

Научная статья

УДК 617.735

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2022-1-39-44>

Результаты лечения диабетического макулярного отека с применением интравитреальной фармакотерапии

Ксения Игоревна Кудоярова, Ринат Мухаметович Зайнуллин, Марат Римович Каланов
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 биодеградируемого имплантата Озурдекс в дозе 0,7 мг по стандартной методике. Во 2-й группе 42 пациентам (42 глаза) было выполнено 5 загрузочных доз ингибитора ангиогенеза афлиберцепта с интервалом 1 месяц. 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 месяц 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 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

Для цитирования: Кудоярова К.И., Зайнуллин Р.М., Каланов М.Р. Результаты лечения диабетического макулярного отека с применением интравитреальной фармакотерапии. Точка зрения. Восток – Запад. 2022;1: 39–44.

Original article

Results of the treatment of diabetic macular edema with the use of intravitreal pharmacotherapy

Ksenia I. Kudoyarova, Rinat M. Zainullin, Marat R. Kalanov
Ufa Research Institute of Eye Diseases, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

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 $186,4 \pm 15,1$ 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

For quoting: Kudoyarova K.I., Zainullin R.M., Kalanov M.R. Results of the treatment of diabetic macular edema with the use of intravitreal pharmacotherapy. Point of view. East – West. 2022;1: 39–44.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Распространенность диабетического макулярного отека (ДМО) во всем мире неуклонно нарастает. Он является одной из основных причин снижения остроты зрения и потери зрения у пациентов, страдающих диабетом [1–3]. Частота ДМО возрастает с увеличением тяжести диабетической ретинопатии (ДР), достигая 70% при пролиферативной стадии данного заболевания [4].

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 [5].

Действие VEGF опосредуется через тирозинкиназные рецепторы I и II типа – VEGFR-1 и VEGFR-2, присутствующие на поверхности эндотелиальных клеток [6]. 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 [7, 8]. Предполагается, что PlGF за счет связывания с рецептором VEGFR-1 и вовлечения иммунокомпетентных клеток в патологический каскад может оказывать влияние на развитие патологического ангиогенеза [9, 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 лейкоцитам (накопление 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 лейкоцитоз, что также способствует нарушению проницаемости сосудов и повреждению гематоретинального барьера при сахарном диабете [12–15]. Кортикостероиды оказывают противовоспалительный эффект посредством нескольких механизмов, включая ингибирование синтеза медиаторов воспаления и VEGF [16, 17].

С учетом современных представлений о воспалительной природе патогенеза ДМО, применение дексаметазонсодержащего биодеградируемого имплантата Озурдекс для интравитреального введения (ИВВ) с длительным высвобождением действующего вещества (в дозе 0,7 мг), разрешенного в Российской Федерации, является весьма перспективным. Он блокирует продукцию провоспалительных медиаторов, включая VEGF

[18–21], ингибирует лейкоцитоз [20] и усиливает внутренний гематоретинальный барьер [21].

Однако исследования, посвященные изучению эффективности применения имплантата с дексаметазоном при лечении ДМО, в РФ единичны [22], а вопрос терапии макулярного отека (МО) является по-прежнему актуальным и требует дальнейшего изучения.

ЦЕЛЬ

Провести сравнительный анализ эффективности ИВВ препарата группы глюкокортикостероидов (дексаметазонсодержащего имплантата) и ингибитора ангиогенеза (афлиберцепта) при МО у пациентов с сахарным диабетом.

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. Женщин было 45 (56,25%), мужчин – 35 (43,75%). Все пациенты имели компенсированный уровень гликемии на фоне приема таблетированных форм сахароснижающих препаратов.

Были сформированы 2 группы. В 1-ю группу исследования вошли 38 пациентов (38 глаз), которым было выполнено ИВВ дексаметазонсодержащего 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 ингибитора ангиогенеза афлиберцепт с интервалом 1 месяц. После интравитреальной инъекции всем пациентам была рекомендована местная антибактериальная терапия в виде инстилляций и 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 6 месяцев.

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 интравитреальной фармакотерапии харак-

теризовались наличием микроаневризм, 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, 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 исходно варьировала от 0,09 до 0,6, составив в среднем $0,25 \pm 0,08$. Во 2-й группе она колебалась от 0,1 до 0,8, в среднем оказалась равна $0,28 \pm 0,09$. ВГД у пациентов обеих групп находилось в пределах нормальных значений.

Через 1 месяц 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 фовеа. Отмечалось также повышение МКОЗ. 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 месяца после ИВВ препаратов толщина сетчатки в фовеа уменьшилась в обеих группах: на 52,8 и 44,3% соответственно ($p < 0,05$), при этом пациенты отмечали значительное улучшение остроты зрения.

Через 3 месяца после ИВВ имплантата с дексаметазоном признаков отека не наблюдалось у 35 (92,1%) пациентов, толщина сетчатки в фовеа 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-й инъекции афлиберцепта толщина сетчатки в макуле не изменилась, оставаясь в пределах нормальных значений ($p < 0,05$).

Через 4–5 месяцев 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 фовеа составляла $198,9 \pm 17,1$ мкм, а МКОЗ в среднем была $0,68 \pm 0,06$.

Во 2-й группе пациентов через 1 месяц после 5 инъекции афлиберцепта средняя толщина сетчатки в макуле составила $186,4 \pm 15,1$ мкм, при этом МКОЗ в среднем оказалась равна $0,48 \pm 0,05$ у 85,7% пациентов (рис. 1).

Через 6 месяцев после ИВВ дексаметазонсодержащего биодеградируемого имплантата повышение остроты зрения отмечали у 89,4% пациентов, при этом, по данным ОКТ, в макулярной области признаков отека не наблюдалось, толщина сетчатки в фовеа 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 месяцев 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 [23]. Схожие результаты отмечались в рандомизированных клинических исследованиях VIVID и VISTA, в ходе которых у пациентов, получавших препарат в дозе 2 мг через каждые 4 недели, было выявлено повышение МКОЗ [24]. Согласно результатам нашего исследования, применение последовательных инъекций афлиберцепта способствовало повышению МКОЗ в 1,78 раза и снижению толщины сетчатки в макулярной области в 2,58 раза. Процент резистентности к терапии афлиберцептом составил 14,3%, что также согласуется с результатами других исследований [25, 26].

Также следует отметить, что, по данным зарубежных исследований, пациенты с высоким риском развития артериотромботических заболеваний, которые подвергаются частому лечению путем применения анти-VEGF-препаратов (например, ежемесячная инъекция афлиберцепта или ранибизумаба), демонстрируют повышенный риск кардиоваскулярных осложнений по сравнению с рандомизированным контролем [27].

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 толщины сетчатки в макулярной области в 1,6 раза через 1 месяц после его введения. Через 5 месяцев МКОЗ повысилась в 2,68 раза, отек сетчатки при этом уменьшился в 2,78 раза через 6 месяцев.

Таким образом, максимальный эффект интравитреальной фармакотерапии имплантатом с дексаметазоном наблюдался нами через 5–6 месяцев после начала лечения с постепенной нормализацией исследуемых параметров в течение всего срока наблюдения. В этом отношении полученные нами результаты отличаются от данных ряда исследователей, которые отмечают максимальный терапевтический эффект от воздействия препарата через 8 недель и на протяжении 1–3 месяцев [22]. 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 оп-

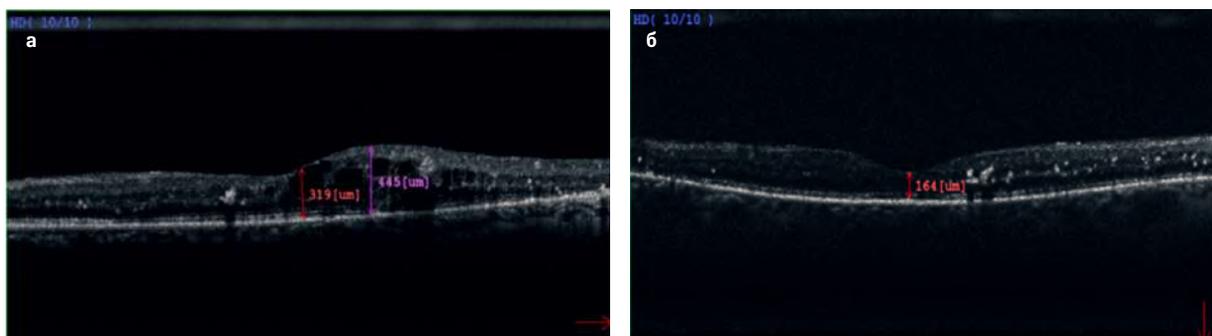


Рис. 1. Томограмма центральной зоны сетчатки пациента Е.: а – до лечения; б – через месяц после 5-й инъекции ИВВ афлиберцепта

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

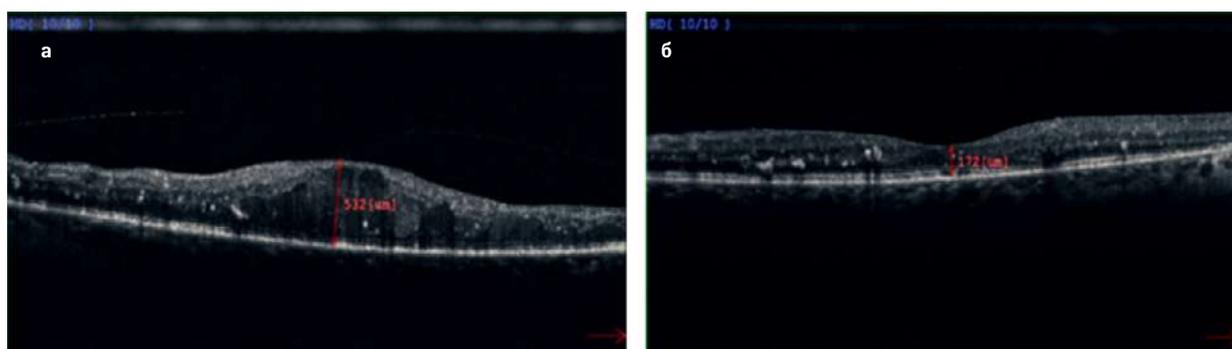


Рис. 2. Томограмма центральной зоны сетчатки пациента З.: а – до лечения; б – через 6 месяцев после ИВВ имплантата с дексаметазоном

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

тимального метода лечения данной патологии, связанный с дальнейшими исследованиями и более длительным периодом наблюдения пациентов.

Согласно данным научной литературы, наиболее частые осложнения интравитреального применения глюкокортикостероидных препаратов выражаются в повышении ВГД и развитии катаракты [28, 29]. В нашем исследовании уровень ВГД повысился выше нормальных показателей после начала лечения в 23,6% случаев (у 9 пациентов) с последующей нормализацией офтальмотонуса на фоне местной гипотензивной терапии. В 13,1% случаев (5 пациентов) наблюдали незначительное снижение прозрачности оптических сред за счет незначительного усиления помутнения в ядерных слоях хрусталика, что, однако, не оказало значимого влияния на изменение остроты зрения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что лечение как блокатором ангиогенеза афлиберцептом, так и имплантатом с дексаметазоном при ДМО сопоставимо по своей эффективности. Так, применение ИВВ дексаметазонсо-

держающего биodeградируемого имплантата и блокатора ангиогенеза у пациентов с ДМО позволило нормализовать толщину и структуру сетчатки, а также повысить остроту зрения в сроки наблюдения до 6 месяцев в 89,4 и 85,7% случаев соответственно.

При отсутствии возможности проведения систематической антиангиогенной терапии (несоблюдение комплаентности, наличия у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний в стадии декомпенсации) целесообразно применение имплантата с дексаметазоном.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

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(S1): 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. 2019;16(S1): 33–39. (In Russ.)]
3. Bikbov MM, Kazakbaeva GM, Gil'manshin 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. Трахтенберг Ю.А., Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Воробьева И.В. Антиоксидантная терапия непролиферативной диабетической ретинопатии. Врач. 2006;11: 15–18. [Trakhtenberg YA, Ametov AS, Demidova TY, Vorob'eva IV. Antioksidantnaya terapiya neproliferativnoi diabeticheskoi retinopatii. Vrach. 2006;11: 15–18. (In Russ.)]
 5. Haller JA, Schachat AP. Update on the pathophysiology, molecular biology, and treatment of macular edema. Advanced studies in ophthalmology. 2007;4(7): 178–190.
 6. Cao Y. Positive and negative modulation of angiogenesis by VEGFR1 ligands. Sci Signal. 2009; 2(59): re1. doi: 10.1126/scisignal.259re1
 7. Исакова 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
 8. 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
 9. 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
 10. 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
 11. 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
 12. 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.
 13. Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC. Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. Cell Biosci. 2014;4: 27. doi: 10.1186/2045-3701-4-27.e
 14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. Каменских Т.Г., Батищева Ю.С., Колбнев 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, Kolbenev IO, et al. Experience of antiangiogenic and corticosteroid therapy of a diabetic macular edema Saratov. Journal of Medical Scientific Research. 2017;13(2): 383–388. (In Russ.)]
 23. 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
 24. 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
 25. 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
 26. Ziemssen F, Schlottman PG, Lim JI, 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
 27. Marco A. Zarin anti-VEGF agents and the risk of arteriothrombotic

- events. Asia Pac J Ophthalmol. 2018;1: 63–67. doi: 10.22608/APO.2017495
28. 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
29. Busch C, Zur D, Fraser-Bell S, Láins 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

Информация об авторах

Ксения Игоревна Кудоярова – научный сотрудник, pasinkowa2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2148-4708>

Ринат Мухаметович Зайнуллин – к.м.н., rinatmedical@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2357-0968>

Марат Римович Каланов – к.м.н., врач-офтальмолог, kalanov_marat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8480-7949>

Information about the authors

Ksenia I. Kudoyarova – researcher, Department of Vitreoretinal and Laser Surgery, pasinkowa2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2148-4708>

Rinat M. Zaimullin – Candidate of Medical Science, Head of the Department of Vitreoretinal and Laser Surgery, rinatmedical@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2357-0968>

Marat R. Kalanov – Candidate of Medical Science, ophthalmologist, 4th microsurgical department, Ufa Research Institute of Eye Diseases, kalanov_marat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8480-7949>

Финансирование: Авторы не получали 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