

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Самойлов А.Н.\* , Туманова П.А.

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ, Казань

DOI: 10.25881/20728255\_2023\_18\_3\_140

**Резюме.** Представлен обзор литературы по фармакотерапии в предоперационном, интраоперационном и послеоперационном периодах остается важнейшим компонентом лечения сложных заболеваний сетчатки. Усовершенствования хирургических платформ, витрэктомических зондов и интраоперационной визуализации расширили возможности витреоретинального хирурга. Понимание и внедрение стратегий фармакологического лечения требует сосредоточения внимания на предпочтениях и опыте каждого отдельного хирурга. В конечном счете, цель хирурга — улучшить визуальные и анатомические результаты при минимизации риска.

Индивидуальная фармакотерапия после витрэктомии остается важным компонентом для оптимизации отдаленных результатов после операции. Поскольку область витреоретинальной хирургии продолжает развиваться, более масштабные проспективные исследования позволят хирургам получить дополнительные инструменты для улучшения зрения и изменения жизни.

Постоянные успехи в фармакотерапии, включая супрахоориальную доставку лекарств, устройства с пролонгированным высвобождением, доставку вирусных векторов и новые терапевтические средства, быстро повлияют на клиническую практику на благо пациентов.

**Ключевые слова:** фармакотерапия, витреоретинальная хирургия.

Фармакотерапия остается важнейшим компонентом лечения сложных заболеваний сетчатки. С момента введения витрэктомии область терапевтических вмешательств при заболеваниях сетчатки изменила подход к пациентам, а также возможность стабилизировать анатомию сетчатки при восстановлении зрительной функции. Появление более эффективных хирургических платформ положило начало новой эре хирургии сетчатки. Новые подходы к хирургии сетчатки проложили путь к передовым инструментам и фармакотерапии [1].

В последние годы арсенал интравитреальных агентов, используемых в качестве хирургических адъювантов при микроинцизионной витрэктомии, значительно расширился. Эта эволюция привела к эффективным процедурам с более высокими показателями успеха и более быстрым восстановлением зрения.

Роль витрэктомии pars plana в диагностике и лечении патологии сетчатки неоспорима. Тем не менее, микроинвазивная витрэктомия требует большого мастерства и ловкости, адекватного знания методов и анатомии глаза, а также соответствующего предоперационного и послеоперационного ведения для достижения оптимальных результатов.

В нашей практике предоперационное ведение индивидуализировано. Пациенты с системными заболеваниями, склонными к воспалению, или пациенты с известным вну-

### PHARMACOTHERAPY AND VITREORETINAL SURGERY FOR RETINAL DISEASES

Samoylov A.N.\* , Tumanova P.A.

Kazan State Medical University, Kazan

**Abstract.** Pharmacotherapy in the preoperative, intraoperative and postoperative periods remains the most important component of the treatment of complex retinal diseases. Improvements in surgical platforms, vitrectomy probes, and intraoperative imaging have expanded the capabilities of the vitreoretinal surgeon. Understanding and implementing pharmacological treatment strategies requires a focus on the preferences and experience of each individual surgeon. Ultimately, the goal of the surgeon is to improve visual and anatomical outcomes while minimizing risk.

Individual pharmacotherapy after vitrectomy remains an important component for optimizing long-term outcomes after surgery. As the field of vitreoretinal surgery continues to evolve, larger prospective studies will provide surgeons with additional tools to improve vision and change lives.

Continued advances in pharmacotherapy, including suprachoroidal drug delivery, sustained release devices, viral vector delivery, and new therapeutics, will rapidly impact clinical practice for the benefit of patients.

**Keywords.** pharmacotherapy, vitreoretinal surgery.

триглазным воспалением часто нуждаются в предварительном лечении противовоспалительными средствами, чтобы уменьшить бремя тяжелого послеоперационного воспаления, которое может повлиять на хирургические результаты. Например, у пациентов с увеитом в анамнезе, нуждающихся в операции по удалению катаракты, общепризнано, что внутриглазное воспаление должно клинически исчезать в течение как минимум 3 месяцев до рассмотрения вопроса об операции [2]. Витрэктомия, с другой стороны, не следует тому же правилу. Одно из возможных объяснений этого заключается в том, что стойкие воспалительные клетки и медиаторы, циркулирующие в геле стекловидного тела, могут быть удалены хирургическим путем и остановить цикл постоянной реактивации [3]. Тем не менее, если во время операции в глазу наблюдается активное воспаление, это может предвещать более длительное время восстановления и потенциально худшие анатомические и визуальные результаты. Периокулярные инъекции стероидов (40 мг/мл), пероральные стероиды (преднизолон 1 мг/кг/день) с нестероидными противовоспалительными препаратами (ибупрофен 600 мг три раза в день; индометацин 75 мг три раза в день) в настоящее время часто назначаются по усмотрению врача. Протоколы могут различаться, но обычно их доставляют в течение 1 недели после плановой процедуры. Несмотря на эти меры, иногда не удается добиться полного контроля над воспалением глаза.

\* e-mail: samoilovan16@gmail.com

Сахарный диабет остается основной причиной слепоты среди людей трудоспособного возраста. Сложные случаи пролиферативной диабетической ретинопатии — это проблема для хирургов сетчатки. Тракционные осложнения у этой подгруппы пациентов угрожают зрению. Двадцать процентов из 70% глаз с тракционными изменениями в исследовании витрэктомии при диабетической ретинопатии (Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study - DRVS) ухудшились после витрэктомии [4]. Со времени первоначального отчета DRVS произошел сдвиг парадигмы в хирургической помощи, вызванный улучшениями в визуализации, улучшении инструментария, изучение и улучшение техники использования малых взаимодействующих потоков и струй жидкости в витреоектомической системе и фармакотерапии. Во многих случаях рекомендуется более ранняя, чем более поздняя операция с многообещающими визуальными результатами [5].

Внедрение ингибиторов факторов ангиогенеза (анти-VEGF) произвело революцию в лечении заболеваний сетчатки. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) играет ключевую роль в неоваскуляризации [6]. Ангиогенез при заболеваниях глаз может привести к множеству сосудистых изменений при некоторых заболеваниях сетчатки, включая окклюзию вен, диабетическую ретинопатию, влажную форму возрастной макулярной дегенерации, ретинопатию недоношенных. Во всех этих состояниях резко повышается уровень VEGF, усиливая ишемию и создавая порочный круг, ведущий к протечке сосудов или неоваскуляризации [7; 8].

Были высказаны некоторые опасения относительно риска прогрессирования тракционных изменений при инъекциях анти-VEGF агентов («феномен хруста»); однако потенциал улучшения хирургических результатов явно перевешивает риски. Предоперационная инъекция анти-VEGF препарата обладает способностью уменьшать интраоперационное кровотечение, облегчает диссекцию тонких и слипшихся фиброваскулярных мембран и снижает риск послеоперационного кровотечения. После того, как пациент будет готов и получит разрешение на операцию, а также будет выбрана дата, мы выполняем инъекцию стандартным способом в течение 1 недели после операции. При использовании этого метода мы обычно не наблюдаем прогрессирования тракционной отслойки сетчатки, связанной с лечением анти-VEGF препаратом.

У детей с витреоретинопатиями, нуждающихся в хирургическом вмешательстве, изучалось предоперационное введение ферментов плазмينا. Стекловидное тело у детей формируется, а гиалоидная адгезия более прочная, что делает операцию более сложной. Витреолизис с этими компонентами ослабляет гиалоидные прикрепления на витреоретинальном интерфейсе и может значительно улучшить удаление стекловидного тела у молодых людей [9]. К сожалению, польза от его использования у детей четко не установлена [10; 11].

Во время операции доступен широкий спектр фармакологических вариантов. В целом, первым выбором является триамцинолона ацетонид (ТА), который используется почти в каждом случае для обеспечения адекватного удаления стекловидного тела. Кроме того, было показано, что ТА, применяемая в качестве интравитреального дополнения в конце хирургического случая, уменьшает послеоперационное воспаление. После этого выбор агента должен основываться на диагнозе и интраоперационном виде сетчатки. Текущий фармакологический ландшафт включает те, которые описаны ниже.

### Стероиды

Когда Реуман и соавт. [12] описали визуализацию стекловидного тела при использовании ТА не по прямому назначению, хирургическая витрэктомия немедленно выиграла от расширенной идентификации и удаления задней гиалоидной мембраны стекловидного тела. Его эффективность в выявлении остаточного кортикального стекловидного тела имеет первостепенное значение в хирургии и зависит от нерастворимой природы белых кристаллов и их интеграции в рыхло организованный коллагеновый матрикс [13]. Ацетонид триамцинолона также часто используется для различения преретинальных мембран. Он выпускается в ампулах по 1 мл с концентрацией 40 мг/мл.

В зависимости от предпочтений ТА можно использовать в неразбавленном виде или разбавленным сбалансированным солевым раствором в соотношении примерно 1:4 во время витрэктомии. Некоторыми из преимуществ ТА по сравнению с другими агентами, используемыми при хромовитрэктомии (описанными далее в статье), являются низкая стоимость, отсутствие токсичности и тот факт, что его легче удалить из глаза, поскольку он покрывает поверхность, не связываясь с подлежащей тканью.

Кроме того, интравитреальное введение 4 мг ТА в конце процедуры может использовать противовоспалительные и противовоспалительные свойства стероидов для уменьшения макулярного отека и устранения потенциальной гипотонии [14].

### Дексаметазон

Имплантат дексаметазона (Озурдекс) с замедленным высвобождением также стал обычным методом фармакотерапии в клинике для многих специалистов по сетчатке [15]. Однако новое исследование продемонстрировало положительные результаты в сочетании с витрэктомией у пациентов с сахарным диабетом.

Недавнее нерандомизированное контролируемое исследование, в котором оценивали 13 пациентов, перенесших витрэктомию *pars plana* по поводу тракционного и нетракционного рефрактерного диабетического макулярного отека (ДМО), выявило статистически значимое улучшение остроты зрения и центральной толщины макулы как при тракционном, так и без тракционного

ДМО [16]. Исследование пришло к выводу, что витрэктомия в сочетании с интраоперационным имплантатом дексаметазона может быть безопасным и эффективным при лечении ДМО, особенно в сочетании с тракцией.

В предыдущем аналогичном ретроспективном обсервационном исследовании, в котором оценивали 62 пациента, перенесших витрэктомию с сопутствующей имплантацией дексаметазона по поводу ДМО, окклюзии вен сетчатки и неинфекционного заднего увеита, было отмечено улучшение толщины центральной фовеолы и наилучшая острота зрения с коррекцией до 1 года. Преходящее повышение внутриглазного давления было наиболее распространено в течение первой недели, особенно у пациентов с увеитом. Другие интервенционные исследования серии случаев, оценивающие безопасность витрэктомии и интравитреального имплантата дексаметазона, дали аналогичные положительные результаты для зрения [17; 18].

### Анти-vegf препараты

Существующие анти-VEGF-препараты показали схожие профили эффективности и безопасности, хотя каждый агент должен подбираться индивидуально для каждого пациента. Эти биологические агенты воздействуют на различные рецепторы и изомеры, что приводит к регрессии активности заболевания и новых сосудов [19]. Таким образом, предоперационное введение анти-VEGF может уменьшить кровотечение из фиброваскулярных мембран, улучшая результаты операции и сводя к минимуму риски. Это является основанием для предварительного лечения сложных пролиферативных состояний сетчатки.

### Хромовитрэктомия

Для визуализации эпиретинальной и ограничивающие мембраны, облегчающие их удаление. Оценка безопасности этих препаратов противоречива из-за отсутствия стандартной методологии.

Индоцианиновый зеленый (ИЦЗ), водорастворимый краситель, который связывается с коллагеном IV типа, наиболее широко используется в Соединенных Штатах. Перед введением в витреальную полость 25-мг раствор ИЦЗ необходимо развести в соотношении 1:24 5% раствором декстрозы в воде. Раствор декстрозы позволяет адекватно окрашивать внутреннюю пограничную мембрану без воздушно-жидкостного обмена.

Были опубликованы некоторые сообщения, связывающие плохие результаты зрения с токсичностью ИЦЗ для пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и зрительного нерва в послеоперационном периоде [20; 21]. Другие исследования также показали, что эти побочные эффекты зависят от дозы, и что изосмолярные препараты нетоксичны [22]. Фототоксичность ИЦЗ может быть достигнута за счет минимизации времени контакта красителя, минимизации воздействия света за счет удаления световода от поверхности сетчатки и включения целевого

хирургического планирования, которое сокращает общее время операции.

Трипановый синий (ТС) — гидрофильный водорастворимый краситель с высоким сродством к клеточным элементам в концентрации 0,15%. Трипановый синий не может проникать через мембраны живых клеток; следовательно, он лучше окрашивает эпиретинальные мембраны, которые содержат большое количество мертвых глиальных клеток, чем внутреннюю пограничную мембрану (ВПМ) или стекловидное тело, благодаря своей гидрофильной природе. Трипановый синий остается предпочтительным красителем для хирургов переднего сегмента, которым необходимо окрашивать капсулу хрусталика.

Во время операции хирург может применить его двумя способами [23]:

1. Проведение воздушно-жидкостного обмена перед введением ТС в стандартной концентрации (0,15%);
2. В виде смеси 3:1 0,15% ТБ и 10% глюкозы без воздушно-жидкостного обмена.

Трипановый синий одобрен для внутриглазного применения при витреоретинальных операциях. При использовании в исследуемых концентрациях Гейл и др. обнаружили, что компонент не токсичен для ПЭС [24].

Бриллиантовый синий (БС) — анионный триарилметановый краситель. Используется изосмолярный раствор с концентрацией 0,025%. Несколько исследований показывают большое сходство с ВПМ сетчатки и отсутствие токсичности для сетчатки, что предполагает лучший профиль безопасности, чем ИЦЗ [25]. Он коммерчески доступен и одобрен для внутриглазного применения.

Бромфеноловый синий очень похож на БС. При концентрации от 0,13% до 0,2% бромфеноловый синий не требует обмена воздух-жидкость. Это соединение проявляет большое сродство к ВПМ сетчатки и эпиретинальным мембранам наряду с хорошим профилем безопасности, что делает его, возможно, лучшей альтернативой другим красителям. В настоящее время он используется для витреоретинальных операций в Европе, но не одобрен в США.

### Метотрексат

Метотрексат (МТ) успешно применялся при воспалительных заболеваниях глаз с хорошим профилем безопасности у взрослых и детей. Этот противоопухолевый (антиметаболитный и противовоспалительный) агент работает как антагонист фолиевой кислоты, подавляя пролиферацию с антифибротическими свойствами. В нескольких сообщениях предполагается, что метотрексат блокирует развитие пролиферативной витреоретинопатии [26–28].

В витреоретинальной хирургии метотрексат применялся в двух концентрациях:

1. Добавление 40 мг метотрексата в 500 мл флакон для инфузии балансового физиологического раствора. Эта инфузия будет использоваться во время операции

на сетчатке, при этом будет получено около 400 мкг интравитреального метотрексата [26].

2. Инъекция 250 мкг метотрексата в конце хирургической процедуры [27].

На сегодняшний день остается актуальным изучения клинического применения метотрексата для снижения рецидивирующей пролиферативной витреоретинопатии в сложных глазах, подвергающихся витрэктомии, т.к. в настоящее время он используется в офтальмологии в РФ не по его прямому назначению (off-label).

### Активатор тканевого плазминогена

Субретинальное кровоизлияние представляет собой угрожающее зрению осложнение, связанное с хирургическими вмешательствами и клиническими состояниями, такими как неоваскулярная ВМД, макроаневризмы сетчатки и полипозная васкулопатия. Прогноз во многих из этих случаев неблагоприятный, если своевременно не будет проведено удаление или перемещение крови. Лучшее рекомендуемое время для дренирования — от 10 до 15 дней после события, когда геморрагический сгусток начал разжижаться. С развитием витреоретиальной хирургии тканевой активатор плазминогена (ТАП) использовался отдельно или в сочетании с фильтрованным воздухом и анти-VEGF препаратами для лечения крупных субретинальных кровоизлияний в нескольких клинических сценариях [29; 30].

ТАП представляет собой сериновую протеазу, обнаруженную на эндотелиальных клетках, участвующих в фибринолизе. Хотя сообщалось о токсичности, она обычно не проявляется в дозах менее 25 мкг. Рекомбинантный ТПА (альтеплаза [Activase]; Boehringer Ingelheim/Genentech) обычно вводят в субретинальное пространство через канюлю 41 размера в концентрации 12,5 мкг в 0,1 мл [31]. В РФ к клиническому применению разрешен препарат «Гемаза» [32].

### Генная терапия

Voretigene neparvovec-rzyl (Luxturna; Spark Therapeutics) — это первая генная терапия прямого действия, одобренная FDA, нацеленная на генетическое заболевание для лечения пациентов с подтвержденной биаллельной мутацией RPE65. Однократная инъекция Luxturna обеспечивает рабочий ген, который действует вместо мутировавшего гена RPE65. Кроме того, было показано, что новый белок восстанавливает функционально активный зрительный цикл.

Эффективность генной терапии на основе аденоассоциированного вирусного вектора может зависеть от нескольких факторов, включая хирургическую доставку в субретинальное пространство. Одной из целей деликатной процедуры является минимизация травмы сетчатки при максимальной трансдукции вируса в клетки. Инъекцию выполняют с помощью субретинальной канюли с тупым концом 41-го калибра, соединенной с портом контроля вязкой жидкости системы витрэктомии [33].

### Послеоперационная фармакотерапия

В конце хирургической процедуры решение об инъекции субтеноновых стероидов не является стандартным. Неизменно антибиотики и противовоспалительные средства (обычно стероиды) вводятся субконъюнктивально. После послеоперационного лечения возможно назначение короткого или длительного курса пероральных стероидов, если состояние более провоспалительное или если у пациента есть другие факторы риска. При операциях по поводу отслойки сетчатки протоколы могут отличаться, но применение ацетазоламида в дозе 250 мг два раза в день в течение первых 3 дней способствует более быстрому рассасыванию субретинальной жидкости и меньшему беспокойству по поводу скачков внутриглазного давления.

### Заключение

Фармакотерапия в предоперационном, интраоперационном и послеоперационном периодах остается важнейшим компонентом лечения сложных заболеваний сетчатки. Усовершенствования хирургических платформ, витрэктомических зондов и интраоперационной визуализации расширили возможности витреоретиальной хирургии. Понимание и внедрение стратегий фармакологического лечения требует сосредоточения внимания на предпочтениях и опыте каждого отдельного хирурга. В конечном счете, цель хирурга — улучшить визуальные и анатомические результаты при минимизации риска.

Триамцинолона ацетонид, дексаметазон и ингибиторы ангиогенеза являются одними из наиболее изученных препаратов, используемых для лечения диабетической ретинопатии, ПВР и эпиретиальной мембраны. Помимо анатомических и функциональных преимуществ этих препаратов, некоторые из них также сокращают время операции и снижают частоту интраоперационных осложнений. Исследования показали, что модулирование внутриглазного воспаления после операции позволяет быстрее восстановить зрение, уменьшить отек макулы и уменьшить осложнения, связанные с воспалением.

Индивидуальная фармакотерапия после витрэктомии остается важным компонентом для оптимизации отдаленных результатов после операции. Поскольку область витреоретиальной хирургии продолжает развиваться, более масштабные проспективные исследования позволят хирургам получить дополнительные инструменты для улучшения зрения и изменения жизни.

Постоянные успехи в фармакотерапии, включая супрахориоидальную доставку лекарств, устройства с пролонгированным высвобождением, доставку вирусных векторов и новые терапевтические средства, быстро повлияют на клиническую практику на благо пациентов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bhagat N, Zarbin M. Recent innovations in medical and surgical retina. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2015; 4(3): 171-179.
- Hooper PL, Rao NA, Smith RE. Cataract extraction in uveitis patients. *Surv Ophthalmol*. 1990; 35(2): 120-144.
- Scott RA, Haynes RJ, Orr GM, Cooling RJ, Pavesio CE, Charteris DG. Vitreous surgery in the management of chronic endogenous posterior uveitis. *Eye (Lond)*. 2003; 17(2): 221-227.
- Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Two-year course of visual acuity in severe proliferative diabetic retinopathy with conventional management. *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report №1*. *Ophthalmology*. 1985; 92(4): 492-502.
- Mason JO, Colagross CT, Haleman T, et al. Visual outcome and risk factors for light perception and no light perception vision after vitrectomy for diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140(2): 231-235.
- Castillo-Velazquez J, Aleman I, Rush SW, Rush RB. Bevacizumab before diabetic vitrectomy: a clinical trial assessing 3 dosing amounts. *Ophthalmol Retina*. 2018; 2(10): 1010-1020.
- Zhao X, Xia S, Chen Y. Antivascular endothelial growth factor agents pre-treatment before vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102(8): 1077-1085.
- Eric L, Ross BA, Hutton DW, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Cost-effectiveness of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema treatment: analysis from the diabetic retinopathy clinical research network comparative effectiveness trial. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134(8): 888-896.
- Trease MT. Enzymatic vitreous surgery. *Semin Ophthalmol*. 2000; 15(2): 116-121.
- Wong SC, Capone A. Microplasmin (Ocriplasmin) in pediatric vitreoretinal surgery: update and review. *Retina*. 2013; 33(2): 339-348.
- Turgut B, Demir T, Catak O. The recommendations for pediatric vitreoretinal surgery. *Adv Ophthalmol Vis Syst*. 2019; 9(6): 142-145.
- Peyman GA, Cheema R, Conway MD, Fang T. Triamcinolone acetonide as an aid to visualization of the vitreous and the posterior hyaloids during pars plana vitrectomy. *Retina*. 2000; 20(5): 554-555.
- Enaida H, Hata Y, Ueno A, et al. Possible benefits of triamcinolone-assisted pars plana vitrectomy for retinal diseases. *Retina*. 2003; 23(6): 764-770.
- Floman N, Zor U. Mechanism of steroid action in ocular inflammation: inhibition of prostaglandin production. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977; 16(1): 69-73.
- Артемяева О.В., Самойлов А.Н., Жернаков С.В. Описание опыта клинического применения препарата Озурдекс // Клиническая офтальмология (РМЖ). — 2013. — Т.21. — №3. — С.104-108. [Artem'eva OV, Samojlov AN, ZHernakov SV. Opisaniye opyta klinicheskogo primeneniya preparata Ozurdeks. *Klinicheskaya oftal'mologiya (RMZH)*. 2013; 21(3): 104-108. (In Russ.)]
- Kim KT, Jang JW, Kang SW, et al. Vitrectomy combined with intraoperative dexamethasone implant for the management of refractory diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol*. 2019; 33: 249-258.
- Jung YH, Lee Y. Efficacy of vitrectomy combined with an intraoperative dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetol* 2019; 56: 691-696.
- Lee DH, Kim YJ, Yoon YH. Minimally invasive microincision vitrectomy surgery with an intraoperative dexamethasone implant for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2016; 235: 150-156.
- Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2008; 27(4): 331-371.
- Ikagawa H, Yoneda M, Iwaki M, et al. Chemical toxicity of indocyanine green damages retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46(7): 2531-2539.
- Rodrigues EB, Meyer CH, Kroll P. Chromovitrectomy: a new field in vitreoretinal surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005; 243(4): 291-293.
- Kiilgaard JF, Nissen MH, la Cour M. An isotonic preparation of 1 mg/ml indocyanine green is not toxic to hyperconfluent ARPE19 cells, even after prolonged exposure. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006; 84(1): 42-46.
- Lee KL, Dean S, Guest S. A comparison of outcomes after indocyanine green and trypan blue assisted internal limiting membrane peeling during macular hole surgery. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89(4): 420-424.
- Gale JS, Proulx AA, Gonder JR, Mao AJ, Hutnik CM. Comparison of the in vitro toxicity of indocyanine green to that of trypan blue in human retinal pigment epithelium cell cultures. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138(1): 64-69.
- Enaida H, Hisatomi T, Hata Y, et al. Brilliant blue G selectively stains the internal limiting membrane/brilliant blue G-assisted membrane peeling. *Retina*. 2006; 26(6): 631-636.
- Sadaka A, Sisk RA, Osher JM, Duncan MK, Riemann CD. Intravitreal methotrexate infusion for proliferative vitreoretinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2016; 10:1811-1817.
- Falavarjani KG, Modarres M, Hadavandkhani A, Moghaddam AK. Intra-silicone oil injection of methotrexate at the end of vitrectomy for advanced proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2015;29(9):1199-1203.
- Артемяева О.В., Самойлов А.Н., Жернаков С.В. Проллиферативная витреоретинопатия: современные представления об этиологии и патогенезе // Вестник офтальмологии. — 2014. — Т. 130. — №3. — С.67-71. [Artem'eva OV, Samojlov AN, ZHernakov SV. Proliferativnaya vitreoretinopatiya: sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogeneze. *Vestnik oftal'mologii*. 2014; 130(3): 67-71. (In Russ.)]
- Maturi R. Subretinal tissue plasminogen activator (TPA) injection for the treatment of acute subretinal hemorrhages associated with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(13):3137.
- Kamei M, Estafanous M, Lewis H. Tissue plasminogen activator in the treatment of vitreoretinal diseases. *Semin Ophthalmol*. 2000;15(1):44-50.
- Ping F, Hai-Ying J, Qi Zhang, Xin Li Pei-Quan Z. Tissue plasminogen activator-assisted vitrectomy in the early treatment of acute massive suprachoroidal hemorrhage complicating cataract surgery. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(1):170-171.
- Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Кольцова С. В. Оптимизация дозы нативной и иммобилизованной проурокиназы для интравитреального введения и рассасывания экспериментального кровоизлияния в стекловидную камеру глаза // Боевые повреждения органа зрения: Тез. докл. — СПб.: ВмедА, 1993. — С.79. [Bojko EV, Danilichev VF, Kol'cova SV. Optimizaciya dozy nativnoj i immobilizovannoj prourokinazy dlya intravitreal'nogo vvedeniya i rassasyvaniya eksperimental'nogo krovoizliyaniya v steklovidnyuyu kameru glaza. *Boevye povrezhdeniya organa zreniya: Tez. dokl. SPb.: VmedA, 1993. S.79. (In Russ.)]*
- Davis J, Gregori NZ, MacLaren RE, Lam BL. Surgical technique for subretinal gene therapy in humans with inherited retinal degeneration. *Retina*. 2019;39:S2-S8.