

ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.В. Ионкина, А.Г. Гринев, О.М. Жеребцова

Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области
«Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия

Как цитировать: Ионкина И.В., Гринев А.Г., Жеребцова О.М. Подходы к фармакотерапии диабетического макулярного отека (обзор литературы) // Аспирантский вестник Поволжья. 2021. № 1–2. С. 117–127. DOI: <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2021.21.1.117-127>

Поступила: 11.02.2021

Одобрена: 04.03.2021

Принята: 10.03.2021

■ Фармакотерапия диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека может быть подразделена по классу лекарств, наиболее значимыми из которых являются ингибиторы эндотелиального фактора роста сосудов и кортикостероиды. Предпочтение отдается интравитреальному введению этих препаратов. Наименьшее значение имеет системное применение блокаторов рецепторов ангиотензина и фибратов. Применение глазных капель нестероидных противовоспалительных препаратов не имеет убедительных доказательств эффективности в лечении при диабетическом макулярном отеке. В статье представлены результаты основных исследований по выработке алгоритмов лечения пациентов с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком.

■ **Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия; диабетический макулярный отек; ингибиторы ангиогенеза; интравитреальные кортикостероиды.

APPROACHES TO THE PHARMACOTHERAPY OF DIABETIC MACULAR EDEMA: LITERATURE REVIEW

I.V. Ionkina, A.G. Grinev, O.M. Zherebtsova

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russia

To cite this article: Ionkina IV, Grinev AG, Zherebtsova OM. Approaches to the pharmacotherapy of diabetic macular edema: Literature review. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2021;(1-2):117–127. DOI: <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2021.21.1.117-127>

Received: 11.02.2021

Revised: 04.03.2021

Accepted: 10.03.2021

■ Pharmacotherapy of diabetic retinopathy and diabetic macular edema can be subdivided into groups according to the class of drugs, the most important of which are vascular endothelial growth factor inhibitors and corticosteroids. Intravitreal administration of these drugs is more preferable. The systemic use of angiotensin and fibrate receptor blockers is of least importance. The use of eye drops of non-steroidal anti-inflammatory drugs does not have convincing evidence of the efficacy in the treatment of diabetic macular edema. The article presents the results of the main studies on the development of algorithms for the treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema.

■ **Keywords:** diabetic retinopathy; diabetic macular edema; angiogenesis inhibitors; intravitreal corticosteroids.

Обоснование

Диабетический макулярный отек (ДМО) — основная причина снижения центрального зрения у пациентов с диабетической ретинопатией. Его распространенность варьирует от 1 (не корректно) до 3 % при первичной постановке диагноза и возрастает до 28 % при стаже заболевания более 25 лет [1, 10]. Около 7 % населения РФ на сегодняшний день страдают сахарным диабетом 1-го или 2-го типа

[1, 2]. Хроническое течение заболевания, требующее пожизненной терапии, высокий процент вовлечения сетчатки определяют необходимость правильного и своевременного выполнения алгоритмов лечения от этой патологии, угрожающей необратимой потерей зрительных функций. Многочисленные рандомизированные клинические исследования показали эффективность интравитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза (анти-VEGF)

для снижения толщины сетчатки, резорбции жидкости и повышения остроты зрения при ряде неоваскулярных заболеваний, в частности, при диабетическом макулярном отеке [3, 28, 63]. Сегодня антиангиогенная терапия является золотым стандартом лечения, при этом более 90 % специалистов-ретинологов используют анти-VEGF-препараты в качестве первой линии терапии ДМО [3]. Однако, несмотря на строгие общепринятые протоколы терапии, в соответствии с критериями эффективности, 40,1 % пациентов имеют плохую чувствительность к анти-VEGF-терапии или ее отсутствие при стандартном режиме 3–5 внутривитреальных инъекций и дальнейшем режиме лечения по данным оптической когерентной томографии в течение 12 мес. [2, 10]. Причины неполного или слабого ответа на терапию сегодня широко обсуждаются рядом исследователей с целью поиска факторов, влияющих на результат лечения, для ранней идентификации тех пациентов, которым необходимо изменение выработанных алгоритмов лечения: увеличение дозы или кратности терапии, переклассификация на другие активные агенты, добавление хирургических методов лечения [43, 61].

Анти-VEGF-терапия

Эра анти-VEGF-препаратов для лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком началась с 2005 г. с препарата пегаптаниба, который избирательно блокирует 165-ю изоформу VEGF [10]. Эффективность других препаратов бевацизумаба и ранибизумаба была доказана в рандомизированных контролируемых клинических испытаниях в 2010 г., препарата афлиберцепта — в 2014 г. [6, 21, 42, 51].

На протяжении последующих лет велись многочисленные исследования по выявлению эффективности лечения данными препаратами, подбору дозировок, кратности инъекций, разрабатывались различные алгоритмы лечения. Проводилась оценка каждого из препаратов на способность длительно вызывать лечебный эффект, возможность перевода пациента с одного препарата на другой при отсутствии лечения.

Проспективное рандомизированное исследование эффективности бевацизумаба, ранибизумаба и афлиберцепта не показало существенной разницы в эффективности этих трех препаратов у пациентов с диабетическим макулярным отеком и остротой зрения 0,2 или выше через один или два года наблюдения. Однако в глазах с остротой зрения 0,1 или ниже афлиберцепт превосходил ранибизумаб и бевацизумаб в течение первого года

наблюдения. В течение последующих двух лет афлиберцепт уже не превосходил по эффективности ранибизумаб, но был эффективнее бевацизумаба [67].

Методы, направленные на увеличение интравитреальной концентрации применяемых анти-VEGF-препаратов, не доказали своей эффективности. Официальные результаты клинического исследования READ-3, проводившего сравнение двух доз ранибизумаба (0,5 и 2,0 мг) при диабетическом макулярном отеке, показали, что в течение одного года наблюдения доказанных различий между этими двумя группами сравнения не было [4, 12, 57, 58].

В 2019 г. курсовая анти-VEGF-интравитреальная инъекционная монотерапия стала стандартом лечения при диабетическом макулярном отеке. В отличие от клинических испытаний достоверные данные показали, что значительная часть пациентов в реальной клинической практике получают анти-VEGF-препараты в недостаточном количестве и впоследствии имеют более низкую остроту зрения [8].

У пациентов с диабетическим макулярным отеком ретроспективный анализ данных протокола I сети DRRCR показал, что быстрый эффект с уменьшением отека и увеличением остроты зрения после трех последующих инъекций анти-VEGF-препарата является хорошим прогностическим критерием для долгосрочного прогноза эффективности терапии [13]. Соответственно, неудовлетворительный эффект потенциально можно улучшить, используя переход с одного препарата на другой. Интравитреальные инъекции ранибизумаба, назначаемые ежемесячно при диабетическом макулярном отеке, приводят к снижению толщины сетчатки при 2-й и 3-й степенях диабетического макулярного отека, снижают степень прогрессирования пролиферативной диабетической ретинопатии [35, 36].

Также результаты исследования Panorama продемонстрировали значительную регрессию степени тяжести диабетической ретинопатии при использовании афлиберцепта, в сравнении с плацебо [71, 72]. Проведенный анализ подгрупп в данном исследовании показал, что у пациентов в результате использования ранибизумаба при диабетическом макулярном отеке отмечается улучшение течения диабетической ретинопатии при легкой и умеренной стадии неproлиферативной диабетической ретинопатии [50].

Несмотря на множественные опасения, что интравитреальные анти-VEGF-препараты могут повышать риск сердечно-сосудистых

осложнений у пациентов с сахарным диабетом, нет выявленных этому доказательств. Недавний метаанализ использования анти-VEGF-терапии при диабетическом макулярном отеке показал, что афлиберцепт, ранибизумаб и бевацизумаб не отличаются друг от друга в отношении возникновения системных нежелательных явлений [65].

Озабоченность тем, что в уже ишемизированном сосудистом русле дополнительная анти-VEGF-терапия может еще больше скомпрометировать макулу, точно так же не была подтверждена данными исследования RESTORE [70].

Ретроспективный анализ данных из исследований VIVID и VISTA, проведенных с афлиберцептом в лечении пациентов с диабетическим макулярным отеком, продемонстрировал, что у пациентов наступало улучшение состояния макулярной перфузии, анатомических структур с увеличением остроты зрения [64, 70].

По результатам многочисленных исследований в 2019 г. был сделан вывод, что для глаз с умеренным диабетическим макулярным отеком, с точки зрения как толщины сетчатки, так и снижения остроты зрения, лечение и афлиберцептом, и бевацизумабом, и ранибизумабом будет одинаково эффективно. При начале лечения у пациентов с низкой остротой зрения афлиберцепт будет более эффективным [14]. Однако бевацизумаб экономически выгоднее, чем ранибизумаб или афлиберцепт [52, 54].

На данный момент изучение методов лечения от пролиферативной диабетической ретинопатии, скорее всего, будет ориентироваться как на стоимость терапии, так и на специфику системы «пациент – другие факторы», такие как соблюдение визитов, приверженность терапии и др. В течение ближайших двух лет анализ данных из протокола W сети DRСR, изучающий роль афлиберцепта в профилактике пролиферативной диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека прольет больше света на оптимальные сроки анти-VEGF-терапии при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке.

Кортикостероидная терапия

Кортикостероиды впервые были использованы для лечения диабетического макулярного отека в 2001 г. [30]. Триамцинолон, дексаметазон и флуоцинолон использовались во многих формах, включая твердые суспензии, вязкие смеси и твердые вещества с медленным высвобождением [16, 29, 30, 44].

Местное использование дифлупредната при персистирующем диабетическом макулярном отеке продемонстрировало как кратковременное улучшение остроты зрения, так и снижение толщины фовеа, и это сопровождалось 20 % повышением внутриглазного давления [21, 22]. Были также опробованы различные дозы и интервалы между инъекциями [46].

Хотя ожидания по поводу последовательных интравитреальных инъекций триамцинолона изначально были высоки, протокол В сети DRСR доказал, что локальная лазеркоагуляция приводит к лучшим результатам по стабильности остроты зрения через 3 года по сравнению с инъекциями триамцинолона в дозе 1 или 4 мг [11, 27].

С тех пор как были опубликованы результаты этого крупного проспективного рандомизированного клинического исследования, терапия кортикостероидами заняла второстепенную роль по отношению к анти-VEGF-терапии [38, 45, 53].

Наличие кортикостероидов в виде импланта, медленно высвобождающего препарат, имеет потенциальную пользу, подходит с точки зрения длительности терапии в глазах после витрэктомии [55].

Результаты протокола U из сети DRСR показали, что в краткосрочной перспективе комбинированное использование импланта дексаметазона интравитреально плюс анти-VEGF-терапия (ранибизумаб), по сравнению с продолжающейся монотерапией анти-VEGF-препаратами, в глазах с персистирующим диабетическим макулярным отеком и ухудшением остроты зрения, несмотря на предыдущее использование анти-VEGF-препаратов, приводит к незначительному улучшению остроты зрения и к значительному уменьшению толщины сетчатки [48].

В факических глазах, получавших непрерывную анти-VEGF-терапию для лечения при диабетическом макулярном отеке, добавление интравитреальных кортикостероидов не приводило к значительному эффективному улучшению остроты зрения [39, 43].

Недавние отчеты, обобщающие исследования эффективности импланта дексаметазона при диабетическом макулярном отеке, сообщили о конечных результатах остроты зрения, по сравнению с монотерапией анти-VEGF-препаратами, и превосходят зрительные улучшения в реальной практике [15, 41, 47]. По-видимому, существует прогностическая корреляция между ранним ответом на анти-VEGF-терапию и зрительными и анатомическими исходами после перехода на интравитреальные кортикостероиды. Худшие

ответы для анти-VEGF-терапии продемонстрировали более устойчивое увеличение остроты зрения [17].

Побочные эффекты в виде прогрессирования катаракты в факических глазах и повышение внутриглазного давления, без учета состояния хрусталика, сопровождали все исследования эффективности стероидов, хотя и в разной степени [7, 9, 26, 32, 62].

Однако, как показали данные исследований TYBEE и PALADIN, внутриглазные кортикостероиды длительного действия могут играть определенную роль в снижении общей нагрузки на лечение при диабетическом макулярном отеке [25, 31, 33].

Аналогично, интравитреальные инъекции триамцинолона 4 мг при лечении от диабетического макулярного отека снижали двукратное прогрессирование тяжести диабетической ретинопатии по сравнению с лазером по типу решетки через три года. Аналогичные данные, полученные в ходе исследования DR-Pro-DEX и других исследований, показали, что импланты дексаметазона или флуоцинолона значительно замедляли прогрессирование и тяжесть диабетической ретинопатии в течение 24-месячного периода исследования [34, 69].

Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком не были изучены глубоко, но имеющиеся исследования показывают, что данные препараты играют незначительную роль при лечении. Протокол R сети DRCR представлял собой проспективное маскированное рандомизированное клиническое исследование местного применения непафенака 0,1 % три раза в день по сравнению с плацебо в течение 12 мес. в глазах с парафовеолярным диабетическим макулярным отеком и высокой остротой зрения [24].

Различий в значениях остроты зрения в конце исследования обнаружено не было. Метаанализы, изучающие роль нестероидных противовоспалительных средств в профилактике посткатарактального экстракционного кистозного макулярного отека у пациентов без сахарного диабета или с ним, дают противоположные выводы [40, 60, 68].

Местное использование бромфенака в краткосрочных исследованиях аналогично приводило к умеренному уменьшению толщины фовеолы, без каких-либо существенных изменений и без существенного улучшения остроты зрения [56].

В одном небольшом рандомизированном исследовании использовали интравитреально диклофенак в дозе 500 мкг для лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком. Толщина сетчатки в фовеоле уменьшилась, но улучшения остроты зрения не было [23]. В другой маленькой серии случаев не было никакого влияния на макулярный отек или остроту зрения.

Никаких дальнейших испытаний не проводилось. Таким образом, в настоящее время существует мало доказательств эффективности применения нестероидных противовоспалительных средств в лечении или профилактике диабетического макулярного отека.

Системная лекарственная терапия

Системная медикаментозная терапия диабетического макулярного отека и диабетической ретинопатии в настоящее время также изучена не в полной мере. Препараты, блокирующие ренин-ангиотензиновый путь, были одним из предметов изучения. Исследование RASS показало, что вероятность прогрессирования ретинопатии после 5 лет наблюдения у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа была снижена на 65 % с помощью ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, и на 70 % с помощью блокатора рецепторов ангиотензина, независимо от изменений артериального давления [49].

В исследовании DIRECT-Prevent 1 сравнивали кандесартан с плацебо у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа без ретинопатии с периодом наблюдения 4,7 года. Ретроспективный анализ показал, что скорректированный коэффициент риска для увеличения частоты ретинопатии составил 0,71, 95 % ДИ 0,53–0,95, $p = 0,046$ [18].

Ингибирование ангиотензинпревращающего фермента не снижало риск развития диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, но замедляло прогрессирование диабетической ретинопатии [19, 20, 66]. И наоборот, у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа антагонисты рецепторов ангиотензина II снижали риск развития диабетической ретинопатии, но не уменьшали прогрессирование диабетической ретинопатии [18, 66].

Известно, что высокие уровни диацилглицерина, наблюдаемые у пациентов с сахарным диабетом, способствуют активации протеинкиназы C (ПКС), что приводит к повышению уровня VEGF в сосудах сетчатки. Впоследствии такие соединения, как рубоксизаурин были разработаны для ингибирования бета-изоформы ПКС и показали некоторую эффективность в снижении потери

зрения в нескольких больших мультицентровых рандомизированных клинических исследованиях [5, 10, 59].

Краткосрочные исследования продуктов питания и лекарств США, связанные с ингибиторами липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2, такими как Дарапладиб, продемонстрировали лишь незначительные улучшения в снижении величины диабетического макулярного отека и увеличении остроты зрения [62].

Выводы

Подводя итог, можно сказать, что фармакотерапия диабетического макулярного отека имеет доказанный прогресс в лечении этого состояния. Новые подходы, основанные на других метаболических путях, участвующих в патогенезе диабетического макулярного отека, и комбинированные подходы, нацеленные на несколько путей одновременно или последовательно, имеют многообещающие перспективы. Контролировать стоимость применения этих методов лечения является сложной задачей, поскольку бремя диабетического макулярного отека растет с глобальным ростом ожирения и сахарного диабета 2-го типа в популяции. В ситуациях неполного или полного отсутствия ответа на терапию диабетического макулярного отека на лечение препаратами первой линии часто прибегают к фокальному лазеру, интравитреальным кортикостероидам или витректомию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестакова, А.Ю. Майорова; 8-й выпуск // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, № 1S. С. 1–121. DOI: 10.14341/DM20171S8
2. Охочимская Т.Д., Зайцева О.В. Афлиберцепт в лечении заболеваний сетчатки. Обзор клинических исследований // Российский офтальмологический журнал. 2017. Т. 10, № 2. С. 103–119.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра, сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. 2018. Т. 21, № 3. С. 144–159. DOI: 10.14341/DM9686
4. Шадричев Ф.Е., Григорьева Н.Н., Рождественская Е.С. Антиангиогенная терапия при диабетическом макулярном отеке // Офтальмологические ведомости. 2018. Т. 11, № 4. С. 51–66. DOI: 10.17816/OV11451-66
5. Afridi R., Agarwal A., Sadiq M.A., et al. Effects of two different doses of ranibizumab on the resolution and recurrence of diabetic macular edema in the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-3) study // ARVO; IOVS. 2016.
6. Aiello L.P., Vignati L., Sheetz M.J., et al. Oral protein kinase c β inhibition using ruboxistaurin: efficacy, safety, and causes of vision loss among 813 patients (1392 eyes) with diabetic retinopathy in the protein kinase C β inhibitor diabetic retinopathy study and the protein kinase C β inhibitor-diabetic retinopathy study // Retina. 2011. Vol. 31, No. 10. P. 2084–2094. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182111669
7. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012 // Diabetes Care. 2013. Vol. 36, No. 4. P. 1033–1046. DOI: 10.2337/dc12-2625
8. Bakri S.J., Beer P.M. Intravitreal triamcinolone injection for diabetic macular edema: a clinical and fluorescein angiographic case series // Can. J. Ophthalmol. 2004. Vol. 39, No. 7. P. 755–760. DOI: 10.1016/S0008-4182(04)80069-3
9. Blinder K.J., Dugel P.U., Chen S., et al. Anti-VEGF treatment of diabetic macular edema in clinical practice: effectiveness and patterns of use (ECHO study report 1) // Clin. Ophthalmol. 2017. Vol. 11. P. 393–401. DOI: 10.2147/OPHTH.S128509
10. Boyer D.S., Yoon Y.H., Belfort R., Jr., et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema // Ophthalmology. 2014. Vol. 121, No. 10. P. 1904–1914. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024
11. Cunningham E.T., Jr., Adamis A.P., Altaweel M., et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema // Ophthalmology. 2005. Vol. 112, No. 10. P. 1747–1757. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.06.007
12. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetate and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema // Ophthalmology. 2008. Vol. 115, No. 9. P. 1447–1444. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.06.015
13. Do D.V., Sepah Y.J., Boyer D., et al. Month-6 primary outcomes of the READ-3 study (Ranibizumab for edema of the macula in diabetes-protocol 3 with high dose) // Eye (Lond). 2015. Vol. 29, No. 12. P. 1538–1544. DOI: 10.1038/eye.2015.142
14. Dugel P.U., Campbell J.H., Kiss S., et al. Association between early anatomic response to anti-vascular endothelial growth factor therapy and long-term outcome in diabetic macular edema: an independent analysis of protocol I study data // Retina. 2019. Vol. 39, No. 1. P. 88–97. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002110
15. Cai S., Bressler N.M. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinical

- cally relevant findings from DRCR.net protocol T. // *Curr Opin Ophthalmol*. 2017. Vol. 28, No. 6. P. 636–643. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000424
16. Callanan D.G., Loewenstein A., Patel S.S., et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017. Vol. 255, No. 3. P. 463–473. DOI: 10.1007/s00417-016-3472-1
 17. Campochiaro P.A., Brown D.M., Pearson A., et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema // *Ophthalmology*. 2011. Vol. 118, No. 4. P. 626–635. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.12.028
 18. Cicinelli M.V., Cavalleri M., Querques L., et al. Early response to ranibizumab predictive of functional outcome after dexamethasone for unresponsive diabetic macular oedema // *Br J Ophthalmol*. 2017. Vol. 101, No. 12. P. 1689–1693. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-310242
 19. Chaturvedi N., Porta M., Klein R., et al. Effect of candesartan prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials // *Lancet*. 2008. Vol. 372, No. 9647. P. 1394–1402. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61412-9
 20. Chaturvedi N., Sjolje A.K., Stephenson J.M., et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID study group. EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus // *Lancet*. 1998. Vol. 351, No. 9095. P. 28–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)06209-0
 21. Chase H.P., Garg S.K., Harris S., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for young normotensive diabetic subjects: a two-year trial // *Ann Ophthalmol*. 1993. Vol. 25, No. 8. P. 284–289.
 22. Elman M.J., Aiello L.P., Beck R.W., et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema // *Ophthalmology*. 2010. Vol. 117, No. 6. P. 1064–1077.e1035. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.02.031
 23. Elman M.J., Qin H., Aiello L.P., et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results // *Ophthalmology*. 2012. Vol. 119, No. 11. P. 2312–2318. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.08.022
 24. Elbendary A.M., Shahin M.M. Intravitreal diclofenac versus intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of diabetic macular edema // *Retina*. 2011. Vol. 31, No. 10. P. 2058–2064. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31822a042a
 25. Friedman S.M., Almukhtar T.H., Baker C.W., et al. Topical nepafenec in eyes with noncentral diabetic macular edema // *Retina*. 2015. Vol. 35, No. 5. P. 944–956. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000403
 26. Fusi-Rubiano W., Mukherjee C., Lane M., et al. Treating Diabetic Macular Oedema (DMO): real world UK clinical outcomes for the 0.19 mg Fluocinolone Acetonide intravitreal implant (Iluvien) at 2 years // *BMC Ophthalmol*. 2018. Vol. 18, No. 1. P. 62. DOI: 10.1186/s12886-0180726-1
 27. Gillies M.C., Simpson J.M., Billson F.A., et al. Safety of intravitreal injection of triamcinolone: results of a randomized clinical trial Billson et al // *Arch Ophthalmol*. 2004. Vol. 122, No. 3. P. 336–340. DOI: 10.1001/archophth.122.3.336
 28. Gillies M.C., Sutter F.K., Simpson J.M., et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial // *Ophthalmology*. 2006. Vol. 113, No. 9. P. 1533–1538. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.02.065
 29. Gross J.G., Glassman A.R., Jampol L.M., et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial // *JAMA*. 2015. Vol. 314, No. 20. P. 2137–2146. DOI: 10.1001/jama.2015.15217
 30. Jonas J.B., Kreissig I., Sofker A., Degenring R.F. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema // *Arch Ophthalmol*. 2003. Vol. 121, No. 1. P. 57–61. DOI: 10.1001/archophth.121.1.57
 31. Jonas J.B., Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema // *Am J Ophthalmol*. 2001. Vol. 132, No. 3. P. 425–427. DOI: 10.1016/S0002-9394(01)01010-8
 32. Habib M.S. ILUVIEN((R)) technology in the treatment of center-involving diabetic macular edema: a review of the literature // *Ther Deliv*. 2018. Vol. 9, No. 8. P. 547–556. DOI: 10.4155/tde-2018-0006
 33. Haller J.A., Bandello F., Belfort R., Jr., et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results // *Ophthalmology*. 2011. Vol. 118, No. 12. P. 2453–2460. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.05.014
 34. Helzner J. Clearside study shows durable response in DME // *Retin Physician*. 2018. Vol. 15. P. E2.
 35. Iglicki M., Zur D., Busch C., et al. Progression of diabetic retinopathy severity after treatment with dexamethasone implant: a 24-month cohort study the 'DR-ProDEX Study' // *Acta Diabetol*. 2018. Vol. 55, No. 6. P. 541–547. DOI: 10.1007/s00592-018-1117-z
 36. Ip M.S., Domalpally A., Hopkins J.J., et al. Longterm effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression // *Arch Ophthalmol*. 2012. Vol. 130, No. 9. P. 1145–1152. DOI: 10.1001/archophth.2012.1043
 37. Ip M.S., Domalpally A., Sun J.K., Ehrlich J.S. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy // *Ophthalmology*. 2015. Vol. 122, No. 2. P. 367–374. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.08.048
 38. Kaur S., Yangzes S., Singh S., Sachdev N. Efficacy and safety of topical difluprednate in persistent diabetic macular edema // *Int Ophthalmol*. 2016. Vol. 36, No. 3. P. 335–340. DOI: 10.1007/s10792-015-0121-3
 39. Khan Z., Kuriakose R.K., Khan M., et al. Efficacy of the intravitreal sustained-release dexamethasone implant

- for diabetic macular edema refractory to anti-vascular endothelial growth factor therapy: meta-analysis and clinical implications // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017. Vol. 48, No. 2. P. 160–166. DOI: 10.3928/23258160-20170130-10
40. Koc I., Kadayifcilar S., Eldem B. Real-world results of intravitreal ranibizumab, bevacizumab, or triamcinolone for diabetic macular edema // *Ophthalmologica*. 2018. Vol. 239, No. 2–3. P. 85–93. DOI: 10.1159/000481180
 41. Kim S.J., Schoenberger S.D., Thorne J.E., et al. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cataract surgery: a report by the American Academy of Ophthalmology // *Ophthalmology*. 2015. Vol. 122, No. 11. P. 2159–2168. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.05.014
 42. Kodjikian L., Bellocq D., Mathis T. Pharmacological management of diabetic macular edema in real-life observational studies // *Biomed Res Int*. 2018. P. 8289253. DOI: 10.1155/2018/8289253
 43. Korobelnik J.F., Do D.V., Schmidt-Erfurth U., et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema // *Ophthalmology*. 2014. Vol. 121, No. 11. P. 2247–2254. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006
 44. Krick T.W., Bressler N.M. Recent clinically relevant highlights from the diabetic retinopathy clinical research network // *Curr Opin Ophthalmol*. 2018. Vol. 29, No. 3. P. 199–205. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000472
 45. Kuppermann B.D., Blumenkranz M.S., Haller J.A., et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema // *Arch Ophthalmol*. 2007. Vol. 125, No. 3. P. 309–317. DOI: 10.1001/archophth.125.3.309
 46. Lewis H., Abrams G.W., Blumenkranz M.S., Campo R.V. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction // *Ophthalmology*. 1992. Vol. 99, No. 5. P. 753–759. DOI: 10.1016/S0161-6420(92)31901-3
 47. Liu L., Wu X., Geng J., et al. IVTA as adjunctive treatment to PRP and MPC for PDR and macular edema: a meta-analysis // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 9. P. e44683. DOI: 10.1371/journal.pone.0044683
 48. Malcles A., Dot C., Voirin N., et al. Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: the reldex study // *Retina*. 2017. Vol. 37, No. 4. P. 753–760. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001234
 49. Maturi R.K., Glassman A.R., Liu D., et al. Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: a DRCR network phase 2 randomized clinical trial // *JAMA Ophthalmol*. 2018. Vol. 136, No. 1. P. 29–38. DOI: 10.1001/jamaophthol.2017.4914
 50. Mauer M., Zinman B., Gardiner R., et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 361, No. 1. P. 40–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0808400
 51. Michael J., Elman M.D. To treat or not to treat: are we sacrificing treatment outcomes by allowing diabetic retinopathy (DR) to enter the proliferative stage? American Society of Retina Specialists Annual Meeting; 2018. Vancouver, Canada.
 52. Michaelides M., Kaines A., Hamilton R.D., et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2 // *Ophthalmology*. 2010. Vol. 117, No. 6. P. 1078–1086. e1072. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.03.045
 53. Nakano S., Yamamoto T., Kirii E., et al. Steroid eye drop treatment (difluprednate ophthalmic emulsion) is effective in reducing refractory diabetic macular edema // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010. Vol. 248, No. 6. P. 805–810. DOI: 10.1007/s00417-010-1316-y
 54. Pacella F., Romano M.R., Turchetti P., et al. An eighteen — month follow-up study on the effects of Intravitreal Dexamethasone Implant in diabetic macular edema refractory to anti-VEGF therapy // *Int J Ophthalmol*. 2016. Vol. 9, No. 10. P. 1427–1432. DOI: 10.18240/ijo.2016.10.10
 55. Pershing S., Enns E.A., Matesic B., et al. Cost-effectiveness of treatment of diabetic macular edema // *Ann Intern Med*. 2014. Vol. 160, No. 1. P. 18–29. DOI: 10.7326/M13-0768
 56. Pessoa B., Coelho J., Correia N., et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant 190 mug (ILUVIEN(R)) in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes for the treatment of chronic diabetic macular edema // *Ophthalmic Res*. 2018. Vol. 59, No. 2. P. 68–75. DOI: 10.1159/000484091
 57. Pinna A., Blasetti F., Ricci G.D., Boscia F. Bromfenac eyedrops in the treatment of diabetic macular edema: a pilot study // *Eur J Ophthalmol*. 2017. Vol. 27, No. 3. P. 326–330. DOI: 10.5301/ejo.5000888
 58. Sadiq M.A., Hassan M., Soliman M.K., et al. Effects of two different doses of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression in the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-3) study // *IOVS*. 2016. P. 160.
 59. Schirr-Bonnans S., Costa N., Derumeaux-Burel H., et al. Cost of diabetic eye, renal and foot complications: a methodological review // *Eur J Health Econ*. 2017. Vol. 18, No. 3. P. 293–312. DOI: 10.1007/s10198-016-0773-6
 60. Schwartz S.G., Flynn H.W., Jr., Aiello L.P. Ruboxistaurin mesilate hydrate for diabetic retinopathy // *Drugs Today (Barc)*. 2009. Vol. 45, No. 4. P. 269–274. DOI: 10.1358/dot.2009.045.004.1354195
 61. Sivaprasad S., Prevost A.T., Vasconcelos J.C., et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus pan-retinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial // *Lancet*. 2017. Vol. 389, No. 10085. P. 2193–2203. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31193-5
 62. Smithen L.M., Ober M.D., Maranan L., Spaide R.F. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular

- pressure // *Am J Ophthalmol.* 2004. Vol. 138, No. 5. P. 740–743. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.06.067
63. Staurengi G., Ye L., Magee M.H., et al. Darapladib, a lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor, in diabetic macular edema: a 3-month placebo-controlled study // *Ophthalmology.* 2015. Vol. 122, No. 5. P. 990–996. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.12.014
 64. Storey P.P., Obeid A., Pancholy M., et al. Ocular hypertension after intravitreal injection of 2-mg triamcinolone // *Retina.* 2020. Vol. 40, No. 1. P. 66–74. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002361
 65. Sugimoto M., Ichio A., Mochida D., et al. Multiple effects of intravitreal aflibercept on microvascular regression in eyes with diabetic macular edema // *Ophthalmol Retina.* 2019. Vol. 3, No. 12. P. 1067–1075. DOI: 10.1016/j.oret.2019.06.005
 66. Virgili G., Parravano M., Evans J.R., et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema: a network meta-analysis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. Vol. 10, No. 10. P. CD007419. DOI: 10.1002/14651858.CD007419.pub6
 67. Virk S.A., Donaghue K.C., Wong T.Y., Craig M.E. Interventions for diabetic retinopathy in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis // *Am J Ophthalmol.* 2015. Vol. 160, No. 5. P. 1055–1064.e4. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.07.024
 68. Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R., et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial // *Ophthalmology.* 2016. Vol. 123, No. 6. P. 1351–1359. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022
 69. Wielders L.H., Lambermont V.A., Schouten J.S., et al. Prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in nondiabetic and diabetic patients: a systematic review and meta-analysis // *Am J Ophthalmol.* 2015. Vol. 160, No. 5. P. 968–981.e933. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.07.032
 70. Wykoff C.C., Chakravarthy U., Campochiaro P.A., et al. Long-term effects of intravitreal 0.19 mg fluocinolone acetonide implant on progression and regression of diabetic retinopathy // *Ophthalmology.* 2017. Vol. 124, No. 4. P. 440–449. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.11.034
 71. Wykoff C.C., Shah C., Dhoot D., et al. Longitudinal retinal perfusion status in eyes with diabetic macular edema receiving intravitreal aflibercept or laser in VISTA study // *Ophthalmology.* 2019. Vol. 126, No. 8. P. 1171–1180. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.03.040
 72. Wykoff C.C. Intravitreal aflibercept for moderately severe to severe nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR): the Phase III PANORAMA Study // American Society of Retina Specialists Annual Meeting; 2018. Vancouver, Canada.
 2. Ohocimskaya TD, Zaitseva OV. Aflibercept for the therapy of retinal diseases. A review of clinical studies. *Russian ophthalmological journal.* 2017;10(2):103–119. (In Russ.)
 3. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the federal diabetes register, status 2017. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(3):144–159. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM9686
 4. Shadrachev FE, Grigor'eva NN, Rozhdestvenskaya ES. Anti-angiogenic therapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology Journal.* 2018;11(4):51–66. (In Russ.) DOI: 10.17816/OV11451-66
 5. Afridi R, Agarwal A, Sadiq MA, et al. Effects of two different doses of ranibizumab on the resolution and recurrence of diabetic macular edema in the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-3) study. *ARVO;IOVS.* 2016.
 6. Aiello LP, Vignati L, Sheetz MJ, et al. Oral protein kinase c β inhibition using ruboxistaurin: efficacy, safety, and causes of vision loss among 813 patients (1392 eyes) with diabetic retinopathy in the protein kinase C β inhibitor diabetic retinopathy study and the protein kinase C β inhibitor-diabetic retinopathy study. *Retina.* 2011;31(10):2084–2094. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182111669
 7. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care.* 2013;36(4):1033–1046. DOI: 10.2337/dc12-2625
 8. Bakri SJ, Beer PM. Intravitreal triamcinolone injection for diabetic macular edema: a clinical and fluorescein angiographic case series. *Can J Ophthalmol.* 2004;39(7):755–760. DOI: 10.1016/S0008-4182(04) 80069-3
 9. Blinder KJ, Dugel PU, Chen S, et al. Anti-VEGF treatment of diabetic macular edema in clinical practice: effectiveness and patterns of use (ECHO study report 1). *Clin Ophthalmol.* 2017;11:393–401. DOI: 10.2147/OPHTH.S128509
 10. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1904–1914. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024
 11. Cunningham ET, Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2005;112(10):1747–1757. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.06.007
 12. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2008;115(9):1447–1444. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.06.015
 13. Do DV, Sepah YJ, Boyer D, et al. Month-6 primary outcomes of the READ-3 study (Ranibizumab for edema of the macula in diabetes-protocol 3 with high dose). *Eye (Lond).* 2015;29(12):1538–1544. DOI: 10.1038/eye.2015.142

References

14. Dugel PU, Campbell JH, Kiss S, et al. Association between early anatomic response to anti-vascular endothelial growth factor therapy and long-term outcome in diabetic macular edema: an independent analysis of protocol I study data. *Retina*. 2019;39(1):88–97. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002110
15. Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net protocol T. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(6):636–643. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000424
16. Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(3):463–473. DOI: 10.1007/s00417-016-3472-1
17. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):626–635. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.12.028
18. Cicinelli MV, Cavalleri M, Querques L, et al. Early response to ranibizumab predictive of functional outcome after dexamethasone for unresponsive diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(12):1689–1693. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-310242
19. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2008;372(9647):1394–1402. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61412-9
20. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID study group. EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1998;351(9095):28–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)06209-0
21. Chase HP, Garg SK, Harris S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for young normotensive diabetic subjects: a two-year trial. *Ann Ophthalmol*. 1993;25(8):284–289.
22. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064–1077.e1035. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.02.031
23. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2312–2318. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.08.022
24. Elbandary AM, Shahin MM. Intravitreal diclofenac versus intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of diabetic macular edema. *Retina*. 2011;31(10):2058–2064. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31822a042a
25. Friedman SM, Almukhtar TH, Baker CW, et al. Topical nepafenec in eyes with noncentral diabetic macular edema. *Retina*. 2015;35(5):944–956. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000403
26. Fusi-Rubiano W, Mukherjee C, Lane M, et al. Treating Diabetic Macular Oedema (DMO): real world UK clinical outcomes for the 0.19 mg Fluocinolone Acetonide intravitreal implant (Iluvien) at 2 years. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):62. DOI: 10.1186/s12886-0180726-1
27. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of intravitreal injection of triamcinolone: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(3):336–340. DOI: 10.1001/archophth.122.3.336
28. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2006;113(9):1533–1538. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.02.065
29. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al. Pan-retinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(20):2137–2146. DOI: 10.1001/jama.2015.15217
30. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(1):57–61. DOI: 10.1001/archophth.121.1.57
31. Jonas JB, Sofker A. Intracocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(3):425–427. DOI: 10.1016/S0002-9394(01)01010-8
32. Habib MS. ILUVIEN((R)) technology in the treatment of center-involving diabetic macular edema: a review of the literature. *Ther Deliv*. 2018;9(8):547–556. DOI: 10.4155/tde-2018-0006
33. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2453–2460. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.05.014
34. Helzner J. Clearside study shows durable response in DME. *Retin Physician*. 2018;15:E2.
35. Iglicki M, Zur D, Busch C, et al. Progression of diabetic retinopathy severity after treatment with dexamethasone implant: a 24-month cohort study the 'DR-ProDEX Study'. *Acta Diabetol*. 2018;55(6):541–547. DOI: 10.1007/s005 92-018-1117-z
36. Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, et al. Longterm effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):1145–1152. DOI: 10.1001/archophth.2012.1043
37. Ip MS, Domalpally A, Sun JK, Ehrlich JS. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology*. 2015;122(2):367–374. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.08.048

38. Kaur S, Yangzes S, Singh S, Sachdev N. Efficacy and safety of topical difluprednate in persistent diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2016;36(3):335–340. DOI: 10.1007/s10792-015-0121-3
39. Khan Z, Kuriakose RK, Khan M, et al. Efficacy of the intravitreal sustained-release dexamethasone implant for diabetic macular edema refractory to anti-vascular endothelial growth factor therapy: meta-analysis and clinical implications. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(2):160–166. DOI: 10.3928/23258160-20170130-10
40. Koc I, Kadayifcilar S, Eldem B. Real-world results of intravitreal ranibizumab, bevacizumab, or triamcinolone for diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2018;239(2–3):85–93. DOI: 10.1159/000481180
41. Kim SJ, Schoenberger SD, Thorne JE, et al. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cataract surgery: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2015;122(11):2159–2168. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.05.014
42. Kodjikian L, Bellocq D, Mathis T. Pharmacological management of diabetic macular edema in real-life observational studies. *Biomed Res Int*. 2018;8289253. DOI: 10.1155/2018/8289253
43. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247–2254. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006
44. Krick TW, Bressler NM. Recent clinically relevant highlights from the diabetic retinopathy clinical research network. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(3):199–205. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000472
45. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(3):309–317. DOI: 10.1001/archophth.125.3.309
46. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*. 1992;99(5):753–759. DOI: 10.1016/S0161-6420(92)31901-3
47. Liu L, Wu X, Geng J, et al. IVTA as adjunctive treatment to PRP and MPC for PDR and macular edema: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(9):e44683. DOI: 10.1371/journal.pone.0044683
48. Malcles A, Dot C, Voirin N, et al. Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: the reldex study. *Retina*. 2017;37(4):753–760. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001234
49. Maturi RK, Glassman AR, Liu D, et al. Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: a DRCR network phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(1):29–38. DOI: 10.1001/jamaophthol.2017.4914
50. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361(1):40–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0808400
51. Michael J, Elman MD. To treat or not to treat: are we sacrificing treatment outcomes by allowing diabetic retinopathy (DR) to enter the proliferative stage? American Society of Retina Specialists Annual Meeting; 2018. Vancouver, Canada.
52. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1078–1086.e1072. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.03.045
53. Nakano S, Yamamoto T, Kirii E, et al. Steroid eye drop treatment (difluprednate ophthalmic emulsion) is effective in reducing refractory diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(6):805–810. DOI: 10.1007/s00417-010-1316-y
54. Pacella F, Romano MR, Turchetti P, et al. An eighteen — month follow-up study on the effects of Intravitreal Dexamethasone Implant in diabetic macular edema refractory to anti-VEGF therapy. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(10):1427–1432. DOI: 10.18240/ijo.2016.10.10
55. Pershing S, Enns EA, Matesic B, et al. Cost-effectiveness of treatment of diabetic macular edema. *Ann Intern Med*. 2014;160(1):18–29. DOI: 10.7326/M13-0768
56. Pessoa B, Coelho J, Correia N, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant 190 mug (ILUVIEN(R)) in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes for the treatment of chronic diabetic macular edema. *Ophthalmic Res*. 2018;59(2):68–75. DOI: 10.1159/000484091
57. Pinna A, Blasetti F, Ricci GD, Boscia F. Bromfenac eyedrops in the treatment of diabetic macular edema: a pilot study. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(3):326–330. DOI: 10.5301/ejo.5000888
58. Sadiq MA, Hassan M, Soliman MK, et al. Effects of two different doses of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression in the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-3) study. *IOVS*. 2016;160.
59. Schirr-Bonnans S, Costa N, Derumeaux-Burel H, et al. Cost of diabetic eye, renal and foot complications: a methodological review. *Eur J Health Econ*. 2017;18(3):293–312. DOI: 10.1007/s10198-016-0773-6
60. Schwartz SG, Flynn HW, Jr, Aiello LP. Ruboxistaurin mesilate hydrate for diabetic retinopathy. *Drugs Today (Barc)*. 2009;45(4):269–274. DOI: 10.1358/dot.2009.045.004.1354195
61. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus pan-retinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10085):2193–2203. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31193-5
62. Smithen LM, Ober MD, Maranan L, Spaide RF. Intravitreal triamcinolone acetate and intraocular

- pressure. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(5):740–743. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.06.067
63. Staurengi G, Ye L, Magee MH, et al. Darapladib, a lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor, in diabetic macular edema: a 3-month placebo-controlled study. *Ophthalmology.* 2015;122(5):990–996. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.12.014
 64. Storey PP, Obeid A, Pancholy M, et al. Ocular hypertension after intravitreal injection of 2-mg triamcinolone. *Retina.* 2020;40(1):66–74. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002361
 65. Sugimoto M, Ichio A, Mochida D, et al. Multiple effects of intravitreal aflibercept on microvascular regression in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmol Retina.* 2019;3(12):1067–1075. DOI: 10.1016/j.oret.2019.06.005
 66. Virgili G, Parravano M, Evans JR, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD007419. DOI: 10.1002/14651858.CD007419.pub6
 67. Virk SA, Donaghue KC, Wong TY, Craig ME. Interventions for diabetic retinopathy in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(5):1055–1064.e4. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.07.024
 68. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2016;123(6):1351–1359. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022
 69. Wiolders LH, Lambermont VA, Schouten JS, et al. Prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in nondiabetic and diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(5):968–981.e933. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.07.032
 70. Wykoff CC, Chakravarthy U, Campochiaro PA, et al. Long-term effects of intravitreal 0.19 mg fluocinolone acetonide implant on progression and regression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2017;124(4):440–449. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.11.034
 71. Wykoff CC, Shah C, Dhoot D, et al. Longitudinal retinal perfusion status in eyes with diabetic macular edema receiving intravitreal aflibercept or laser in VISTA study. *Ophthalmology.* 2019;126(8):1171–1180. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.03.040
 72. Wykoff CC. Intravitreal aflibercept for moderately severe to severe nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR): the Phase III PANORAMA Study. American Society of Retina Specialists Annual Meeting. 2018. Vancouver, Canada.

■ Информация об авторах

Ирина Валерьевна Ионкина — кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог. ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия. E-mail: ionkina_iv@mail.ru

Андрей Григорьевич Гринев — доктор медицинских наук, заведующий 1-м офтальмологическим отделением. ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия. E-mail: eyegrin@mail.ru

Ольга Михайловна Жеребцова — врач-офтальмолог 1-го офтальмологического отделения. ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия. E-mail: zherebtcovaom@mail.ru

■ Information about the authors

Irina V. Ionkina — Candidate of Medical Science, ophthalmologist. Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russia. E-mail: ionkina_iv@mail.ru

Andrey G. Grinev — Doctor of Medical Science, Head of the 1st Ophthalmological Department. Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russia. E-mail: eyegrin@mail.ru

Olga M. Zherebtsova — ophthalmologist of the 1st Ophthalmological Department. Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russia. E-mail: zherebtcovaom@mail.ru