

## 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 биodeградируемого 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 биodeградируемого 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

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. ■

Fedorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2020;2: 26–32.



## 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 значительно 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 значительно 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 снижались при введении кортикостероидов, а при введении моноклональных антител снижались 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 артерийной; 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

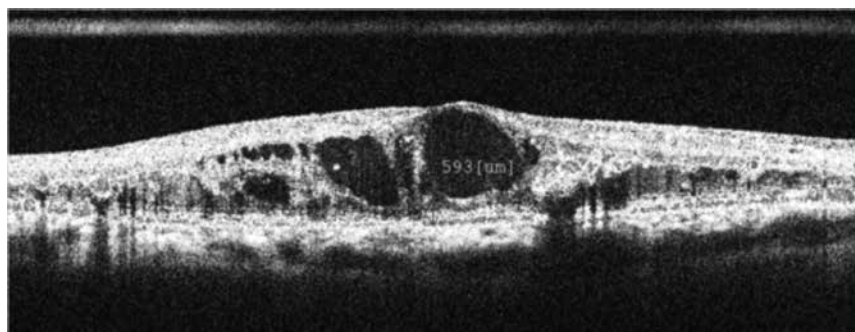


Рис. 1. Томограмма сетчатки пациента К. до ИВВ имплантата Озурдекс

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±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±3,4 года); все пациенты принимали таблетиро-

ванную форму сахароснижающих препаратов. Уровень гликированного гемоглобина составил в среднем (HbA<sub>1c</sub>) 7,45±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). Не-пролиферативная диабетическая ретинопатия.

Далее было выполнено ИВВ дексаметазонсодержащего биодеградируемого имплантата Озурдекс («Аллерган Фармасьютикэлз 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 микроаневризм, твердых экссудатов, отеком в центральной зоне сетчатки. Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) у пациентов, резистентных к анти-VEGF-терапии, исходно варьировала от 0,02 до 0,06 и составила в среднем 0,04±0,01, ВГД находилось в пределах нормальных значений и составило в среднем 15,1±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±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).

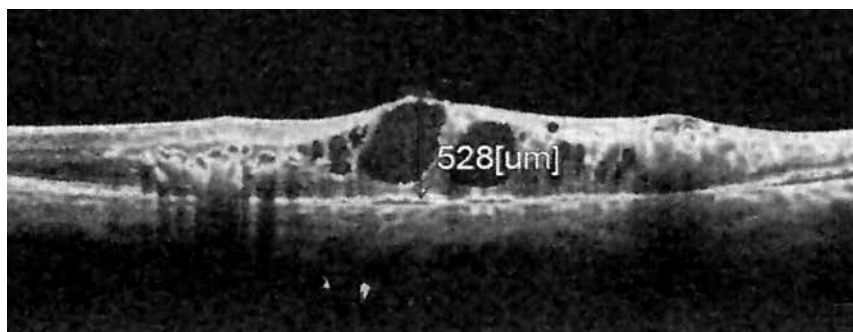


Рис. 2. Томограмма сетчатки пациента К. через 1 мес. после ИВВ имплантата Озурдекс  
Fig. 2. Scan: retina of patient K. One month after the intravitreal injection of Ozurdex implant

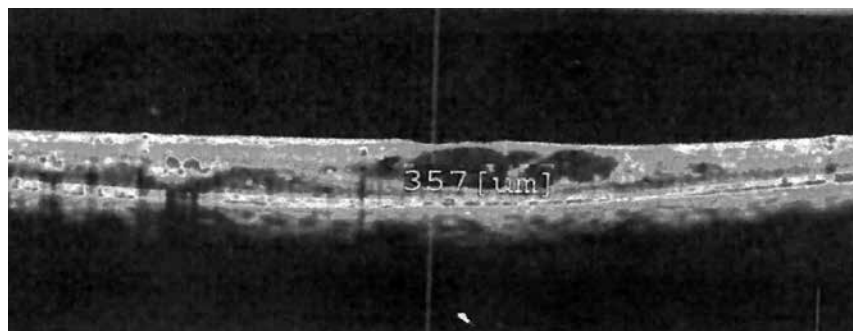


Рис. 3. Томограмма сетчатки пациента К. через 2 мес. после ИВВ имплантата Озурдекс  
Fig. 3. Scan: retina of patient K. 2 months after the IVV implant Ozurdex

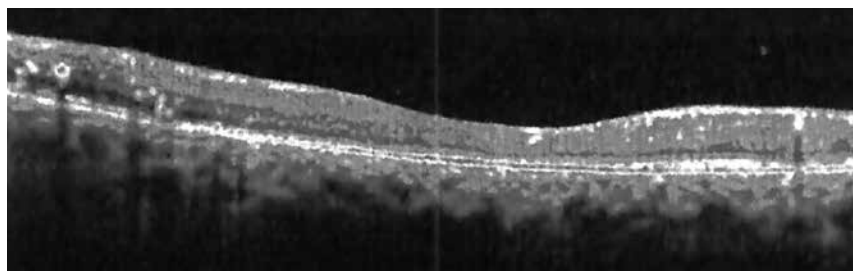


Рис. 4. Томограмма сетчатки пациента К. через 3 мес. после ИВВ имплантата Озурдекс  
Fig. 4. Scan: retina of patient K. Three months after the intravitreal injection of Ozurdex implant.

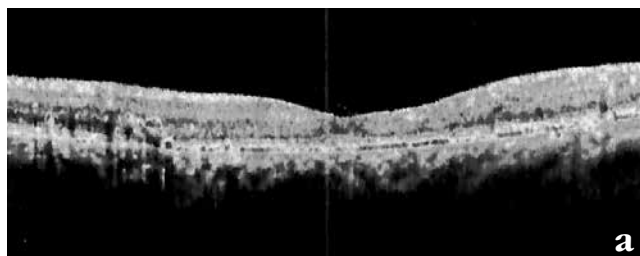


Рис. 5. Томограмма сетчатки пациента К после ИВВ имплантата Озурдекс: а) через 4 мес.; б) через 5 мес.

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

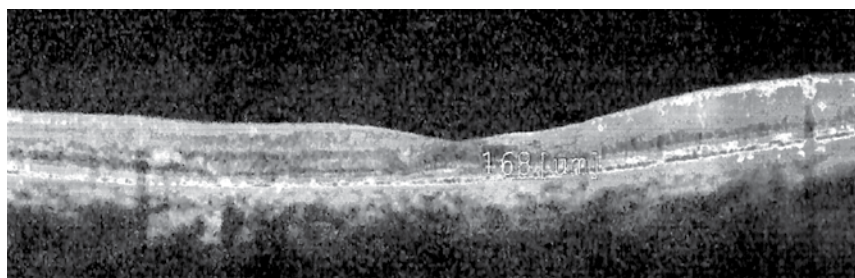
Примечание: \* – достоверные различия по сравнению с данными до ИВВ имплантата Озурдекс ( $p < 0,05$ ).Note: \* – significant differences compared with the data before intravitreal injection of Ozurdex implant ( $p < 0,05$ ).

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 переключении пациентов на альтернативный вариант пролонгированного лечения – ИВВ дексаметазонсодержащего биodeградируемого имплантата Озурдекс, после 3 (5) инъекции aVEGF.

Известно, что после ИВВ имплантат 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.



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 ОТЕКА

**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. Akinin 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 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/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 ретиальных слоев и уменьшению отека сетчатки с  $558,4 \pm 25,1$  до  $189,7 \pm 16,8$  мкм.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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.)].
2. Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Indian J. Ophthalmol*. 2018;66(12): 1736–1750. doi:10.4103/ijo.1240.18.
3. 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. *Meditinskii zhurnal*. 2015;96(1): 70–76. (In Russ.)].
4. Joussen AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ. *Vascular Retinal Disease*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2007.
5. 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.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Stewart MW. Corticosteroid cure for diabetic macular edema: old Fad or new trend? *Curr Diab Rep*. 2012;12: 364–375. doi:10.1007/s11892-012-0281-8.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi 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.
15. 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.)].
16. 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.
17. 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.
18. Файзрахманов Р.Р. Озурдекс в терапии диабетического макулярного отека. Когда назначать? *Вестник офтальмологии*. 2019;4: 121–126. [Faizraikhanov

RR. Ozurdex in the treatment of diabetic macular edema. When to prescribe? *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2019;4: 121–126. (In Russ.)].

19. Бикбов М.М., Зайнуллин Р.М., Гильманшин Т.Р., Халимов Т.А. Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического лечения диабетического макулярного отека и эпиретиальной 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.)].
20. 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.
21. 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.
22. 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/archophthol.2010.21.
23. 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.
24. Martinec 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.
25. 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.
26. Каменских Т.Г., Батищева Ю.С., Колбнев И.О., Циляшук А.Ф., Андрейченко О.А., Пилева 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.)].
27. 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

