetic macular edema: a review of VIVID DME and VISTA DME data. Int J Retina Vitreous. 2016;2: 16. doi: 10.1186/s40942-016-0041-z
30. Marco A. Zarbin anti-VEGF agents and the risk of arteriothrombotic events. Asia Pac J Ophthalmol. 2018;1: 63–67. doi: 10.22608/APO.2017495
31. Martínez AH, Delgado EP, Silva G, et al. Early versus late switch: How long should we extend the anti-vascular endothelial growth factor therapy in unresponsive diabetic macular edema patients? Eur J Ophthalmol. 2019;5: 1–8. doi: 10.1177/1120672119848257
32. Busch C, Zur D, Fraser-Bell S, Lains I, et al. Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. Acta Diabetologica. 2018;55: 789–796. doi: 10.1007/s00592-018-1151-x

Поступила: 29.10.2020

Переработана: 15.12.2020

Принята к печати: 25.01.2021

Originally received: 29.10.2020

Final revision: 15.12.2020

Accepted: 25.01.2021