

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-2-26-32>  
УДК 617.735

## Результаты применения интравитреального имплантата дексаметазона Озурдекс для лечения диабетического макулярного отека

М.М. Бикбов, Р.М. Зайнуллин, Т.Р. Гильманшин, К.И. Кудоярова, М.Р. Каланов  
ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», Уфа

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценить эффективность интравитреального введения (ИВВ) дексаметазонсодержащего имплантата Озурдекс пациентам с резистентным диабетическим макулярным отеком (ДМО).

**Материал и методы.** В исследование включены 24 пациента (24 глаза) с ДМО, резистентным к терапии ингибиторами ангиогенеза (3–5 интравитреальных инъекций без положительного структурно-функционального результата), на фоне компенсированного сахарного диабета 2-го типа. Всем пациентам было выполнено ИВВ дексаметазонсодержащего биодеградируемого имплантата Озурдекс в дозе 0,7 мг по стандартной методике однократно. Срок наблюдения составил 6 мес.

**Результаты.** По данным оптической когерентной томографии макулярной области, в течение 6 мес. после ИВВ имплантата Озурдекс у Офтальмохирургия. 2020;2: 26–32.

86,6% пациентов толщина сетчатки в фовеа уменьшилась в среднем с  $558,4 \pm 25,1$  до  $188,3 \pm 18,4$  мкм ( $p=0,02$ ), с частичным восстановлением фовеолярного углубления. Максимально скорректированная острота зрения увеличилась в среднем с  $0,04 \pm 0,01$  до  $0,3 \pm 0,09$  ( $p=0,03$ ), внутриглазное давление не превышало значений 18,0 мм рт.ст.

**Заключение.** При низкой эффективности антиангиогенной терапии ДМО применение дексаметазонсодержащего биодеградируемого имплантата Озурдекс является обоснованным методом лечения, который обеспечивает значительное и стабильное (продолжительное) улучшение структурно-функциональных параметров глаза у 86,6% пациентов.

**Ключевые слова:** резистентный диабетический макулярный отек, интравитреальное введение дексаметазонсодержащего имплантата. ■

### ABSTRACT

#### Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Patient with Resistant to Anti-VEGF Diabetic Macular Edema

M.M. Bikbov, M.R. Kalanov, R.M. Zainullin, T.R. Gilmansin, K.I. Kudoyarova.  
Ufa Eye Research Institute, Ufa

**Purpose.** To evaluate the effectiveness of intravitreal injection of biodegradable intravitreal implant containing dexamethasone (Ozurdex) in patients with resistant diabetic macular edema (DME).

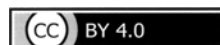
**Material and methods.** The study was conducted of 24 patients with diabetic macular edema resistant to therapy with angiogenesis inhibitors (3–5 intravitreal injections without a positive structural and functional result) on the background of compensated type 2 diabetes mellitus. A biodegradable intravitreal implant containing dexamethasone (Ozurdex) was injected once according to standard method at a dose of 0.7 mg. The follow-up period was 6 months.

**Results.** According to optical coherence tomography of the macular area, within 6 months after intravitreal injection of Ozurdex implant, the Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2020;2: 26–32.

retinal thickness in the fovea decreased on average from  $558.4 \pm 25.1$   $\mu\text{m}$  to  $188.3 \pm 18.4$   $\mu\text{m}$ , with partial restoration of the foveolar cavity. The maximum corrected visual acuity increased on average from  $0.04 \pm 0.01$  to  $0.3 \pm 0.09$ , intraocular pressure did not exceed 18.0 mm Hg.

**Conclusion.** If the anti-angiogenic therapy of DME is ineffective, the use of the biodegradable intravitreal implant containing dexamethasone (Ozurdex) is considered as an effective treatment method that provides a significant and stable (prolonged) improvement of the structural and functional parameters of the eye in 86.6% cases.

**Key words:** resistant diabetic macular edema, dexamethasone intravitreal implant. ■



## АКТУАЛЬНОСТЬ

Одним из самых частых и тяжелых специфических поражений глаз при сахарном диабете является диабетический макулярный отек (ДМО), приводящий к слабовидению и слепоте [1–3]. В развитых странах мира частота заболеваемости ДМО составляет до 38% в зависимости от стажа и типа диабета [4].

Согласно современным представлениям, воспаление играет основную роль в развитии ДМО. Патологические процессы включают лейкостаз – накопление лейкоцитов на поверхности капилляров сетчатки. Этот процесс считают решающим фактором в патогенезе ДМО и ранним прогностическим признаком нарушения гематоретинального барьера (ГРБ) [5]. Лейкостаз приводит к повышенной выработке молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), которая опосредует привлечение моноцитов и нейтрофилов в эпителий сосудов. Доказано, что ICAM-1 стимулирует уже существующий лейкостаз, что приводит к нарушению проницаемости сосудов и нарушению ГРБ при сахарном диабете [6].

После связывания с эндотелием сосудов лейкоциты вырабатывают активные формы кислорода и воспалительные цитокины, в результате чего наблюдается повышенная проницаемость сосудов [7]. Эксперименты на животных показали, что повышенный уровень глюкозы в сыворотке крови может вызывать экспрессию интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли, лимфотоксина и циклооксигеназы-2 [8]. Доказано, что уровень экспрессии ИЛ-6 и пигментный эпителий-производный фактор статистически значимо повышены в стекловидном теле у пациентов с сахарным диабетом [9]. Кортикостероиды оказывают противовоспалительный эффект посредством нескольких механизмов, включая ингибирование синтеза медиаторов воспа-

ления и VEGF [10]. Интравитреальное введение (ИВВ) глюкокортикоидов показало способность значимо снижать воспаление и восстанавливать функцию ГРБ за счет ингибирования экспрессии ICAM-1 в сетчатке крыс [11]. Результаты исследования, в ходе которого сравнивали изменения в уровне воспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН-индуцированный белок-10, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 – MCP-1, фактор роста тромбоцитов – PDGF-AA) и ангиогенных цитокинов (VEGF) в водянистой влаге после интравитреальной инъекции кортикостероида триамцинолона и после таковой aVEGF-препарата бевацизумаба, показали, что уровень ИЛ-6, ИФН-индуцированного белка-10, MCP-1, PDGF-AA и VEGF статистически значимо снижался при введении кортикостероидов, а при введении моноклональных антител снижался только уровень VEGF [12]. Таким образом, лечение ДМО кортикостероидами является более комплексным, чем aVEGF-терапия, так как последняя направлена лишь на одну составную часть процесса воспаления [13, 14].

Однако в настоящее время в клинической практике наиболее распространенным методом лечения пациентов с ДМО является ИВВ анти-VEGF-препаратов, эффективность и безопасность которых была доказана базовыми международными многоцентровыми исследованиями (RISE, RIDE и др.), проведенными в соответствии со всеми правилами доказательной медицины [16].

Основным аспектом терапии ДМО является определение точки максимальной эффективности анти-VEGF-препаратов для своевременного перехода к альтернативному лечению. Важным исследованием для определения тактики терапии пациентов с ДМО является исследование EARLY – дополнительное исследование Protocol I, цель которого – изучить взаимосвязь между ранними и долгосрочными изменениями остроты зрения, анатомически-

ми изменениями и динамикой остаточного отека в ответ на применение анти-VEGF-препаратов при ДМО [17]. В результате вторичного анализа данных рандомизированного контролируемого исследования Protocol I изучены морфофункциональные параметры сетчатки у пациентов с ДМО с учетом ранней или отсроченной лазерной терапии в сочетании с ингибированием ангиогенеза. Несмотря на достаточно высокую эффективность антивазопролиферативной терапии при ДМО, в данном исследовании 34,2% пациентов резистентны к проводимому лечению, что выражается сохранением отека в центральном отделе сетчатки и незначительным улучшением остроты зрения [15–18].

С учетом современных представлений о воспалительной природе патогенеза ДМО применение ИВВ дексаметазонсодержащего имплантата является перспективным в плане альтернативной терапии, поскольку он блокирует продукцию провоспалительных медиаторов, включая VEGF [19–21], ингибирует лейкостаз [20] и усиливает внутренний ГРБ [21, 22]. Дексаметазонсодержащий биодеградируемый имплантат для ИВВ с длительным высвобождением действующего вещества (в дозе 0,7 мг) разрешен в Российской Федерации для лечения макулярного отека вследствие окклюзии центральной вены сетчатки или ее ветвей (с 2012 г.); нарушения зрения вследствие ДМО (с 2016 г.) у пациентов, с артефакцией; пациентов, имеющих недостаточный ответ на терапию, или тех, кому не подходит терапия препаратами, отличными от глюкокортикостероидов; воспаление сосудистой оболочки заднего отдела глаза, представляющее собой неинфекционный увеит [27].

В зарубежной литературе представлены данные исследований, ука-

## Для корреспонденции:

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

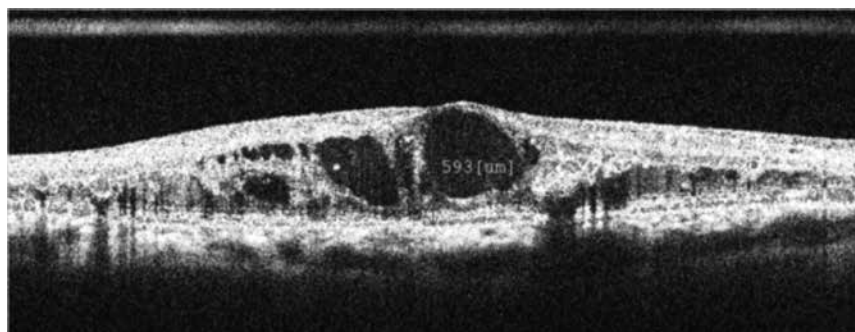


Рис. 1. Томограмма сетчатки пациента К. до ИВВ имплантата Озурдекс

Fig. 1. Scan: retina of patient K. before the intravitreal injection of Ozurdex implant

зывающих на статистически достоверные более благоприятные результаты в отношении увеличения остроты зрения и уменьшения ТСЦЗ (толщина сетчатки в центральной зоне) после раннего переключения на имплантат дексаметазона при рефрактерном ДМО по сравнению с монотерапией aVEGF [24, 25].

Однако опубликованные исследования, демонстрирующие его эффективность при лечении персистирующего ДМО, не дают ответов на все вопросы [22, 23, 26] и эта проблема по-прежнему остается актуальной.

## ЦЕЛЬ

Оценить эффективность ИВВ дексаметазонсодержащего имплантата пациентам с ДМО, резистентным к терапии ингибиторами ангиогенеза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В Уфимском НИИ глазных болезней (85 глаз) с ДМО после проведения анти-VEGF-терапии препаратом ранибизумаб. Средний возраст составил  $64,4 \pm 5,1$  года. Количество женщин – 46 (54,1%), мужчин – 39 (45,9%). Сопутствующим диагнозом был сахарный диабет 2-го типа (средняя продолжительность заболевания составила  $9,9 \pm 3,4$  года); все пациенты принимали таблетиро-

ванную форму сахароснижающих препаратов. Уровень гликированного гемоглобина составил в среднем ( $HbA_{1c}$ )  $7,45 \pm 1,2\%$  (компенсированный уровень гликемии). Ранибизумаб применяли в виде интравитреальных инъекций в режиме 3+PRN (3 + «по необходимости») до 5 инъекций в качестве монотерапии. Срок наблюдения составил от 8 до 12 мес.

У 24 пациентов (24 глаза) инъекции ингибитора ангиогенеза не оказали существенного влияния на структуру сетчатки (толщина сетчатки в среднем снижалась не более чем на 10% от исходной), и был установлен основной клинический диагноз: Диабетический кистозный макулярный отек (резистентный). Непролиферативная диабетическая ретинопатия.

Далее было выполнено ИВВ дексаметазонсодержащего биодеградируемого имплантата Озурдекс («Аллерган Фармасьютикалз Айэрлэнд», Ирландия) в дозе 0,7 мг по стандартной методике, однократно, в условиях стационара. Операция и послеоперационный период – без осложнений. При выписке из стационара пациентам была рекомендована местная антибактериальная терапия в виде инстилляций, контроль внутриглазного давления (ВГД) у офтальмолога по месту жительства. При необходимости – местная гипотензивная терапия. Всем пациентам выполнялось ежемесячное ОКТ-сканирование макулярной области оперированного глаза в Уфимском НИИ

глазных болезней на протяжении срока наблюдения.

Для статистической обработки полученных результатов использовали методы описательной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного критерия Дункана (Duncan's test) для множественного сравнения. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 85 пациентов (85 глаз) с ДМО после проведения анти-VEGF-терапии препаратом ранибизумаб резистентными (снижение ТСЦЗ составило не более 10% от исходного уровня) оказались 24 пациента (24 глаза) – 28,2%, в том числе у 15 пациентов (15 глаз) – 17,6%, снижение ТСЦЗ составило менее 1%. Все пациенты предъявляли жалобы на снижение центрального предметного зрения. Объективно у 5 (20,8%) из 24 пациентов была артификация, у остальных 19 (79,2%) исходно было выявлено незначительное помутнение хрусталика. Изменения на глазном дне характеризовались наличием микроаневризмов, твердых экссудатов, отеком в центральной зоне сетчатки. Максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) у пациентов, резистентных к анти-VEGF-терапии, исходно варьировала от 0,02 до 0,06 и составила в среднем  $0,04 \pm 0,01$ , ВГД находилось в пределах нормальных значений и составило в среднем  $15,1 \pm 4,2$  мм рт.ст.

Оптическая когерентная томография макулярной области (ОКТ МО) проводилась на приборе RS 3000 (NIDEK, Japan), в режиме «macula multi cross, 6 mm».

По данным ОКТ в макулярной области были выявлены умеренные дистрофические изменения, кистозный или смешанный отек сетчатки. Кистозные полости были разного размера и располагались преимущественно в ядерных ретинальных слоях. Толщина макулярной области в фовеоле варьировала от 452 до 657 мкм и составила в среднем  $558,4 \pm 25,1$  мкм (рис. 1).

Через 1 мес. после ИВВ Озурдекс воспалительных реакций ни в одном случае выявлено не было. По данным ОКТ сохранялся кистозный отек макулярной области с незначительной тенденцией к уменьшению толщины в фовеа в среднем до  $537,1 \pm 28,1$  мкм (рис. 2). МКОЗ и ВГД достоверно не изменялись.

Через 2 мес. после инъекции по данным ОКТ МО сохранялся умеренный кистозный отек сетчатки (таблица), толщина сетчатки в фовеа уменьшилась на 65,4% (рис. 3). При этом пациенты отмечали улучшение остроты зрения.

К 3-му месяцу после ИВВ имплантата Озурдекс признаков отека не наблюдалось у 18 (75%) пациентов, толщина сетчатки в фовеа значительно уменьшилась (в среднем на 63,8%) с частичным восстановлением фовеолярного углубления и архитектоники слоев (рис. 4). Отмечалось значительное повышение МКОЗ при стабильных значениях ВГД.

В течение 4–5 мес. после ИВВ имплантата Озурдекс наблюдалась стабильная клиническая картина течения заболевания у 20 (83,3%) пациентов: по данным ОКТ МО признаков отека не наблюдалось, толщина сетчатки в фовеа составляла  $188,3 \pm 18,4$  мкм (рис. 5 а, б). МКОЗ в среднем составляла  $0,2 \pm 0,04$ , ВГД не превышало 20,0 мм рт.ст.

На заключительном контрольном осмотре через 6 мес. после лечения по данным ОКТ МО признаков отека не наблюдалось у 86,6% пациентов, толщина сетчатки в фовеа не изменилась (рис. 6).

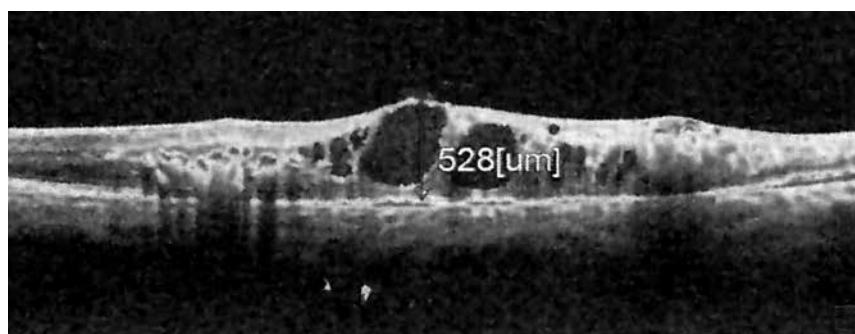


Рис. 2. Томограмма сетчатки пациента К. через 1 мес. после ИВВ имплантата Озурдекс

Fig. 2. Scan: retina of patient K. One month after the intravitreal injection of Ozurdex implant

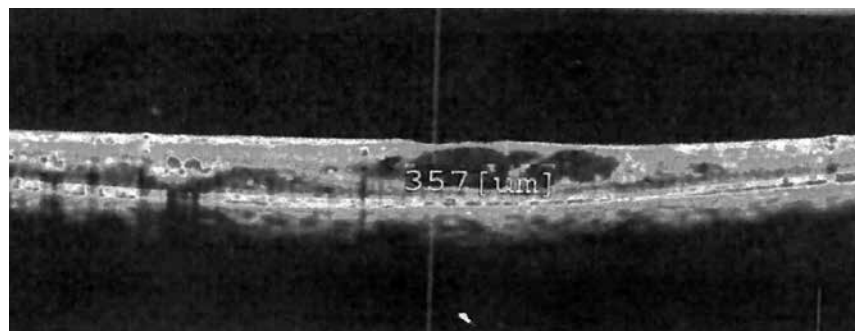


Рис. 3. Томограмма сетчатки пациента К. через 2 мес. после ИВВ имплантата Озурдекс

Fig. 3. Scan: retina of patient K. 2 months after the IVV implant Ozurdex

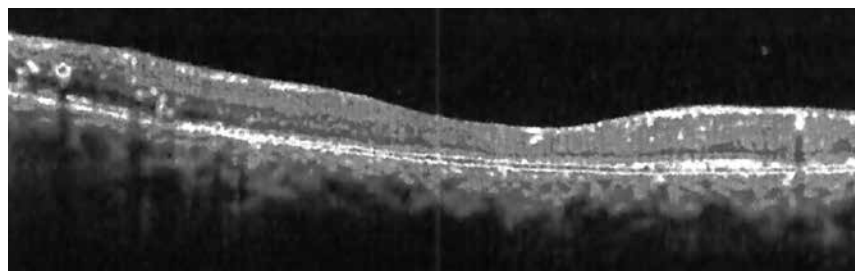


Рис. 4. Томограмма сетчатки пациента К. через 3 мес. после ИВВ имплантата Озурдекс

Fig. 4. Scan: retina of patient K. Three months after the intravitreal injection of Ozurdex implant.

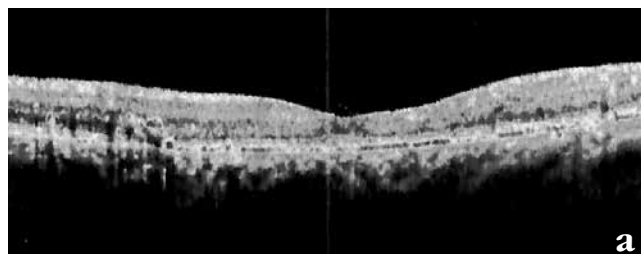


Рис. 5. Томограмма сетчатки пациента К после ИВВ имплантата Озурдекс: а) через 4 мес.; б) через 5 мес.

Fig. 5. Scan: retina of patient K. after the intravitreal injection of Ozurdex implant: а) after four months; б) after five months.

Таблица

## Результаты применения имплантата с дексаметазоном при диабетическом макулярном отеке

Table

## The results of using an implant containing dexamethasone for diabetic macular edema

| Срок наблюдения<br>Observation period            | Острота зрения<br>Visual acuity | ВГД, мм рт.ст.<br>IOP, mm Hg | Толщина сетчатки в макуле, мкм<br>Retinal thickness in the macula, $\mu\text{m}$ |
|--------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| До введения Озурдекс<br>Before Ozurdex injection | 0,04 $\pm$ 0,01                 | 15,1 $\pm$ 4,2               | 558,4 $\pm$ 25,1                                                                 |
| Через 1 месяц<br>After 1 month                   | 0,04 $\pm$ 0,01                 | 16,3 $\pm$ 3,2               | 537,1 $\pm$ 28,1                                                                 |
| Через 2 месяца<br>After 2 months                 | 0,09 $\pm$ 0,01*                | 15,7 $\pm$ 4,1               | 365,2 $\pm$ 24,8*                                                                |
| After 3 months                                   | 0,1 $\pm$ 0,05*                 | 15,9 $\pm$ 4,4               | 201,6 $\pm$ 45,1*                                                                |
| Через 4 месяца<br>After 4 months                 | 0,2 $\pm$ 0,04*                 | 19,1 $\pm$ 4,9               | 188,3 $\pm$ 18,4*                                                                |
| Через 5 месяцев<br>After 5 months                | 0,2 $\pm$ 0,04*                 | 18,2 $\pm$ 3,9               | 189,5 $\pm$ 17,2*                                                                |
| Через 6 месяцев<br>After 6 months                | 0,3 $\pm$ 0,09*                 | 18,4 $\pm$ 3,2               | 189,7 $\pm$ 16,8*                                                                |

Примечание: \* – достоверные различия по сравнению с данными до ИВВ имплантата Озурдекс ( $p < 0,05$ ).

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

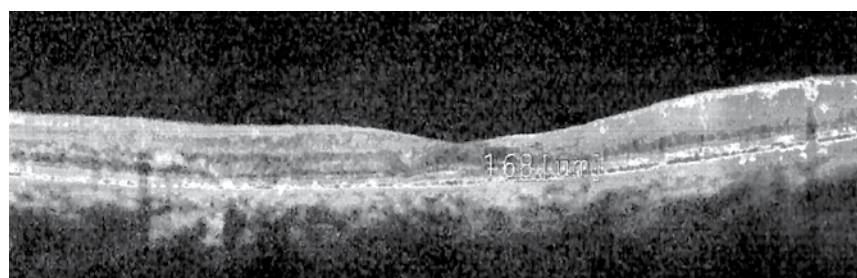


Рис. 6. Томограмма сетчатки пациента К. через 6 мес. после ИВВ имплантата Озурдекс

Fig. 6. Scan: retina of patient K. Six months after the intravitreal injection of Ozurdex implant

## ОБСУЖДЕНИЕ

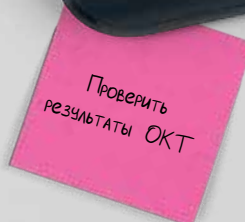
Согласно опубликованным исследованиям, после 2 лет инъекций ранибизумаба выраженный макулярный отек сохранялся в среднем у 23% пациентов (RISE, RIDE), после 3 лет применения – у 34,2% (Protocol I) [16, 17]. По нашим данным, процент резистентности к терапии ранибизумабом у пациентов с ДМО значительно не отличался и составил 28,2%. В связи с этим после анализа литературных данных Protocol I

(EARLY), K. Bush, A. Martinez [17, 24, 25] было принято решение о переклещении пациентов на альтернативный вариант пролонгированного лечения – ИВВ дексаметазонсодержащего биодеградируемого имплантата Озурдекс, после 3 (5) инъекции aVEGF.

Известно, что после ИВВ имплантата Озурдекс обеспечивает постепенное выделение дексаметазона на протяжении 6 мес. Максимальный терапевтический эффект от воздействия препарата, по данным литературы, наблюдается в боль-

шинстве случаев на 60-е сутки и сохраняется на протяжении еще 30 сут. [16, 23]. Однако в нашем исследовании уже на 30-е сутки после интравитреальной имплантации препарата у большинства пациентов отмечалась тенденция к уменьшению толщины центрального отдела сетчатки. Через 2 мес. наблюдалось значительное уменьшение отека и улучшение структуры сетчатки, а также повышение остроты зрения, что соответствовало максимальному терапевтическому эффекту в течение срока наблюдения и данным инструкции по применению препарата Озурдекс [27].

Известно, что глюкокортикостероидные препараты могут повышать ВГД и оказывать влияние на развитие катаракты [24, 25]. В нашем исследовании уровень ВГД не превышал нормальных значений в течение всего периода исследования у всех пациентов. У 5 (20,8%) пациентов наблюдали незначительное снижение прозрачности оптических сред за счет усиления помутнения в ядерных слоях хрусталика.



# 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. Maldès 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](http://www.allergan.ru)

RU/0193/2019  
Март 2019



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что частота резистентности к терапии ранибизумабом у пациентов с ДМО составляла 28,2%, что примерно соответствовало обобщенным данным международных исследований RISE и RIDE и Protocol I. ИВВ дексаметазонсодержащего биодеградируемого имплантата Озурдекс в данной группе пациентов в 86,6% случаев способствовало повышению остроты зрения с  $0,04 \pm 0,01$  до  $0,3 \pm 0,09$ , улучшению архитектоники ретинальных слоев и уменьшению отека сетчатки с  $558,4 \pm 25,1$  до  $189,7 \pm 16,8$  мкм.

## ЛИТЕРАТУРА

- Бикбов М.М., Гильманшин Т.Р., Зайнуллин Р.М. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Республике Башкортостан. Современные технологии в офтальмологии. 2019;1(26): 440–443. [Bikbov MM, Gil'manshin TR, Zainullin RM. Epidemiology of diabetic retinopathy in the republic of Bashkortostan. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2019;1(26): 440–443. (In Russ.).]
- Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. Indian J. Ophthalmol. 2018;66(12): 1736–1750. doi:10.4103/ijo.IJO\_1240\_18.
- Амиров А.И., Абдулаева Э.А., Минхузина Э.Л. Диабетический макулярный отек: эпидемиология, патогенез, диагностика, клиническая картина, лечение. Казанский медицинский журнал. 2015;96(1): 70–76. [Amirov AI, Abdulaeva EA, Minkhuzina EL. Diabetic macular edema: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical features, treatment. Meditsinskii zhurnal. 2015;96(1): 70–76. (In Russ.).]
- Joussen AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ. Vascular Retinal Disease. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2007.
- 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. doi:10.1167/iovs.07-0112.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gonzalez-Mariscal L, Betanzos A, Nava P, Jaramillo BE. Tight junction proteins. Prog Biophys Mol Biol. 2003;8: 1–44. doi:10.1016/S0079-6107(02)00037-8.
- 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.
- Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, Miyahara S, Katsuta H, Hirose F, Musashi K, Yoshimura N. 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.
- 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.
- Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, Friedman SM, Greven CM, Maturi RK, Pieramici DJ, Shami M, Singerman LJ, Stockdale CR. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2007;114: 1860–1867. doi:10.1016/j.ophtha.2007.05.062.
- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Armi J, Bandello F. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica. 2017;237(4): 185–222.
- Колбин А.С., Галанкин Т.Л., Калеев А.И. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дексаметазон в виде имплантата для интравитреального введения при лечении диабетического макулярного отека в России. Качественная клиническая практика. 2018;1: 41–52. [Kolbin AS, Galankin TL, Kaleev AI. Pharmacoeconomic analysis of dexamethasone intravitreal implant for the treatment of diabetic macular edema in Russia. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2018;1: 41–52. (In Russ.).]
- Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM. RISE and RIDE 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: 2013–2022.
- Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM. Early and Long-term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. Am J Ophthalmol. 2016;172: 72–79. doi:10.1016/j.ajo.2016.09.012.
- Файзрахманов Р.Р. Озурдекс в терапии диабетического макулярного отека. Когда назначать? Вестник офтальмологии. 2019;4: 121–126. [Faizrahmanov RR. Ozurdex in the treatment of diabetic macular edema. When to prescribe? The Russian Annals of Ophthalmology. 2019;4: 121–126. (In Russ.).]
- 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;1: 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. Ophthalmology in Russia. 2019;1: 33–39. (In Russ.).]
- Hiroshi T, Kazuaki M, Junichi K, Shinsuke M, Hideto K, Fumitaka H, Kunihiko M, Nagahisa Y. 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.
- Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52: 80–86. doi:10.1167/iovs.10-5285.
- Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS. 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.
- Pacella E, Vestri AR, Muscella R. 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.
- Martinez AH, Delgado EP, Silva G, Mateos LC, Pascual JL, Villa JL, Vicente PG, Almeida-Gonzalez C-V. 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 (Online ahead of print). 2019: 1–8. doi:10.1177/1120672119848257.
- Busch C, Zur D, Fraser Bell S, Lains I. 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.
- Каменских Т.Г., Батищева Ю.С., Колбенева И.О., Циляшук А.Ф., Андрейченко О.А., Гилева Е.В., Васильева Т.В., Захарова Н.Б. Опыт антиангиогенной и кортикостероидной терапии диабетического макулярного отека. Саратовский научно-медицинский журнал. 2017;13(2): 383–388. [Kamenskikh TG, Batishcheva YuS, Kolbenev IO, Tsipyashchuk AF, Andreichenko OA, Gileva EV, Vasil'eva TV, Zakharova NB. Experience of antiangiogenic and corticosteroid therapy of a diabetic macular edema. Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal. 2017;13(2): 383–388. (In Russ.).]
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Озурдекс. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (Ссылка активна на 24.04.2020). [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Ozurdex. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (Accessed 24th April 2019). (In Russ.).]

Поступила 14.04.2020

