



ДІАБЕТИЧНИЙ МАКУЛЯРНИЙ НАБРЯК

Консенсусні керівні принципи

2021



Ministry of
Health Malaysia

Діабетичний набряк жовтої плями та втрата зору

Діабетична ретинопатія (ДР) – це ускладнення діабету, спричинене пошкодженням кровоносних судин сітківки внаслідок тривалого діабету, що може призвести до втрати зору.¹ Ризик пов'язаної з цим втрати зору або погіршення зору у осіб з діабетом у 25 разів вищий, ніж у тих, хто не страждає на діабет.² Втрата зору є найстрашнішим ускладненням діабету через його функціональний вплив на хворого.³

Діабетичний макулярний набряк (ДМН) характеризується накопиченням рідини в центральній частині сітківки, що є наслідком порушення гематоретинального бар'єру.⁴ Центральна товщина сітківки (ЦТС) у нормальних здорових людей коливається між 212 ± 19 і 289 ± 16 мкм.⁵ У пацієнтів з ДМН ЦТС може варіювати від 225 до >450 мкм.⁴ Обширний капілярний витік призводить до дифузного набряку, тоді як вогнищевий витік із згрупованих мікроаневризм призводить до локального набряку.⁴ ДМВ також характеризується наявністю твердого ексудату. Тверді ексудати спричиняють затуманення та спотворення центрального зору, що можна оцінити за зниженням гостроти зору з найкращою корекцією (BCVA).⁴

Інструменти візуалізації ДМН

1. Оптична когерентна томографія

Оптична когерентна томографія (ОКТ) є золотим стандартом діагностики ДМН. За її допомогою можна виявити різні підтипи ДМВ, визначити наявність тракції макули та локалізувати набряк (рис. 1).⁶

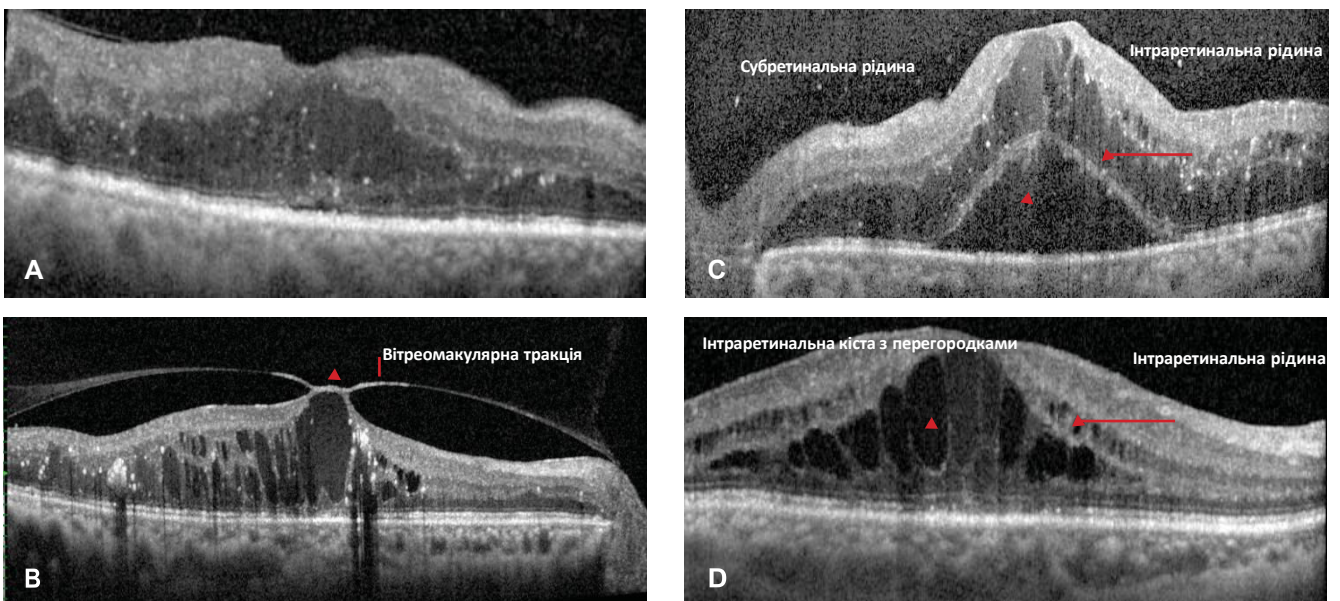


РИСУНОК 1. ОКТ демонструє картину ДМВ. А – дифузне потовщення сітківки; В – вітреомакулярна тракція; С – субретинальна й інтраретинальна рідина; D – інтраретинальні з перегородками кісти та інтраретинальна рідина.

Морфологічні ознаки ДМН на ОКТ включають⁷:

1. Дифузне потовщення сітківки
2. Кістозний набряк макули
3. Серозне відшарування сітківки (СВС) без задньої гіалоїдної тракції (ЗГТ)
4. СВС з тракційним відшаруванням сітківки (ТВС)

Прогностичні маркери на ОКТ при ДМЕ

Докази вказують на те, що гарними вихідними предикторами гарної відповіді на лікування з високим приростом зору та/або хорошою кінцевою гостротою зору (ГЗ) є⁴:

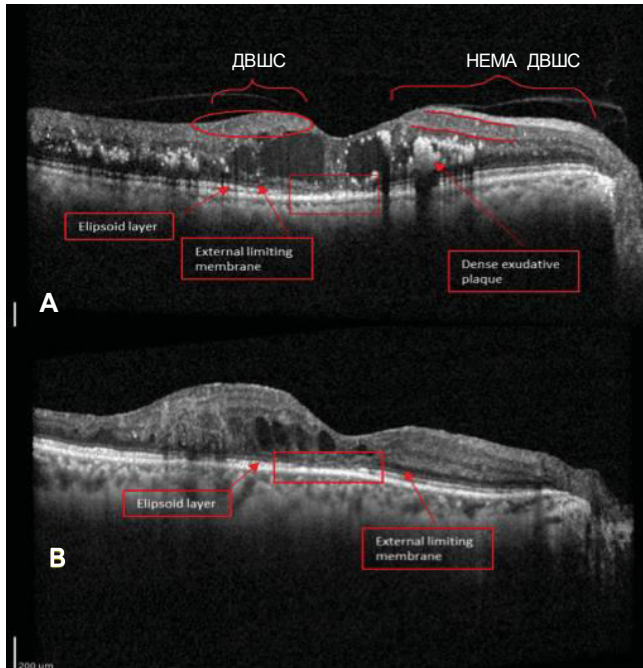
- i. субретинальна рідина (СРР) та/або
- ii. невелика внутрішньоскронева кістозна рідина та/або
- iii. цілісність зовнішньої межевої мембрани (ЗММ) і внутрішнього сегмента/зовнішнього сегмента (ВЗ/ЗС)⁸,
- iv. вітреомакулярна адгезія.

Базовими предикторами поганих візуальних результатів після лікування є⁴:

- i. дезорганізація внутрішніх шарів сітківки (ДВШС) [рис. 2];
- ii. порушення внутрішніх і зовнішніх сегментів фоторецепторів та/або ЗММ – може призвести до незворотного руйнування та втрати фоторецепторів;
- iii. тонка субфовеальна оболонка на початку процесу.

Біомаркери, що передбачають кращий візуальний результат після введення дексаметазону в очі з ДМН, включають⁹:

1. наявність СРР;
2. безперервність ВС/ЗС;
3. відсутність гіперрефлексивних вогнищ (ГРВ);
4. фіксований вітреоретинальний інтерфейс.



Біомаркери, що були пов'язані з кращими терапевтичними результатами після лікування анти-VEGF (ранібізумаб), включають порушення еліпсоїдної зони та відсутність епіретинальної мембрани.¹⁰

Дезорганізація внутрішніх шарів сітківки є запропонованим прогностичним біомаркером зорових наслідків при ДМН. Виявлено зв'язок між ДВШС і порушенням зовнішньої сітківки та збільшенням тяжкості ДР.¹¹ Структурні макулярні порушення, виявлені за допомогою ОКТ у пацієнтів з ДМН, включають набряк або потовщення сітківки, кістозний макулярний набряк і серозне відшарування сітківки або СРР.¹²

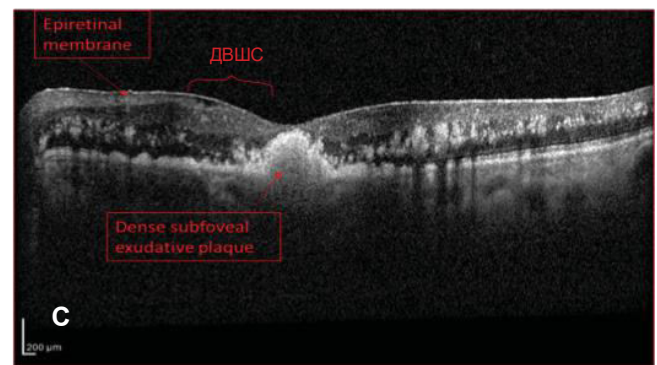


РИСУНОК 2. ОКТ біомаркери поганого візуального результату лікування. **А.** Виділені ділянки ДВШС. Червона рамка показує порушення внутрішнього й зовнішнього сегментів фоторецепторів (еліпсоїдного шару) та зовнішньої межової мембрани (ВММ). **В.** Червона рамка, що показує безперервне порушення субфовеального еліпсоїдного шару з переривчастим порушенням субфовеальної ЗЗМ. **С.** ДМН з поганим результатом б/60. Зверніть увагу на щільну субфовеальну ексудативну пляшку, ДВШС та епіретинальну мембрану

Світловідбивчі вогнища

Гіперрефлексивні вогнища – це відкладення, розташовані в стінках інтравитреальних мікроаневризм і розсіяні по всіх шарах сітківки, утворюючи зливні пляшки в зовнішньому сплетінні (рис. 3).¹³ Припускають, що вогнища являють собою екстравазовані ліпопротеїни та/або білки, які можуть

бути дуже ранньою субклінічною ознакою руйнування ретинального бар'єру при ДМН.

У пацієнтів з ДМН вищі вихідні показники ГРВ мають прогностичне значення як відповідь через 3 місяці на лікування з огляду на покращення ГЗ та зниження ЦТС.¹⁴



Рисунок 3. Особливості ОКТ при ДМН. **А.** Гіперрефлексивні вогнища **В.** Локальна інтравитреальна кістозна рідина

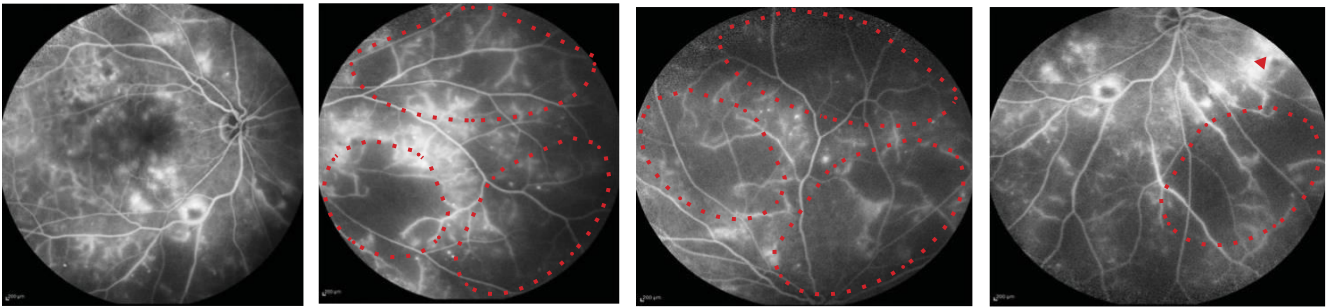
а. Флюоресцентна ангіографія. Флюоресцентна ангіографія (ФА) відіграє важливу роль у наступних випадках:

- вказуючи на невдачу або неадекватну відповідь на лікування¹⁵;
- у визначенні фовеальної аваскулярної зони⁴, особливо коли ангіографія з оптичною когерентною томографією (ОКТ) недоступна⁴;

- вказуючи на невдачу або неадекватну відповідь на лікування¹⁵;
- як керівництво для додаткового лазерного лікування¹⁶;
- при діагностиці супутньої периферичної діабетичної ретинопатії⁴.

ФА можна використовувати для оцінки центральної та периферичної сітківки (рис. 4).

Протікання нових судин




 Капілярна неперфузія

РИСУНОК 4. Флюоресцентна ангіографія пацієнта з ДМН, у якого виявлено ПДР з ділянками неперфузії та неоваскуляризації в інших місцях.

Варіанти лікування

А. Анти-васкулярний чинник росту ендотелію (анти-VEGF)

ПРИЗНАЧЕННЯ	ПИТАННЯ БЕЗПЕКИ/ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ
<p>i. У якості препарату першого вибору</p> <ul style="list-style-type: none"> • Симптоматичне вогнище, пов'язане з ДМН (визначається як набряк в межах 100 мкм від центру фовеа) • Пацієнти з факічною хворобою: <60 років • Пацієнти з глаукомою. <p>ii. Рекомендована доза завантаження</p> <p>Існуючі настанови рекомендують навантажувальну дозу анти-VEGF, що налічує 3 ін'єкції. Однак у деяких пацієнтів з ДМН фаза навантаження є більш поступовою, оскільки покращення ГЗ триває до 5 ін'єкцій.¹⁸</p> <p>Рання інтенсивна терапія рекомендується за умови обмежених місцевих ресурсів. В ідеалі раннє інтенсивне лікування, що включає щонайменше 5-6 початкових щомісячних доз, загалом до 8-9 ін'єкцій протягом 1-го року, може досягти хороших результатів і зменшити тягар лікування в наступні роки.^{16,20}</p>	<p>Серцево-судинні ризики</p> <p>Існує потенційний ризик розвитку артеріальних тромбоемболічних подій (АТП) після інтравітреального застосування інгібіторів VEGF. АТП визначаються як нефатальний інсульт, нефатальний інфаркт міокарда (ІМ) або судинна смерть.</p> <p>Мета-аналіз анти-VEGF препаратів для пацієнтів з ДМН, які отримували протягом 2 років інтенсивні щомісячні анти-VEGF (афліберцепт або ранібізумаб), виявив можливий підвищений ризик смерті та потенціал цереброваскулярних катастроф, що вказує на те, що ризик може бути пов'язаний з кумулятивною дією препаратів.¹⁷</p> <p>Об'єднаний аналіз даних на рівні пацієнтів з рандомізованих клінічних досліджень показав співвідношення ризиків для ранібізумабу 0,5 мг та ранібізумабу 0,3 мг проти плацебо – 1,05 і 0,78 для АТП; 0,84 і 0,94 для ІМ, 0,94 і 0,53 для інсульту або транзисторної ішемічної атаки; 1,63 і 0,59 для інсульту (за винятком транзисторної ішемічної атаки) та 2,17 і 2,51 для судинної смерті відповідно.¹⁹</p>

iii. Стратегія подальших дій

Протоколи щомісячних ін'єкцій, ін'єкцій *pro renata* (prn) та ін'єкцій з лікуванням і продовженням можуть досягти значного поліпшення ГЗ.

Дослідження DRCR.net Protocol з використанням ранібізумабу за схемою prn показало зменшення кількості ін'єкцій в середньому до 8-9 в перший рік, 2-3 в другий рік і 1-2 в третій рік при збереженні хороших візуальних результатів.²¹

Під час спостереження, якщо ДМН є стабільним [«Стабільним» станом вважається стан відсутності змін ГЗ. Зменшення після 2 послідовних ін'єкцій центральної товщини макули на < 10%, можна розглядати як можливість лікування та продовження режиму.

iv. Перехід на інші види лікування

Якщо після 5-6 ін'єкцій реакції немає, розгляньте можливість переходу на стероїди (дексаметазон), особливо у випадку псевдофакічних пацієнтів.

v. Вибір анти-VEGF препаратів першої лінії Всі анти-VEGF препарати мають схожу ефективність, і будь-який з них може бути використаний як препарат першої лінії. Однак результати дослідження PROTOCOL-T показують, що у пацієнтів з вихідним рівнем ГЗ від 20/32 до 20/40 лікування анти-VEGF препаратами призвело до покращення зору на 1-2 рядки через 2 роки без суттєвих відмінностей між препаратами, а афліберцепт може бути розпочатий у пацієнтів з гіршим рівнем ГЗ ($\leq 20/50$).²⁰

Для бевацизумабу, що застосовується off-label, частота загальних системних побічних ефектів при інтравітреальних ін'єкціях варіює від 0% до 39,3%. Більшість з цих явищ є невеликими, неконтрольованими та ретроспективними.²²

В. Стероїдний імплантат**ПРИЗНАЧЕННЯ****i. Вказується як перший препарат**

- Пацієнти з високим ризиком серцево-судинних захворювань

ii. Відносні показання

- Пацієнти з поганою комплаєнтністю
- Сильний набряк (понад 500 мкМ)
- Пацієнти зі штучним кристаликом [*стероїдний імплантат протипоказаний пацієнтам з передньокамерною інтраокулярною лінзою (ACIOL)].
- Пацієнти, яким запланована операція з видалення катаракти

ПИТАННЯ БЕЗПЕКИ/ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ**i. Підвищений внутрішньоочний тиск**

- У дослідженні MEAD у пацієнтів, які отримували 0,7 дексаметазону, ВОТ підвищився на >10 мм рт.ст. у 27,7% пацієнтів, ВОТ підвищився на >35 мм рт.ст. у 6,6%, а 41,5% потребували застосування препаратів, що знижують ВОТ. Хірургічне втручання знадобилося лише одному пацієнту.²³
- У більшості клінічних досліджень підвищення ВОТ, спостерігалось у <20% пацієнтів/очей. У більшості випадків підвищений ВОТ компенсувався препаратами, що знижують ВОТ;

- Пацієнти з вітректомією в анамнезі

iii. Графік дозування та моніторинг

- Перевірка VOT повинна проводитися у неускладнених пацієнтів без інших очних супутніх захворювань через 6 тижнів після ін'єкції та в подальшому через 2-3 місяці після лікування. Залежно від відповіді, повторне лікування може розглядатися кожні 4-6 місяців.
- Якщо відповідь є адекватною, можна розглянути питання про продовження обстеження та лікування з інтервалом у 4-6 місяців при одночасному моніторингу побічних ефектів і протипоказань.
- Перейдіть на інший анти-VEGF препарат, якщо відповідь неадекватна чи відсутня.

хірургічне втручання, як правило, не було потрібне.²⁴

- Іншими легкими ускладненнями у 1-2% пацієнтів були крововилив у сітківку / склисте тіло / субкон'юнктивально.²⁴

ii. Катаракта

- У деяких дослідженнях ускладнення, пов'язані з катарактою, спостерігалися майже у 50% пацієнтів з факічною формою хвороби.²⁴
- Частота небажаних явищ, пов'язаних з катарактою, становила 67,9% у групі 0,7 мг Озурдексу в дослідженні MEAD, в основному у пацієнтів з факічною формою катаракти. Покращення зору від початкового рівня відновлювалося після операції з видалення катаракти.²³

С. Фокальна/сіткова лазер-коагуляція (ЛК)

ПОКАЗАННЯ

i. Показання

- Для нецентрального ДМН (визначається як набряк за межами 100 мкм діаметра центру фовеа та/або відповідає визначенню Early Treatment Diabetic Retinopathy Study – Клінічно Виразний Макулярний Набряк (ETDRS КВМН)).²⁵
- Як рятівний лазер для лікування ДМН із залученням центру після щонайменше 6 місяців лікування анти-VEGF.

Іншими показаннями є очі є ДМН з ТЦС <300 мкм.⁴

Протокол I від DRCR.net і Протокол T рекомендують відкласти ЛК на > 24 тижнів. Результати Протоколу I показали кращі візуальні результати порівняно з швидкою ЛК з ранібізумабом.²¹

ii. Техніка

- В ідеалі, фокальну ЛК слід застосовувати для лікування мікросудинних аномалій, що витікають, у поєднанні з сітчастою ЛК для ділянок з дифузним макулярним витоком і неперфузією в потовщеній сітківці.⁴
- Фокальну/сітчасту ЛК, як правило, слід повторювати кожні 3-4 місяці. Якщо набряк зберігається або не зменшується під час лікування анти-VEGF терапією (за наявності) (якщо вважається, що додатковий лазер може бути корисним).

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ЛАЗЕРА

Ускладнення ЛК включають збільшення лазерних рубців (атрофічне поширення), вторинну ХНН, центральну скотому, порушення кольорового зору, нічного зору та контрастної чутливості, а також субретинальний фіброз і погіршення чутливості в полях зору.⁴

D. Задня Вітректомія (ЗВ) + мембранний пілінг**ПОКАЗАННЯ**

З або без додаткової інтравітреальної стероїдної терапії – у випадках тракційного набряку макули (ТНМ).

*Для отримання детальної інформації про варіанти лікування, будь ласка, зверніться до алгоритму в кінці настанов.

Керівництво з управління ДМН: огляд

Ця настанова з лікування ДМН має на меті стандартизувати найкращі варіанти лікування цього стану та надати офтальмологам сучасні знання щодо новітніх практик і необхідності своєчасного скерування до спеціалістів із сітківки для подальшого лікування, коли це необхідно.

Центральний ДМН з порушенням зору (6/9 або гірше)	<p>i. В ідеалі призначається ліцензований анти-VEGF з доведеною ефективністю та безпекою.</p> <p>ii. Стероїдний імплантат</p> <p>iii. Якщо анти-VEGF або стероїди недоступні, тоді фокальна/сіткова ЛК</p>
ДМН з центральним ураженням з дуже добрим зором (ГЗ > 6/9)	<p>i. Спостереження до погіршення зору, потім або фокальну/сітчасту ЛК, або анти-VEGF терапія, якщо ДМН зберігається.</p> <p>ii. Фокальна/сітчаста ЛК до погіршення зору, потім анти-VEGF терапія, якщо ДМН зберігається</p>
Нецентралізовані залучені ДМН	<p>i. Спостереження до центральної форми ДМН, потім див. вище Фокальна/сіткова ЛК в окремих випадках, коли спостереження вважається недоцільним, наприклад, під час вагітності або катаракти, що швидко прогресує, або набряку, що швидко поширюється до центру макули.</p>

Спеціальні умови

- Важливо консультивати пацієнтів з ДМН щодо важливості контролю діабету.

i. Контроль рівня цукру в крові

- Погіршення ДМН пов'язане з поганим контролем глікемії.²⁶
- Досягнення хорошого глікемічного контролю запобігає виникненню ДР та затримці її прогресування.²⁷

ii. Хірургія катаракти

- В ідеалі, ДМН слід вилікувати і стабілізувати до операції з видалення катаракти. Максимальний показник BCVA може бути досягнутий завдяки видаленню катаракти.²⁸ ДМД у пацієнтів, які

приймають стероїди, слід проконсультувати щодо можливого розвитку катаракти. Лікування стероїдами погіршує перебіг катаракти у пацієнтів з уже існуючою катарактою, а отже, вимагатиме операції з видалення катаракти, щоб досягти максимальної BCVA. Пацієнтам з ДМН, яким проводять екстракцію катаракти, перед операцією з видалення катаракти можна призначити лікування анти-VEGF, або розглянути можливість лікування стероїдами під час операції з видалення катаракти.²⁸

iii. Лікування вагітних пацієнок з ДМН

- Вагітні жінки з діабетом мають високий ризик розвитку та прогресування ретинопатії.²⁹
- Рекомендоване лікування ДМН у вагітних залишається практично незмінним протягом багатьох років, незважаючи на значний прогрес у лікуванні ДМН.
- Варіанти лікування включають ЛК та інтравітреальні кортикостероїди.
 - З огляду на занепокоєння щодо безпеки плода, слід уникати застосування анти-VEGF.³⁰
 - Вважається, що інтравітреальні стероїди є безпечним варіантом під час вагітності, якщо ДМН рефрактерний до ЛК.³¹ Інтравітреальна імплантація дексаметазону є ефективним методом лікування важкої форми ДМН у вагітних жінок.³²

iv. Вітректомні очі

- У вітректомних очах ефективність анти-VEGF не є остаточною.²⁸ Деякі дослідження не виявили суттєвої різниці в показниках BCVA і ТЦС між ів. вітректомними та невітректомними очима після ін'єкцій анти-VEGF, в той час як інші показали зниження інтравітреальної ефективності через підвищений кліренс молекули.

- Інтравітреальні дексаметазонові імплантати ефективні для лікування персистуючого ДМН як в вітректомних, так і в невітректомних очах.³³

v. Стабільна попередня глаукома

- Глаукома може бути визначена як «стабільна», «коли ВОТ залишається нижче цільового ВОТ, визначеного лікарем пацієнта, на менш ніж трьох препаратах і не потребує змін у лікуванні протягом 48-місячного періоду, протягом якого не спостерігається подальша втрата поля зору».³⁴
- Коли пацієнти з ДМН зі стабільною попередньою глаукомою лікуються стероїдами, антиглаукомну терапію слід продовжувати протягом усього періоду лікування.
- Лікування слід припинити, якщо ВОТ не контролюється, а пацієнта слід скерувати до спеціаліста з глаукоми.²⁸

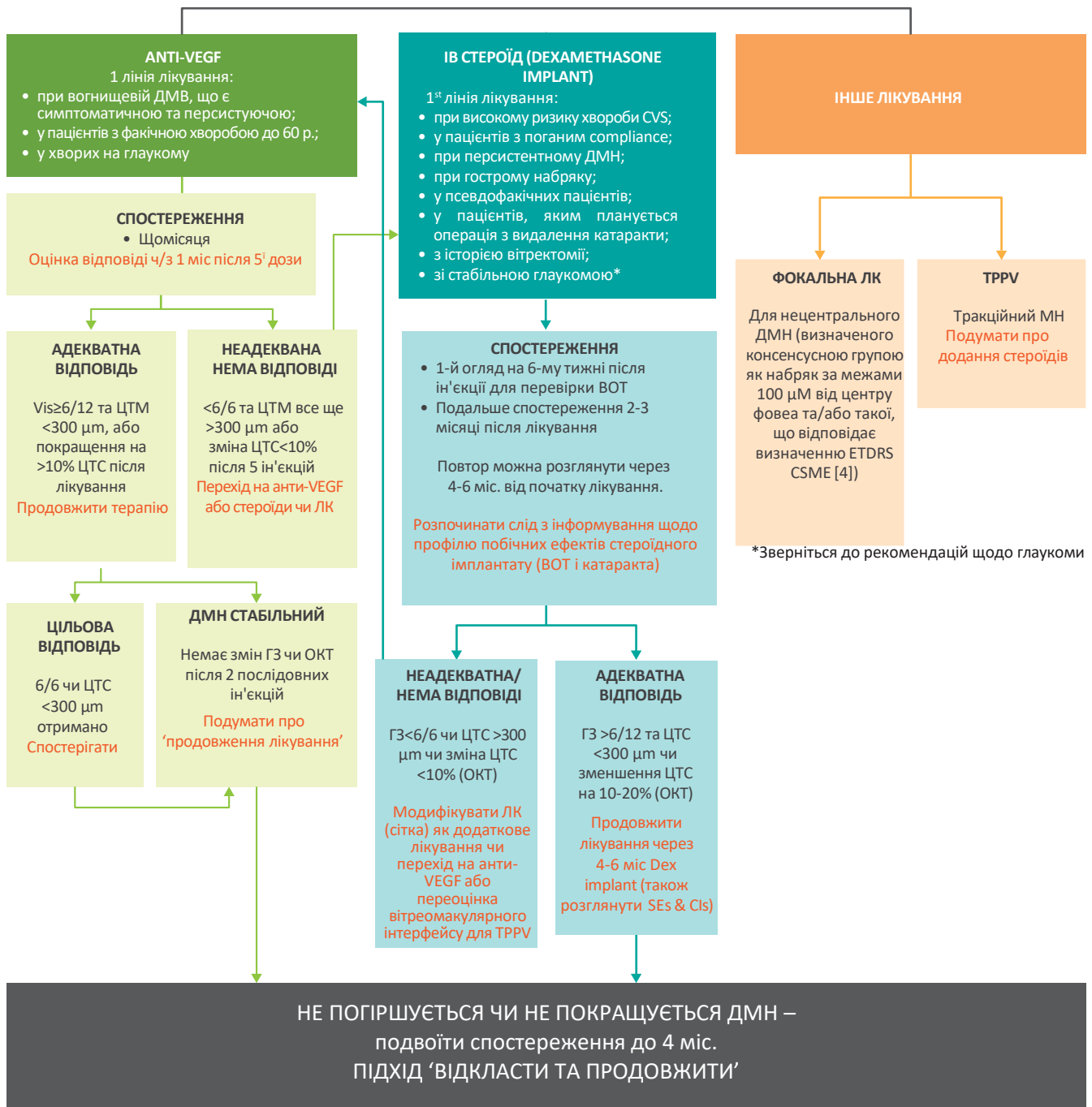
viii. Ендофтальміт

- Частота розвитку ендофтальміту після інтравітреальних ін'єкцій, за даними масштабних мета-аналізів, коливається від 0,038% до 0,065%.³⁵
- У дослідженні MEAD повідомлялося лише про два випадки гострого ендофтальміту після ін'єкції дексаметазону з 2928 ін'єкцій, зроблених з приводу ДМН.²⁵
- За даними ретроспективного дослідження, проведеного в США, частота розвитку ендофтальміту після ін'єкцій афліберцепту, бевацизумабу та ранібізумабу становила 0,100%, 0,056% та 0,047% відповідно.³⁶
- За відсутності рекомендацій існують поодинокі випадки, коли імплантати видаляли після вітректомії, якщо пацієнти не реагували на інтравітреальні антибіотики.³⁷

АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ДМН

ДМН (ЦТС > 300 μm ; Vis < 6/6 Snellen)

Розподілити пацієнтів за формою ДР (проліферативну/непроліферативну діабетичну ретинопатію чи ішемічну/неішемічну діабетичну макулопатію)



*Тривалість спостереження може бути подвоєна до 4 місяців і може бути розглянутий підхід «відкласти та продовжити», якщо після використання анти-VEGF або стероїдів не спостерігається погіршення чи є покращення.

Adapted from Chhablani et al. Asia Pac J Ophthalmol. 2020;9(5):426-434.

ЛІТЕРАТУРА

1. Rohilla A, Kumar R, Rohilla S, Kushnoor A. Diabetic Retinopathy: Origin and Complications. *Eur J Exp Biol.* 2012;2(1):88-94.
2. Singh R, Ramasamy K, Abraham C, Gupta V, Gupta A. Diabetic retinopathy: An update. *Indian J Ophthalmol.* 2008;56(3):179-188.
3. Coyne KS, Margolis MK, Kennedy-Martin T, Baker TM, Klein R, Paul MD, Revicki DA. The impact of diabetic retinopathy: perspectives from patient focus groups. *Family Practice* 2004;21(4):447-453.
4. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas B, S, Jonas J, Larsen M, Tadayoni R, Loewenstein A: Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017;237:185-222.
5. Ute E.K. Wolf-Schnurrbusch; Lala Ceklic; Christian K. Brinkmann, et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* July 2009, Vol.50, 3432-3437.
6. Changyow CK, Amani AF. Imaging and Biomarkers in DME and DR. *Curr Diabetes Rep.* 2019;19:95
7. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical Coherence Tomographic Patterns of DME. *Am J Ophthalmol* 2006;142:405-412.
8. Bianca SG, Xiaofeng H, Alexendra K, et al. OCT biomarkers predictive for visual acuity in patients with diabetic macular edema. *IOVS* June 2017;58(8):
9. Dinah Z, Matias I, Catharina B, et al. Optical Coherence Tomography Biomarkers as Functional outcome predictors in DME treated with dexamethasone implant. *Ophthalmology* 2017;1-9.
10. Lai C-T, Hsieh Y-T, Lin C-J, Wang J-K, Lin C-Y, Hsia N-Y, Bair H, Chen H-S, Chiu C-Y, Weng S-H. Age, Initial central retinal thickness, and OCT biomarkers have an influence on the outcome of diabetic macular edema treated with Ranibizumab— Tri-center 12-Month Treat-and-Extend Study. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 668107.
11. Radha D, Gareth SP, Ruth EH, et al. Disorganization of inner retina and outer retinal morphology in diabetic macular edema. *Jama Ophthalmol.* 2018;136(2):202-208.
12. Andrew M. Schimmel AM, Yale L. Fisher YL, Harry W. Flynn, Jr., HW. Optical Coherence Tomography in the Diagnosis and Management of Diabetic Macular Edema: Time-Domain Versus Spectral-Domain. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011;42:S41-S55.
13. Maathias B, Ursula SE, et al. A Morphologic Sign of Lipid Extravasation in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2009;116:914-920
14. Schreur V, Altay L, van Asten F, Groenewoud JMM, Fauser S, Klevering BJ, Hoyng CB, de Jong EK. Hyperreflective foci on optical coherence tomography associate with treatment outcome for anti-VEGF in patients with diabetic macular edema. *PLoS One.* 2018; 13(10): e0206482.
15. Karst SG, Lammer J, Mitsch C, Schober M, Mehta J, Scholda C, Kundi M, Kriechbaum K. Schmidt-Erfurth U. Detailed analysis of retinal morphology in patients with diabetic macular edema (DME) randomized to ranibizumab or triamcinolone treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256:49-58.
16. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A. RESTORE study group. The RESTORE Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 2011; 118(4):615-625.
17. Robert LA, Gabriel MG. Systemic Safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. A Systemic review and meta-analysis. *Jama Ophthalmol.* 2016;134(1):21-29
18. Curry BA, Sanfilippo PG, Chan S, Hewitt WA, Varma N. Clinical Outcomes of a Treat and Extend Regimen with Intravitreal Aflibercept Injections in Patients with Diabetic Macular Edema: Experience in Clinical Practice. *Ophthalmol Ther.* 2020; 9:87-101.
19. Zarbin MA, Dunger-Baldauf C, Haskova Z, Koovejee P, Mousseau M-C, Margaron P, Snow H, Beaumont PE, Staurengi G, Francom S. Vascular safety of ranibizumab in patients with diabetic macular edema: a pooled analysis of patient-level data from randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(5):424-431.
20. Wells J, Glassman A, Ayala A, The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1193-1203.
21. Aderman CM, Garg SJ. Intravitreal anti-VEGF injection treatment algorithms for DME. *Retina Today.* 2017;4:53-55.
22. Jain P, Sheth J, Anantharaman G, Gopalakrishnan M. Real-world evidence of safety profile of intravitreal bevacizumab (Avastin) in an Indian scenario. *Indian J Ophthalmol.* 2017; 65(7): 596-602.
23. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ. Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121:1904-1914.
24. Bucolo C, Gozzo L, Longo L, Mansueto S, Vitale D C, Drago F. Long-term efficacy and safety profile of multiple injections of intravitreal dexamethasone implant to manage diabetic macular edema: A systematic review of real-world studies. *J Pharmacol Sci.* 2018;138(4):219-232.

25. Pai A, El Shafei MM, Mohammed OAZ, et al. Current concepts in intravitreal drug therapy for diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol* 2010;24(4):143–149.
26. Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the Management of Diabetic Macular Edema. *J Diabetes Res*. 2015;2015:794036
27. Rajalakshmi R, Prathiba V, Mohan V. Does tight control of systemic factors help in the management of diabetic retinopathy? *Indian J Ophthalmol*. 2016; 64(1): 62–68.
28. Chhablani J Wong K, Tan G. Diabetic Macular Edema Management in Asian Population - Expert Panel Consensus Guidelines. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2020;9(5):426-434.
29. Peracha ZH, Philip J, Rosenfeld PJ. Managing DME During Pregnancy - Intravitreal steroids may be considered in cases refractory to blood glucose control and laser. *Retina Specialist*. November 2015.
30. Rosenthal JM, Johnson MW. Management of Retinal Diseases in Pregnant Patients. *J Ophthalmic Vis Res*. 2018; 13(1): 62–65.
31. Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the Management of Diabetic Macular Edema. 2015; 794036
32. Yoo R, Kim HC, Chung H. Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular edema in a pregnant patient. *Int J Ophthalmol*. 2016; 9(10): 1524–1527.
33. Medeiros MD, Alkabes M, Navarro R, et al. Dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014;30(9):709–716.
34. Lakhani BK, Giannouladis K, Leighton P, King AJ. Seeking a practical definition of stable glaucoma: A Delphi consensus survey of UK glaucoma consultants. *Eye*. 2020;34:335–343.
35. McCannel C.A. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. *Retina*. 2011;31:654–661.
36. Kiss S, Dugel PU, Khanani AM, Broder MS, Chang E, Sun GH, Turpcu A. Endophthalmitis rates among patients receiving intravitreal anti-VEGF injections: a USA claims analysis. *Clin Ophthalmol*. 2018; 12: 1625–1635.
37. Goel N. Acute bacterial endophthalmitis following intravitreal dexamethasone implant: A case report and review of literature. *Saudi J Ophthalmol*. 2017;31(1):51–54.

Діабетичний набряк жовтої плями Консенсусні настанови 2021



Зовнішній/міжнародний рецензент та консультант: Доцент д-р Адріан Кох
Засновник, партнер і старший консультант
Хірурги ока та сітківки, Сінгапур



Голова та внутрішній радник:
Доктор Нор Фаріза Нгах
Національний керівник офтальмологічної
служби, Міністерство охорони здоров'я
Малайзії
Завідувач відділення, офтальмологічне
відділення, лікарня Шах-Алам

ЧЛЕНИ КОМІТЕТУ

Доктор Шеліна Олі Мохамед
Консультант-офтальмолог
(терапія сітківки та увеїт)
Лікарня Шах-Алам

**Доктор Рослін Азні
Абдул Азіз**
Консультант-офтальмолог
(терапія сітківки та увеїт),
лікарня Шах-Алам

Доктор Нор Азіта Ахмад Тармідзі
Консультант-офтальмолог (терапія сітківки),
лікарня Куала-Лумпур

Доктор Ханізасурана Хашим
Консультант-офтальмолог (терапія сітківки),
лікарня Селаянг

Доктор Хаміса Ішак
Консультант-офтальмолог (терапія сітківки),
лікарня Куала-Лумпур

Доктор Ван Норліза Ван Муда
Завідувач відділення, консультант-
офтальмолог лікарні Tengku Ampuan Afzan,
Куантан

Д-р Рося Муда
Консультант-офтальмолог (терапія сітківки),
лікарня Sultanah Nur Zahirah, Куала Теренгану

Доктор Азіан Аднан
Консультант-офтальмолог (терапія сітківки),
спеціалізована лікарня KPJ Selangor

Доктор Рафіда Мд Салех
Консультант-офтальмолог,
лікарня Pengajar Universiti Putra Малайзія

Доктор Вонг Хон Сенг
Консультант-офтальмолог та медичний
спеціаліст з сітківки ока,
Гленіглз Куала-Лумпур

**Доктор Нурфахзура бт Мохд
Джаміль**
Консультант- офтальмолог,
лікарня Сунгай Булох

Доктор Тара Мері Джордж
Консультант-офтальмолог (терапія сітківки),
медичний центр Sunway

Професійний переклад українською мовою виконано
лікарем-офтальмологом вищої категорії, кандидатом
медичних наук, спеціалістом медичного центру
«АЙЛАЗ» **Кіреєвим Володимиром Вікторовичем**