

Экспериментально-клиническое обоснование пролонгации действия анти-VEGF препарата при «влажной» форме возрастной макулярной дегенерации путём его введения в заднее субтеноново пространство на вязком носителе



Р.В. Гайбарян



А.Н. Епихин



Ю.Ф. Бондаренко

Кафедра офтальмологии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
пер. Нахичеванский, 29, 344022, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(1):78–83

Цель: Экспериментально-клиническое обоснование эффективности введения анти-VEGF препарата в заднее субтеноново пространство на вязком носителе с целью усиления и пролонгации терапевтического эффекта в лечении «влажной» формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД). **Материалы и методы.** Экспериментальная часть работы выполнена на 10 кроликах (20 глаз). В основной группе (10 глаз) вводили в заднее субтеноново пространство 0,5 мл 10% раствора флуоресцеина на вязком носителе, в качестве которого использовали 2% раствор гидроксипропилметилцеллюлозы; в контрольной группе (10 глаз) — тот же раствор, но без вязкого носителя. После энуклеации и выделения тканей глаза в заднем полюсе проводили водную экстракцию красителя и определяли интенсивность флуоресценции через 3, 7, 10, 14 и 16 дней после введения. В клиническую часть работы были включены 32 пациента (34 глаза) с влажной формой ВМД, которым осуществляли введение анти-VEGF препарата в дозе 12,5 мг (0,5 мл) в заднее субтеноново пространство на том же вязком носителе. Эффективность и безопасность оценивали на протяжении 6 месяцев. **Результаты.** В результате экспериментального исследования установлено, что длительность нахождения раствора флуоресцеина, введённого на вязком носителе, в заднем субтеноновом пространстве глаза кролика в 2 раза больше, чем без носителя. В результате клинического исследования стабилизация зрения отмечена в 52,9% случаев, зрительные функции улучшились в 35,3%. Ухудшение зрительных функций имело место в 11,8% случаев. Отмечено улучшение показателей фото-стресс теста. По данным ОКТ зафиксировано снижение центральной толщины сетчатки в 2 раза за счет уменьшения размеров и объема патологических очагов на 30%, значительного уменьшения транссудативных процессов в сетчатке у всех пациентов, что говорит о подавлении активности хориоидальной неоваскуляризации. **Заключение:** субтеноновое введение анти-VEGF препарата является безопасным и оказывает положительный эффект при влажной форме ВМД, а применение его на вязком носителе обладает пролонгированным действием.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, хориоидальная неоваскуляризация, анти-VEGF препарат, заднее субтеноново пространство, вязкий носитель

Для цитирования: Гайбарян Р.В., Епихин А.Н., Бондаренко Ю.Ф. Экспериментально-клиническое обоснование пролонгации действия анти-VEGF препарата при «влажной» форме возрастной макулярной дегенерации путём его введения в заднее субтеноново пространство на вязком носителе. *Офтальмология*. 2017;14(1):78–83. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-1-78-83

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

An Experimental and Clinical Justification for Prolongation of Action of Anti-VEGF Drug in the “Wet” Form Age-related Macular Degeneration by the Introduction in the Back Subtenon Space on the Basis of Viscous Media

R.V. Gaybaryan, A.N. Epikhin, Yu.F. Bondarenko

Department of Ophthalmology Rostov state medical University of Ministry of healthcare of the Russian Federation, 29 Nakhichevsky st., 344022 Rostov-on-Don, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2017;14(1):78-83

Purpose. Experimental-clinical substantiation of the effectiveness of subtenon injection of anti-VEGF drug on the viscous media with the purpose of strengthening and prolong of therapeutic effect in the treatment of wet form of age-related macular degeneration (AMD). **Material and methods.** The experimental part of the work was carried out on 10 rabbits (20 eyes). The main group of rabbits (10 eyes) were injected into the back subtenon space 0,5 ml of a 10% solution of fluorescein on the viscous media, which was used as a 2% solution of hydroxypropylmethylcellulose; a control (10 eyes) — without the viscous medium. After enucleation and isolation of ocular tissues in the posterior pole was performed water extraction of the dye determined the intensity of fluorescence after 3, 7, 10, 14 and 16 days after injection. In the clinical part of the work included 32 patients (34 eyes) with the wet form of AMD, to be administered anti-VEGF drug at a dose of 12,5 mg (0,5 ml) into the back subtenon space at the same viscous media. The efficacy and safety were evaluated for 6 months. **Results.** As a result of the experimental study found that the length of stay in the back subtenon space of fluorescein solution of rabbit's eye, introduced in the viscous medium to 2 times longer than without it. In a clinical study of stabilization was observed in 52,9 % of cases, improved visual function in 35,3 % of cases. Deterioration in visual functions noted in 11,8 % of cases. It was also noted improvement in photo-stress test. According OCT showed a decrease in central retinal thickness 2 times by reducing the size and volume of lesions by 30%, a significant decrease transsudativ processes in the retina in all patients, indicating that suppression of choroidal neovascularization. **Conclusion:** Subtenon injections of anti-VEGF drug is safe and has a positive effect in wet AMD, and its application to a viscous media has a prolonged action or property interest in any material or method mentioned.

Keywords: age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, anti-VEGF drug, back subtenon space, viscous media

For citation: Gaybaryan R.V., Epikhin A.N., Bondarenko Yu.F. An Experimental and Clinical Justification for Prolongation of Action of Anti-VEGF Drug in the “Wet” Form Age-related Macular Degeneration by the Introduction in the Back Subtenon Space on the Basis of Viscous Media. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(1):78-83. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-1-78-83

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) остается одной из основных причин, приводящих к слепоте в экономически развитых странах [1,2]. Это заболевание проявляется необратимым поражением макулярной зоны с прогрессирующим ухудшением центрального зрения.

Известно, что 30–50 млн. человек на земле страдают ВМД, из них около 1,5 млн. имеют «влажную» форму. Ежегодно во всем мире регистрируется порядка 600 тыс. новых случаев заболевания [3]. В России заболеваемость ВМД составляет более 15 на 1000 населения [4]. По данным ВОЗ к 2050 г. количество пациентов с ВМД возрастет втрое [5].

Развитие «влажной» или неоваскулярной формы ВМД связано с возникновением хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ). Именно наличие ХНВ определяет тяжесть течения заболевания и неблагоприятный функциональный прогноз.

Современным методом лечения неоваскулярной пролиферации является интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза. Однако эта технология имеет ряд недостатков, а именно, кратковременность поло-

жительного действия интравитреальных инъекций при монотерапии определяет необходимость ежемесячного применения инъекций для поддержания терапевтического эффекта. Это несёт угрозу развития возможных осложнений, в частности, таких как асептический и септический эндофтальмит, гемофтальм, отслойка сетчатки, травмы хрусталика, вторичная глаукома, инфекционный и пролиферативный процесс [6, 7, 8], а с учётом стоимости препаратов, требует больших финансовых затрат для пациентов и/или государства. Поэтому актуальным является поиск иных способов введения анти-VEGF препаратов, которые обладали бы не меньшей эффективностью, но меньшей опасностью и стоимостью. Альтернативой интравитреальному введению может служить введение препарата в субтенонно-про странство, то есть к заднему полюсу глазного яблока. В этом случае препарат более длительно депонируется, так как находится между обеднёнными сосудами теноновой капсулой и склерой, а основным путём миграции для него являются задние цилиарные артерии, поставляющие препарат непосредственно в очаг поражения, поэтому терапевтическая концентрация его сохраня-

R.V. Gaybaryan, A.N. Epikhin, Yu.F. Bondarenko

Contact information: Epikhin Aleksandr N. kgb1rostgmu@yandex.ru

An Experimental and Clinical Justification for Prolongation of Action of Anti-VEGF Drug...

ется более продолжительное время [9, 10, 11, 12]. При таком введении единственным препятствием для проникновения препарата к тканям является гематофтальмический барьер, в отличие от трёх мембран стекловидного тела, а также сетчатки при интравитреальном способе введения [13].

Большой интерес представляет изучение возможности введения лекарственных препаратов в заднее субтенозное пространство на вязком носителе для усиления и пролонгирования эффекта, в частности, с использованием 2% раствора гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ). Это вещество представляет собой химически инертный полимер, состоящий из мономеров глюкозы, безвредный для тканей глаза. Препарат относится к дисперсным вискоэластикам, то есть при внутриглазных манипуляциях легко рассеивается и выводится из глаза. Производные целлюлозы, в частности ГПМЦ, обладают характерными реологическими и физико-химическими свойствами, которые используются в технологии производства пролонгированных офтальмологических препаратов [14].

Цель. Экспериментально-клиническое обоснование эффективности субтенозного введения анти-VEGF препарата на вязком носителе с целью усиления и пролонгации терапевтического эффекта в лечении «влажной» формы ВМД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная работа выполнена на 20 глазах 10 кроликов весом 2,5–3,0 кг без признаков патологии со стороны глазного яблока. Целью исследования явилось определение экспозиции вещества-маркера в тканях глазного яблока при его субтенозном введении на вязком носителе в условиях нормального кровообращения глаза. Правые глаза были основными, левые — контрольными. Эксперимент проведен в соответствии с положениями международной резолюции ARVO (Ассоциация по исследованию зрения и офтальмологии) по использованию животных в научных исследованиях.

В качестве вещества-маркера был выбран 10% раствор флюоресцеина, интенсивность флуоресценции которого определяли с помощью ретинальной камеры Торсон TRC-NW7SF (Япония). Животных вводили в наркоз путём внутривенной инъекции Золетила® из расчёта 10 мг/кг массы тела животного. После эпibuльбарной анестезии 2% раствором лидокаина на глаз животного накладывали векорасширитель и фиксировали глазное яблоко пинцетом. В нижне-наружном квадранте на расстоянии 7 мм от лимба проводили разрез конъюнктивы и теноновой капсулы. В заднее субтенозное пространство в правые глаза животных (основная группа) вводили раствор флюоресцеина (0,5мл) на вязком носителе (0,5 мл ГПМЦ), в левые глаза (контрольная группа) — раствор флюоресцеина (0,5мл) без вязкого носителя.

Через 3, 7, 10, 14 и 16 дней после операции животных забивали методом воздушной эмболии и выполняли энуклеацию, выделение образцов склеры и комплекса хориоидея-сетчатка в области заднего полюса глаза, после чего помещали макропрепараты в пробирки. Затем проводили водную экстракцию красителя при общем объёме экстракта 4 мл. Выполняли фоторегистрацию содержимого пробирок с синим фильтром (длина волны 490 нм) и определяли интенсивность флуоресценции в биологическом материале.

Клиническое исследование было согласовано и разрешено локальным этическим комитетом, а также проведено с добровольного информированного согласия пациентов.

Выполнен анализ обследования и лечения 32 пациентов (34 глаза) с «влажной» формой ВМД. Средний возраст пациентов составил $70,62 \pm 1,26$ лет, из них 10 мужчин (31,3%) и 22 женщины (68,7%). Исследование носило характер нерандомизированного проспективного клинического исследования в пределах одной группы пациентов.

Комплексное офтальмологическое обследование включало определение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), фотостресс-тест, биомикроскопию, тонометрию, офтальмоскопию, фоторегистрацию на фундус камере F450 (Carl Zeiss, Германия), оптическую когерентную томографию (ОКТ) с использованием томографа Cirrus (Carl Zeiss, Германия) и флуоресцентную ангиографию (ФАГ) с помощью ретинальной камеры Торсон TRC-NW7SF (Япония). Обследование пациентов выполняли до введения анти-VEGF препарата, через 5 дней, затем ежемесячно в течение 6 месяцев.

После эпibuльбарной анестезии 0,5% раствором Алкаина (Alcon) двукратно пациентам через 2-х мм разрез конъюнктивы и теноновой капсулы в нижне-наружном квадранте глазного яблока в 7 мм от лимба посредством канюли вводили в заднее субтенозное пространство 12,5 мг (0,5 мл) анти-VEGF препарата на вязком носителе (1 мл 2% раствора ГПМЦ). Край раны сопоставляли с помощью пинцета. В конъюнктивальный мешок закапывали антибактериальные капли, накладывали асептическую повязку. Клиническую эффективность и безопасность оценивали после 6 месяцев лечения.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью электронной таблицы Microsoft Excel и программы «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧАСТИ РАБОТЫ

Интенсивность флуоресценции маркера в основной группе снижалась к 14-му дню и на 16-й день не определялась. В контрольной группе интенсивность флуоресценции постепенно снижалась к 7-му дню и на 10 день уже не определялась.

Результаты эксперимента показали, что при введении флюоресцеина на вязком носителе в заднее субтеноново пространство глаза кролика краситель находится в тканях глазного яблока в течение 2-х недель, тогда как при введении его без вязкого носителя — в течение недели.

Табл. 1. Показатели интенсивности флюоресценции

Table 1. Indicators of Fluorescence Intensity

	3-й день 3 day	7-й день 7 day	10-й день 10 day	14-й день 14 day	16-й день 16 day
Основная группа Main group	++++	+++	++	+	-
Контрольная группа Control group	+++	+	-	-	-

++++ — интенсивная флюоресценция; +++ — умеренная флюоресценция; ++ — слабая флюоресценция; + — очень слабая флюоресценция; — отсутствие флюоресценции

++++ — intense fluorescence; +++ — moderate fluorescence; ++ — weak fluorescence; + — very weak fluorescence; — no fluorescence

Следовательно, можно ожидать получение пролонгированного терапевтического эффекта при введении лекарственных препаратов в заднее субтеноново пространство на вязком носителе при лечении патологических изменений в заднем отрезке глазного яблока (не только при ВМД).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЧАСТИ РАБОТЫ

По данным исследований пациентов с влажной формой ВМД у всех было выявлено наличие в макуле активной хориоидальной неоваскуляризации.

Значение МКОЗ до лечения в среднем составляло $0,18 \pm 0,03$; через 2 недели после лечения — $0,29 \pm 0,03$; через 1 месяц — $0,34 \pm 0,03$, через 3 месяца — $0,32 \pm 0,04$ и через 6 месяцев — $0,29 \pm 0,04$ (разница с показателями до лечения статистически достоверна $p < 0,05$).

Таким образом, положительный результат терапии наблюдался в 88,2% случаев (30 глаз), при этом стабилизация зрения имела место в 52,9% случаев (18 глаз), зрительные функции улучшились в 35,3% случаев (12 глаз). Ухудшение зрительных функций имело место в 11,8% случаев (4 глаза), при этом очевидно, что причиной ухудшения являлись более выраженные исходные дегенеративные изменения в макуле в виде разрушения пигментного эпителия, дегенерация фоторецепторов в зоне субретинальной неоваскулярной мембраны (СНМ), изменения в слое хориокапилляров.

У 8-ми пациентов определялись центральные относительные скотомы, которые постепенно уменьшились после лечения. У 5-ти пациентов определялись метаморфозии, которые также исчезали после инъекции.

Показатели фотостресс-теста у пациентов до лечения составили $88,59 \pm 2,51$ сек., после лечения через 2 недели — $84,45 \pm 9,16$ сек.; через 1 месяц — $83,32 \pm 9,96$; через 3 месяца — $82,15 \pm 8,20$ и через 6 месяцев — $82,09 \pm 8,33$ сек. (разница с показателями до лечения статистически достоверна $p < 0,01$). Фотостресс-тест использовали

для выявления способности сетчатки восстанавливать функцию (исходную остроту зрения) после воздействия источника яркого света, что в большей мере зависит от состояния пигментного эпителия в центральных отделах сетчатки. Как видно из результатов исследования, после лечения время восстановления исходной остроты зрения после засвета имело тенденцию к снижению.

По результатам ОКТ оценивали четыре параметра: центральную толщину сетчатки, размеры и объём патологических изменений в макулярной области, а также наличие транссудативной жидкости (отёк) в сетчатке.

Центральная толщина сетчатки снизилась и в среднем составляла до лечения $463,26 \pm 20,02$, через три месяца после лечения — $299,44 \pm 13,25$, а через 6 месяцев — $246,47 \pm 13,54$ мкм (разница с показателями до лечения статистически достоверна $p < 0,01$).

Протяженность патологических изменений в среднем до лечения составила $1383,06 \pm 97,13$, через три месяца после лечения — $1118,65 \pm 106,94$, а через 6 месяцев — $1012,68 \pm 106,95$ мкм (разница с показателями до лечения статистически достоверна — $p < 0,01$).

Высота патологических изменений в среднем до лечения составила $359,35 \pm 17,67$, через три месяца после лечения — $272,5 \pm 15,55$, а через 6 месяцев — $259,62 \pm 15,1$ мкм (разница с показателями до лечения статистически достоверна $p < 0,01$).

Объём патологических изменений в макулярной области до лечения составлял в среднем $11,1 \pm 0,31$, через 3 месяца — $9,82 \pm 0,32$, а через 6 месяцев — $9,52 \pm 0,29$ мм³ (разница с показателями до лечения статистически достоверна — $p < 0,01$).

После лечения в течение 2-х месяцев наблюдения отмечалось прилегание сетчатки в зонах отслойки нейроэпителия в 100% случаев, уменьшение поликистозного отека, частичное рассасывание интратретинальных кист в 75%. Через 3 месяца наблюдения на 12 глазах выявлено появление отёка в сетчатке: плоская серозная отслойка нейроэпителия, незначительный поликистозный отек. В 4-х глазах зафиксирована стабилизация процесса и отрицательной динамики не наблюдалось.

По данным ФАГ определялось уменьшение экстравазации и накопления флюоресцеина, уменьшение зон транссудативных процессов по площади в 68% случаев на протяжении 2–3 месяцев.

Обращает на себя внимание то, что после одной инъекции анти-VEGF препарата в заднее субтеноново пространство на вязком носителе наступила частичная регрессия СНМ, которая выражалась в уменьшении размеров мембраны, исчезновении интратретинального отека, прилегании нейроэпителия на протяжении 2–2,5 месяцев.

На рисунке 1 и 2 представлена ОКТ сетчатки пациентки с влажной формой ВМД до лечения и через 6 месяцев после лечения при 2-х кратном введении с интервалом 2,5 месяца.

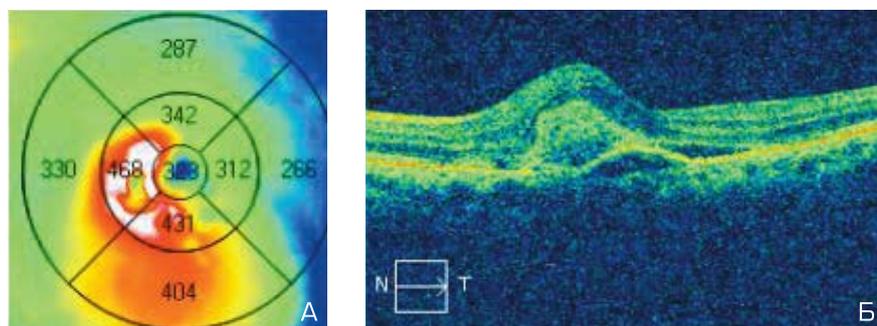


Рис. 1. ОКТ макулярной области до лечения: а — карта толщины сетчатки; б — горизонтальный срез сетчатки

Fig. 1. OCT Macular Area before Treatment: a — Map of the Thickness of the Retina; b — a Horizontal Section of the Retina

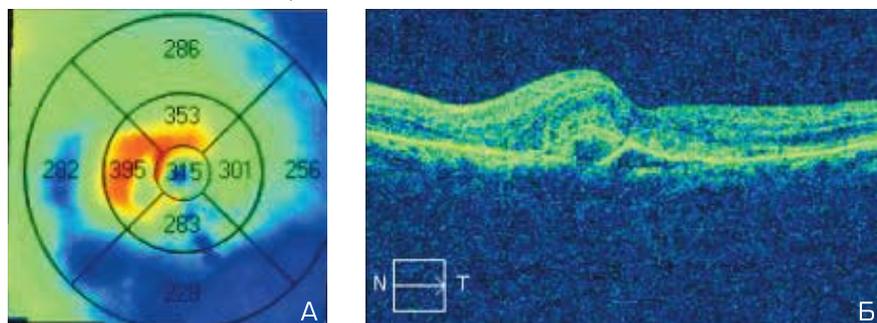


Рис. 2. ОКТ макулярной области после лечения: а — карта толщины сетчатки; б — горизонтальный срез сетчатки

Fig. 2. OCT Macular Area after Treatment: a — Map of the Thickness of the Retina; b — a Horizontal Section of the Retina

Показаниями для повторного введения были ОКТ-признаки активной неоваскуляризации с или без снижения остроты зрения (исключая другие факторы, ведущие к потере зрения); появление субретинального кровоизлияния; увеличение макулярного отёка (серозная отслойка пигментного и нейроэпителия, интратретикулярный кистозный отёк). Повторные инъекции выполняли в дозе 10 мг (0,4 мл), после которых наблюдалась стабилизация процесса в течение периода наблюдения.

Таким образом, лечение больных с влажной формой ВМД с помощью введения анти-VEGF препарата в заднее субтенозовое пространство на вязком носителе оказывает положительный эффект, который заключается в определенной степени восстановления структуры макулярной области, значительном уменьшении или полной ликвидации отёка сетчатки в макуле. Это позволяет добиться регрессии СНМ, стабилизировать или даже повысить остроту зрения.

Следует отметить, что необходим динамический контроль за пациентами после инъекции и при появлении малейших признаков активности ХНВ повторно выполнять инъекцию.

В исследуемой группе при данной методике введения ни в одном случае мы не получили осложнений и побочных эффектов, как местных, так и системных. Состояние внутриглазного давления не имело тенденции к повышению и оставалось в пределах нормальных значений в течение всего периода наблюдения.

ВЫВОДЫ

В результате экспериментальных исследований установлено, что длительность нахождения раствора флуоресцеина, введённого на вязком носителе, в заднем субтенозовом пространстве глаза кролика в 2 раза больше, чем без него.

Анализ результатов лечения «влажной» формы ВМД с помощью инъекций анти-VEGF препарата на вязком носителе в субтенозовое пространство показал эффективность и безопасность метода. У большинства пациентов наблюдалась стабилизация, а у части пациентов даже улучшение остроты зрения и показателей фото-стресс теста, уменьшение толщины сетчатки в макулярной области и улучшение её структуры, снижение активности СНМ, при этом осложнений отмечено не было.

Субтенозовые инъекции анти-VEGF препарата на вязком носителе позволяют уменьшить количество и частоту инъекций, так как отличаются пролонгированностью воздействия за счет создания депо препарата, что сокращает риски, связанные с введением препарата в стекловидное тело, а также снизить финансовые затраты на лечение.

Объём субтенозового пространства, в отличие от витреальной камеры, дает возможность варьировать и подбирать необходимое количество препарата в зависимости от базовой активности патологического процесса, а кратность (периодичность) введения зависит от рецидивирующей активности ВМД.

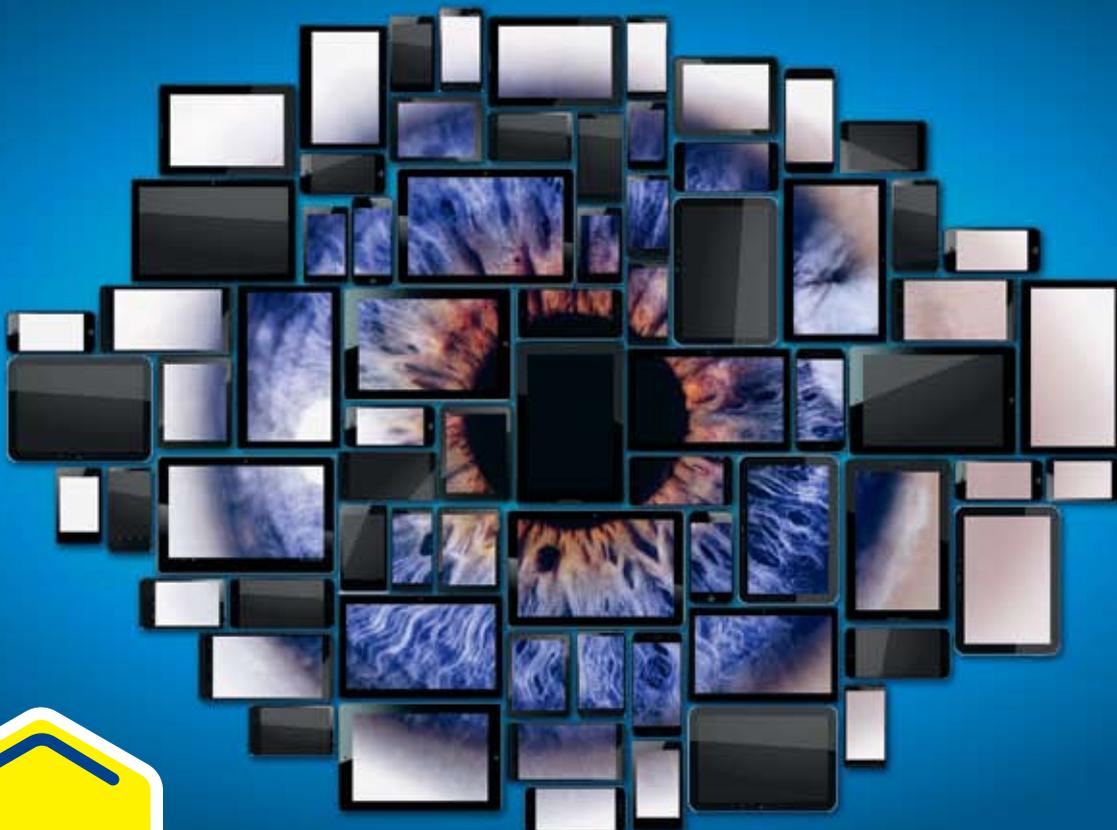
STADA

РЕТИНОРМ

СОДЕРЖИТ:

Лютеин
Зеаксантин
Витамины С, Е
Медь
Цинк
Селен

ПОЛЕЗНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ГЛАЗ



НОВИНКА



Компоненты, входящие в состав РЕТИНОРМа, способствуют улучшению функционального состояния сетчатки при:

- 🟡 возрастных изменениях
- 🟡 зрительном утомлении - работа за компьютером, чтение, вождение автомобиля
- 🟡 ношении контактных линз и очков
- 🟡 в период восстановления после нарушений функций органа зрения, связанных с повреждением целостности тканей глаза

Реклама.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

Имеются противопоказания, перед применением необходимо ознакомиться с листком-вкладышем
СоГР № RU.77.99.88.003.E.009414.10.15 от 06.10.2015
АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, Бокс №459, ул. Салганская, 7

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Ermakova N.A., Rabdanova O.C. [Basic etiologic factors and pathogenetic mechanisms of development of age-related macular degeneration]. Osnovnye etiologicheskie faktory i patogeneticheskie mekhanizmy razvitiya vozrastnoi makulyarnoi degeneratsii. [Clinical ophthalmology]. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2007;8(3):125–128. (In Russ.).
2. Ding X., Patel M., Chan C.C. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2009;28(1):1–18. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2008.10.001
3. Singer M. Advances in the management of macular degeneration. *F1000 Prime Reports*. 2014;10:6–29. DOI: 10.12703/P6-29
4. Astakhov Yu.S., Lisochkina A.B., Shadrichev F.E. [Age related macular degeneration]. Vozrastnaya makulyarnaya degeneratsiya. in: Moshetova L.K., Nesterov AP., Egorov E.A. Klinicheskie rekomendatsii — Oftal'mologiya. [Clinical practice guidelines. Ophthalmology]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2006; 164-188. (In Russ.).
5. [Age-related macular degeneration. Supplement to the «Ophthalmic statements.» The American Academy of Ophthalmology, the Expert Council for age-related macular degeneration, Interregional Association of Ophthalmologist]. Vozrastnaya makulyarnaya degeneratsiya. Prilozhenie k zhurnalu «Oftal'mologicheskije vedomosti». Amerikanskaya akademiya oftal'mologii, Ekspertnyi sovet po vozrastnoi makulyarnoi degeneratsii, Mezhtseional'naya assotsiatsiya vrachei oftal'mologov St. Petersburg, Publisher H-L, 2009. (In Russ.).
6. Cunningham M.A., Edelman J.L., Kaushal S. Intravitreal steroids for macular edema: the past, the present, and the future. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(2):139–149. DOI: 10.1016/j.survophthal.2007.12.005.
7. Sampat K.M., Garg S.J. Complications of intravitreal injections. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(3):178–183. DOI: 10.1097/ICU.0b013e328338679a.
8. Ventrice P., Leporini C., Aloe J.F., Greco E., Leuzzi G., Marrazzo G., Scorgia G.B., Bruzzichesi D., Nicola V., Scorgia V. Anti-vascular endothelial growth factor drugs safety and efficacy in ophthalmic diseases. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4:38–42. DOI: 10.1186/1752-1947-8-458
9. Basinskij S.N., Krasnogorskaja V.N., Basinskij A.S. [Methods of drug administration to the posterior segment of the eye]. Metody vvedeniya lekarstvennykh preparatov k zadnemu otdelu glaza. [Clinical ophthalmology]. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2008;2:54–57. (In Russ.).
10. Lin J.M., Chiu Y.T., Hung P.T., Tsai Y.Y. Early treatment of severe cystoid macular edema in central retinal vein occlusion with posterior sub-tenon triamcinolone acetonide. *Retina*. 2007;27(2):180–189. DOI:10.1097/01.iae.0000237584.56552.1c
11. Subbotina I.N., Subbotina I.V. [Experience in the use of subtenon injections of drugs in the complex treatment of diseases of the posterior segment of the eye]. Opyt ispol'zovaniya subtenonovykh in'ektsii lekarstvennykh veshchestv v kompleksnom lechenii zabolovaniy zadnego otrezka glaza. [Point of view. East-West]. *Tochka zreniya. Vostok-Zapad*. 2014;2:103-105. (In Russ.).
12. Egorova A.V., Egorov V.V., Danilov O.V. [Analysis of the effectiveness of subtenon injections of the preparation «Kenalog» in the treatment of macular edema after phacoemulsification of age-related cataracts (preliminary report)]. Analiz effektivnosti subtenonovogo vvedeniya preparata «Kenalog» v lechenii makulyarnogo oteka posle fakoemul'sifikatsii vozrastnoi katarakty (predvaritel'noe soobshchenie). [Modern technologies in ophthalmology]. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2014;3:34. (In Russ.).
13. Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Stavitskaya T.V. [Ophthalmopharmacology. A guide for physicians]. Oftal'mofarmakologiya. Rukovodstvo dlya vrachei. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2005; 72-84. (In Russ.).
14. Khalikova M.A., Fadeeva D.A., Zhilyakova E.T., Novikov O.O., Kuz'micheva O.A., Pridachina D.V. [Study of physico-chemical parameters of solutions of gidroksipropilmetilzellozulya]. Issledovanie fiziko-khimicheskikh pokazatelei rastvorov gidroksipropilmetiltzellozulya. [Scientific statements Belgorod state University]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2010;22:86-88. (In Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гайбарян Розалия Владимировна — ассистент кафедры офтальмологии, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Епихин Александр Николаевич — к.м.н., зав. кафедрой офтальмологии, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бондаренко Юлия Фёдоровна — старший лаборант кафедры офтальмологии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ABOUT THE AUTHORS

Gaybaryan Rozaliya V. — assistant, Department of Ophthalmology Rostov state medical University

Epikhin Aleksandr N. — PhD, Head of Department, Department of Ophthalmology Rostov state medical University

Bondarenko Yuliya F. — demonstrator, Department of Ophthalmology Rostov state medical University