

Р.Р. Ибрагимова¹, Т.Р. Мухамадеев^{1,2}
**ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ И ДИАБЕТИЧЕСКОГО
МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Центр лазерного восстановления зрения «OPTIMED», г. Уфа

На сегодняшний день диабетическая ретинопатия (ДР) и диабетический макулярный отек (ДМО) являются актуальной проблемой в связи со снижением качества жизни и потерей трудоспособности пациентов с сахарным диабетом (СД). Ввиду этого во всем мире ведутся углубленное изучение механизмов развития этих заболеваний и поиск новых лекарственных средств и обсуждение эффективных схем назначения препаратов. В данном обзоре представлены современная фармакотерапия и новейшие разработки методов лечения, нацеленные на патогенез ДР и ДМО.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, анти-VEGF-терапия, ренин-ангиотензиновая система, калликреин-кининовая система, ангиопоттин, интегрины, хемокины.

R.R. Ibragimova, T.R. Mukhamadeev
**PROMISING DIRECTIONS FOR PATHOGENIC TREATMENT
OF DIABETIC RETINOPATHY AND DIABETIC MACULAR EDEMA**

Today, diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME) are an urgent problem because of decrease in the quality of life and disability of patients with diabetes mellitus (DM). That is why an in-depth study of the mechanisms of development of these complications, search for new remedies and discussion of effective prescribing schemes are being conducted all over the world.

This review presents modern pharmacotherapy, as well as the latest developments in new treatment methods aimed at the pathogenesis of DR and DME.

Key words: diabetic retinopathy, diabetic macular edema, anti-VEGF therapy, angiotensin-renin system, kinin-kallikrein system, angiotensin, integrins, chemokines.

Сахарный диабет (СД) занимает ведущие позиции в структуре распространенных неинфекционных заболеваний [4]. Продолжается рост числа больных СД, что рождает поиски новых подходов к терапии данного заболевания. Осложнения течения диабета (диабетическая ретинопатия и диабетический макулярный отек) являются одной из главных причин нарушения зрения и инвалидизации населения [3,22]. В данном обзоре мы рассмотрим современные подходы к терапии диабетической ретинопатии (ДР) и диабетического макулярного отека (ДМО) через призму патогенеза, а также представим перспективные лекарственные агенты на стадии клинических исследований.

Неконтролируемая гипергликемия при СД может привести к ДР и ДМО. Доказано, что строгий контроль глюкозы в крови и гликированного гемоглобина может уменьшить риск развития и прогрессирование диабетических осложнений [13].

В патогенезе гипергликемии происходит активация 4-х метаболических путей: накопление конечных продуктов гликирования (AGE) в сосудах сетчатки, вызывающее повреждение эндотелия; активация полиолового пути – продукты превращения глюкозы (сорбитол) и галактозы (галактиол) аккумулируются в цитоплазме клеток, вызывая нарушение осмотического давления; активация протеинкиназы С,

обеспечивающая каскад синтеза цитокинов (IL-6, IL-8, IL-1 β и TNF- α), в том числе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF); окислительный стресс, вызывающий воспаление и апоптоз клеток и вместе с гипергликемией провоцирующий митохондриальную дисфункцию, еще больше усиливая продукцию активных форм кислорода (ROS) [1].

Воспалительная межклеточная молекула адгезии-1 (ICAM-1) вызывает обструкцию сосудов и гипоксию сетчатки, что индуцирует повышение VEGF и появление участков с неоваскуляризацией. Это ведет к изменению гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) – разрушению межклеточных связей между эндотелиальными клетками, потере перичитов, утолщению базальной мембраны [19].

В совокупности клеточные нарушения приводят к гиперпроницаемости капиллярной сети сетчатки, вызывая экстравазацию жидкости, что характеризуется клиническим появлением ДМО. Утолщение сетчатки изменяет прозрачность и показатель преломления света на пути к фоторецепторам, уменьшая остроту зрения у пациентов. Нейродегенерация предшествует сосудистой патологии. При апоптозе нейронов происходит выход нейромедиатора глутамата и накопление NMDA рецепторов, что вызывает еще большее нарушение ГЭБ и экспрессию VEGF [13].

Золотым стандартом лечения диабетической ретинопатии с 1980-х гг. являлась лазерная коагуляция сетчатки [4]. В настоящее время она применяется и для лечения макулярного отека нецентральной локализации [19]. Коагуляция ишемических зон сетчатки подавляет ангиогенез, развитие неоваскуляризации, уменьшает риск развития кровоизлияния в стекловидное тело и тракционной отслойки сетчатки. Однако лазерная коагуляция имеет и ряд недостатков: потеря периферического зрения, никталопия. Кроме того, разрывы мембраны Бруха и повреждение задних цилиарных нервов представляет серьезное осложнение лазерной коагуляции сетчатки [22].

АнтиVEGF-терапия. На рынке современной фармацевтики представлены следующие антиVEGF-препараты: бевацизумаб (Avastin; Genentech, USA), ранибизумаб (Lucentis; Genentech USA/Novartis Ophthalmics, Switzerland), пегаптаниб (Macugen, Eyetech Inc., USA) и афлиберцепт (Regeneron, USA) [10]. Бевацизумаб представляет собой моноклональное антитело. Он связывает все изоформы VEGF-A. Изначально этот препарат был одобрен FDA для лечения колоректального рака, далее он приобрел популярность для интравитреальной инъекции off-label при ВМД [7]. После серии исследований (BEVORDEX, Pan-American Collaborative Retina Study) бевацизумаб был предложен как препарат первого выбора при центральном диабетическом макулярном отеке и центральной толщине макулы менее 400 мкм. В случае недостаточного ответа на терапию бевацизумаб можно заменить на афлиберцепт [12]. Ранибизумаб представляет собой фрагменты антител к VEGF-A, которые связывают все изоформы VEGF-A. Он может быть использован в комбинации с лазерной коагуляцией в лечении центрального диабетического макулярного отека с хорошей максимальной коррекцией остроты зрения (МКОЗ) [18].

Афлиберцепт представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из рецептора VEGF и IgG. Препарат связывает VEGF-A, VEGF-B, PlGF (плацентарный фактор роста), который имеет меньший риск развития острых аллергических реакций ввиду высокой специфичности [21]. Он может быть использован при ДМО с остротой зрения 0,4 и менее.

Зив-афлиберцепт отличается от афлиберцепта высокоосмолярным буферным раствором и относительно низкой ценой, применяется при ДМО с низкой максимальной скорректированной остротой зрения и неэффективным ответе на бевацизумаб. Исследования на малой выборке пациентов доказали его без-

опасность и эффективность в ранние сроки после введения [12].

Несмотря на высокую эффективность препаратов для антиVEGF-терапии, они не исключают риск нежелательных реакций. К системным побочным эффектам можно отнести артериальную гипертензию, протеинурию, задержку роста костей, регенерацию скелетной мускулатуры и нарушение развития сосудистых коллатералей (что важно при ишемической болезни сердца и атеросклероза). Местными осложнениями могут быть эндофтальмит, травматическое повреждение хрусталика и отслойка сетчатки [18].

Стероиды. В стандарт терапии диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека также входят интравитреальные инъекции кортикостероидов. В исследовании протокола I сети клинических исследований диабетической ретинопатии (DRCR) высокую эффективность показал триамцинолон, после лечения которым наблюдалось уменьшение центральной толщины сетчатки. Тем не менее из-за повышения внутриглазного давления и развития катаракты его применение ограничено [19]. Были разработаны имплантаты с замедленным высвобождением кортикостероидов: имплантат дексаметазона (Ozurdex; Allergan, Inc.) и ацетонида флуцинолона (Iluvien, Alimera Sciences). В настоящее время одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения диабетического макулярного отека [6]. Завершились исследования безопасности и эффективности препарата даназол (Ampio pharmaceuticals, India), ранее использовавшегося для лечения эндометриоза. Даназол эффективно уменьшает центральную толщину сетчатки и не вызывает осложнений, связанных с инсулинорезистентностью и гипергликемией [19].

Потенциальные терапевтические агенты ПДР и ДМО. Ингибиторы калликреин-кининовой системы. Одной из причин поддержания хронического воспаления сетчатки и появления макулярного отека является калликреин-кининовая система (ККС) [5]. Было замечено повышение уровня прекалликреина и калликреина плазмы в стекловидном теле у пациентов с ДМО. Доказано, что продукты ККС, в том числе брадикинин, повышают проницаемость сосудов сетчатки, способствуют лейкостазу и продукции цитокинов. Ингибитор калликреина плазмы (Klavista Pharmaceutical, UK), вводимый с помощью интравитреальных инъекций, показал улучшение остроты зрения

и уменьшение толщины сетчатки в I фазе клинических исследований у пациентов с ДМО [8,13]. В случае неэффективного или неадекватного ответа на лечение антиVEGF ингибиторы ККС могут стать их альтернативой при лечении ДМО и ДР.

Ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) является одной из мишеней в терапии сахарного диабета и артериальной гипертензии. Ангиотензин II, обладающий вазоконстрикторными свойствами, продуцирует секрецию альдостерона, который увеличивает реабсорбцию натрия в почках. Установлена связь между снижением артериального давления и уменьшением развития ДР. Исследования показали, что пероральный Кандесартан (Atacand, AstraZeneca, Sweden) и Лозартан (Cozaar, MERCK SHARP & DOHME, UK) снижают проницаемость сосудов и прогрессирование аневризм в сетчатке [6].

Ангиопоэтины относятся к факторам роста и принимают участие в ангиогенезе. Они взаимодействуют с рецепторами тирозинкиназы (Tie2), расположенными преимущественно на эндотелиальных клетках. Ангиопоэтин-1 блокирует адгезию лейкоцитов, обладает противовоспалительным эффектом. Ангиопоэтин-2 оказывает противоположное действие – повышает проницаемость сосудов и увеличивает активность провоспалительных цитокинов [6]. Присутствие ангиопоэтина-2 и VEGF способствует неоваскуляризации, тогда как отсутствие VEGF может привести к апоптозу клеток. Активатор рецепторов тирозинкиназы (Aerpio Therapeutics, USA) по сравнению с комбинированной терапией Aerpio+ранибизумаб и ранибизумаб самостоятельно показал уменьшение ДМО. Одно из преимуществ перед антиVEGF – подкожное введение, которое пациенты могут выполнять самостоятельно [13].

Ингибиторы фактора некроза опухолей (TNF α). Фактор некроза опухолей α – цитокин, который обуславливает развитие воспалительных заболеваний (ревматоидного артрита, болезни Крона, псориазического артрита и др.). При внутривенном введении инфликсимаба (ингибитора TNF α , Remicade, Centocor, UK) было замечено уменьшение ДМО и улучшение остроты зрения [6,8]. Этанерцепт (Enbrel, Amgen, Inc., Thousand Oaks, USA) снижает экспрессию молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) [9].

Ингибиторы интегринов. Интегрины – это рецепторы клеточной поверхности, которые помогают клеткам взаимодействовать

друг с другом во внеклеточном матриксе. Антагонист интегрин Люминат (Allegro Ophthalmics, USA) связывается с несколькими сайтами рецепторов интегрин ($\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$, $\alpha 5 \beta 1$ и $\alpha 3 \beta 1$). При ингибировании $\alpha 3 \beta 1$ происходят разжижение стекловидного тела и индукция задней отслойки сетчатки. Это снижает уровень VEGF и уменьшает сосудистую проницаемость. Люминат в сравнении с интравитреальным бевацизумабом не уступает по эффективности увеличения остроты зрения и уменьшения макулярного отека. В связи с этим продолжаются дальнейшие исследования. В отличие от окриплазмина (ThromboGenics, USA) действие Люмината направлено как на витреоретинальную адгезию, так и на ангиогенез, что потенциально повышает его эффективность [6,8,13,19].

Ингибиторы хемокинов. Уровень СС-хемокинового лиганда – 2 (CCL2), известного как моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), значительно повышен в сыворотке крови и стекловидном теле при диабетической ретинопатии. Он способствует сосудистому воспалению и активации лейкоцитов. Есть сообщения, что полиморфизм гена CCL2 может выступать как потенциальный фактор риска развития диабетической ретинопатии. В настоящее время изучается пероральный ингибитор хемокина CCR2 / CCR5 (Pfizer, USA) у пациентов с ДМО в сравнении с антиVEGF-терапией [8,15].

Ингибиторы протеинкиназы С β . Протеинкиназа С β активируется сигналами от VEGF, вызывая повышенную проницаемость сосудов и неоваскуляризацию [9]. Клинические исследования показали, что рубоксистаурин мезилат (Arxxant, Eli Lilly/Takeda, USA) хорошо переносится пациентами с ДР, задерживает потерю зрения, но не предотвращает усугубление ДР [2].

Антитела к интерлейкинам. В стекловидном теле с ДР повышено содержание интерлейкина-6 (IL-6), что коррелирует с тяжестью этого заболевания [8,15]. Антитела к интерлейкину-6 EBI-031 (Eleven Biotherapeutics, UK) и тоцилизумабу, которые ранее использовались для лечения аутоиммунных заболеваний, также предложены для лечения ДМО [13].

Ингибиторы конечных продуктов гликирования (AGE - Advanced glycation end-product). Многочисленные исследования ДР продемонстрировали накопление AGE в местах разветвления прекапиллярных артериол, которое приводит к выпадению перицитов, прогрессированию окклюзии сосудов и снижению пролиферации эндотелиальных клеток. Аминоуга-

нидин и пиридоксамин были предложены для устранения патологических эффектов AGE [14]. По данным исследователей пигментный эпителиальный фактор (PEDF) является ингибитором AGE. Он уменьшает лейкостаз и проницаемость сосудов [17].

Аналоги соматостатина. Имеются сообщения о положительном влиянии октреотида (Sandostatin, Novartis, USA) на снижение активности ПДР, ДМО, уменьшение кровоизлияний в стекловидное тело и предотвращение ретиальной дегенерации на диабетических моделях животных [9].

Антибиотики и иммунодепрессанты. Антибиотик миноциклин рег ос продемонстрировал снижение толщины сетчатки и сосудистой проницаемости, а также улучшение остроты зрения у лабораторных крыс с СД. Ранее были замечены его цитопротекторные свойства, значительно уменьшающие апоптоз [11]. Сквалямин – антибиотик, названный в честь его исходного организма, акулы катран (*Squalus acanthias*) – в исследованиях на моделях глазных сосудистых заболеваний у грызунов показал, что помимо антибактериального эффекта он уменьшает неоваскуляризацию [20]. Сиролимус (рапамицин) – иммунодепрессант, полученный из бактерий *Streptomyces hygroscopicus*, используется в практике для предотвращения отторжения после трансплантации органов, обладает антиангиогенными и антипролиферативными

свойствами. Имеются сообщения о предварительных клинических исследованиях об эффекте однократной инъекции рапамицина: через 90 дней наблюдаются повышение остроты зрения и уменьшение толщины сетчатки у пациентов с СД I и II типов [6].

Нестероидные противовоспалительные препараты показали хороший противовоспалительный эффект и широко используются для лечения симптомов ДР. Кеторолак, ингибитор синтеза простагландинов, введенный интравитреально, повышает остроту зрения за счет снижения цитокинов [20]. Ингибитор циклооксигеназы-2 мелоксикам снижает адгезию лейкоцитов, а аспирин в высоких дозах уменьшает развитие микрососудистых осложнений у пациентов с непролиферативными заболеваниями [16].

Таким образом, разработан ряд препаратов с благоприятными результатами на этапах клинических исследований. Однако до внедрения в широкую практику они нуждаются в дополнительном изучении. Кроме того, перспективны комбинированные препараты, влияющие на несколько звеньев патогенеза ДР и ДМО.

Заключение

Новые подходы к лечению ДР и ДМО актуальны для дальнейшего изучения причин поиска целенаправленного воздействия на патогенез, эффективного терапевтического ответа и минимизации побочных эффектов.

Сведения об авторах статьи:

Ибрагимова Рада Радиковна – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ibragimova.rada2016@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4432-9524.
Мухаммадеев Тимур Рафаэлевич – д.м.н., профессор кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: photobgm@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3078-2464.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаев Б.М. Оптическая когерентная томография+ангиография глаза/ Б.М. Азнабаев, Т.Р. Мухаммадеев, Т.И. Дибаяев – М.: Август Борг, 2019. – 352 с.: ил.
2. Кирилук, М.Л. Медикаментозное лечение и профилактика диабетической ретинопатии при сахарном диабете типа 1: обзор литературы и клинических исследований [Электронный ресурс] / М. Л. Кирилук // МЭЖ. – 2012 – №5 (45). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/medikamentoznoe-lechenie-i-profilaktika-diabeticheskoy-retinopatii-pri-saharnom-diabete-tipa-1-obzor-literatury-i-klinicheskikh> (дата обращения: 29.01.2020)
3. Ангиогенез при пролиферативной диабетической ретинопатии: перспективы анти-vegf-терапии (обзор литературы)/ Коненков В.И. [и др.] // Офтальмохирургия. – 2013. – №4. – С. 111-115.
4. Шадринцев, Ф.Е. Антиангиогенная терапия при диабетическом макулярном отеке / Ф.Е. Шадринцев, Н.Н. Григорьева, Е.С. Рождественская // Офтальмологические ведомости. – 2018. – Т. 11. – №4. – С. 51-66
5. The Role of Plasma Kallikrein–Kinin Pathway in the Development of Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Therapeutic Approaches/ Abdulaal M. [et al.] // Seminars in ophthalmology. – Taylor & Francis, 2016. – Т. 31. – №1-2. – С. 19-24.
6. Bolinger M.T. Moving past anti-VEGF: novel therapies for treating diabetic retinopathy/ M.T. Bolinger, D.A. Antonetti // International journal of molecular sciences. – 2016. – Т. 17. – №9. – С. 1498-1505.
7. Cheung N. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: overview of clinical efficacy and evolving applications / N. Cheung, I.Y. Wong, T.Y. Wong // Diabetes care. – 2014. – Т. 37. – №4. – С. 900-905.
8. Das A. Novel pharmacotherapies in diabetic retinopathy: Current status and what's in the horizon? / A. Das, P.G. McGuire, F. Monickaraj // Indian journal of ophthalmology. – 2016. – Т. 64. – №1. – С. 4.
9. Dedania V.S. Novel pharmacotherapies in diabetic retinopathy / V.S. Dedania, S. J. Bakri // Middle East African journal of ophthalmology. – 2015. – Т. 22. – №2. – С. 164.
10. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema // New England Journal of Medicine. – 2015. – Т. 372. – №13. – С. 1193-1203.
11. Low-dose minocycline mediated neuroprotection on retinal ischemia-reperfusion injury of mice / Huang R. [et al.] // Molecular vision. – 2018. – Т. 24. – С. 367.
12. Marashi A. Using anti-vegf in diabetic retinopathy / A. Marashi // Adv Ophthalmol Vis Syst. – 2016. – Т. 4. – №4. – С. 00116.

13. Miller K. Diabetic macular edema: Current understanding, pharmacologic treatment options, and developing therapies / K. Miller, J.A. Fortun // *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. – 2018. – T. 7. – №1. – С. 28-35.
14. Novel drugs and their targets in the potential treatment of diabetic retinopathy / Nawaz M.I. [et al.] // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. – 2013. – T. 19. – С. 300.
15. Rangasamy S. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets / S. Rangasamy, P.G. McGuire, A. Das // *Middle East African journal of ophthalmology*. – 2012. – T. 19. – №1. – С. 52.
16. Mechanistic insights into pathological changes in the diabetic retina: implications for targeting diabetic retinopathy / Roy S. [et al.] // *The American journal of pathology*. – 2017. – T. 187. – №1. – С. 9-19.
17. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets / Safi S.Z. [et al.] // *BioMed research international*. – 2014. – T. 2014.
18. Simo R. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy / R. Simo, C. Hernandez // *Diabetologia*. – 2008. – T. 51. – №9. – С. 1574.
19. Novel therapeutic targets in diabetic macular edema: beyond VEGF / Urias E.A. [et al.] // *Vision research*. – 2017. – T. 139. – С. 221-227.
20. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies / Whitehead M. [et al.] // *Expert opinion on biological therapy*. – 2018. – T. 18. – №12. – С. 1257-1270.
21. Yee K.H. Anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular oedema: is it effective? / K.H. Yee, S. Sanjay // *Diabetes*. – 2017.
22. Zhao Y. The role of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy / Y. Zhao, R.P. Singh // *Drugs in context*. – 2018. – T. 7.

REFERENCES

1. Aznabae B.M., Mukhamadeev T.R., Dibaev T.I. Opticheskaya kogerentnaya tomografiya+angiografiya glaza. – M.: Avgust Borg. 2019: 352 s.: il. (in Russ)
2. Kirilyuk M. L. Medikamentoynoye lecheniye i profilaktika diabeticheskoy retinopatii pri sakhamom diabete tipa 1 obzor literatury i klinicheskikh issledovaniy. // *MEZh*, 2012; 5 (45). URL: [\(https://cyberleninka.ru/article/n/medikamentoynoe-lechenie-i-profilaktika-diabeticheskoy-retinopatii-pri-saharnom-diabete-tipa-1-obzor-literatury-i-klinicheskikh-\(data-obrashcheniya:29.01.2020\)\)](https://cyberleninka.ru/article/n/medikamentoynoe-lechenie-i-profilaktika-diabeticheskoy-retinopatii-pri-saharnom-diabete-tipa-1-obzor-literatury-i-klinicheskikh-(data-obrashcheniya:29.01.2020)) (in Russ)
3. Konenkov V.I. [i dr.] Angiogenez pri proliferativnoy diabeticheskoy retinopatii: perspektivy anti-VEGF-terapii (obzor literatury). *Oftalmokhirurgiya*. 2015; (4): 111-115. (in Russ)
4. Shadrachev F.E., Grigoryeva N.N., Rozhdestvenskaya E.S. Antiangiogennaya terapiya pri diabeticheskom makulyarnom oteke. *Oftalmologicheskiye vedomosti*. 2018; 11(4). (in Russ)
5. Abdulaal M. [et al.] The Role of Plasma Kallikrein–Kinin Pathway in the Development of Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Therapeutic Approaches. *Seminars in ophthalmology*. – Taylor & Francis., 2016; 31(1-2):19-24. (in English)
6. Bolinger M.T., Antonetti D.A. Moving past anti-VEGF: novel therapies for treating diabetic retinopathy. *International journal of molecular sciences*, 2016; 17(9): 1498- 1505. (in English)
7. Cheung N., Wong I.Y., Wong T.Y. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: overview of clinical efficacy and evolving applications. *Diabetes care*, 2014; 37(4): 900-905. (in English)
8. Das A., McGuire P.G., Monickaraj F. Novel pharmacotherapies in diabetic retinopathy: Current status and what's in the horizon?. *Indian journal of ophthalmology*, 2016; 64(1): 4. (in English)
9. Dedania V.S., Bakri S.J. Novel pharmacotherapies in diabetic retinopathy. *Middle East African journal of ophthalmology*, 2015; 22(2): 164. (in English)
10. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *New England Journal of Medicine*, 2015; 372(13): 1193-1203. (in English)
11. Huang R. [et al.] Low-dose minocycline mediated neuroprotection on retinal ischemia-reperfusion injury of mice. *Molecular vision*, 2018; (24): 367. (in English)
12. Marashi A. Using anti-veg in diabetic retinopathy. *Adv Ophthalmol Vis Syst*, 2016; 4(4): 00116. (in English)
13. Miller K., Fortun J.A. Diabetic macular edema: Current understanding, pharmacologic treatment options, and developing therapies. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 2018; 7(1): 28-35. (in English)
14. Nawaz M.I. [et al.] Novel drugs and their targets in the potential treatment of diabetic retinopathy. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 2013;19: 300. (in English)
15. Rangasamy S., McGuire P.G., Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets. *Middle East African journal of ophthalmology*, 2012; 19(1): 52. (in English)
16. Roy S. [et al.] Mechanistic insights into pathological changes in the diabetic retina: implications for targeting diabetic retinopathy. *The American journal of pathology*, 2017; 187(1): 9-19. (in English)
17. Safi S.Z. [et al.] Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. *BioMed research international*, 2014; 2014. (in English)
18. Simo R., Hernandez C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia*, 2008; 51(9): 1574. (in English)
19. Urias E.A. [et al.] Novel therapeutic targets in diabetic macular edema: beyond VEGF. *Vision research*, 2017; 139: 221-227. (in English)
20. Whitehead M. [et al.] Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. *Expert opinion on biological therapy*, 2018; 18(12): 1257-1270. (in English)
21. Yee K.H., Sanjay S. Anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular oedema: is it effective?. *Diabetes*, 2017. (in English)
22. Zhao Y., Singh R.P. The role of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy. *Drugs in context*, 2018; 7. (in English)