

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**  
**КАТЕДРА ПО ОФТАЛМОЛОГИЯ**

---

**Д-р Каролина Петрова Телбизова-Радованова**

**Лечение на нетракционен диабетен  
макулен едем с анти-VEGF медикамент**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на  
образователна и научна степен „ДОКТОР” по научна  
специалност „Офталмология”, шифър 03.01.36

**Научен ръководител**  
Проф. д-р Ива Петкова, дм

София, 2015г.

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**  
**КАТЕДРА ПО ОФТАЛМОЛОГИЯ**

**Д-р Каролина Петрова Телбизова-Радованова**

**Лечение на нетракционен диабетен макулен едем с анти-VEGF медикамент**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР” по научна специалност „Офталмология”, шифър 03.01.36

**Научен ръководител**

Проф. д-р Ива Петкова, дм

**Научно жури**

Проф. д-р Ива Петкова, дм

Проф. д-р Нели Петкова Сивкова, дмн

Проф. д-р Валентина Георгиева Златева, дмн

Доц. д-р Иван Веселинов Танев, дм

Доц. д-р Зорница Иванова Златарова, дм

София, 2015

Дисертационният труд съдържа 140 страници , от които 7 страници с приложения. Онагледен е с 29 фигури и 34 таблици. В библиографията са включени 448 литературни източника, от които 24 на кирилица и 424 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насрочен за защита на заседание на Катедрата по Офталмология при медицински Факултет на Медицински Университет – София, където д-р Каролина Петрова Телбизова-Радованова е докторант на самостоятелна подготовка.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 29.05.2015г. в катедрата по Офталмология на Медицински Университет, София.

## **Списък на използваните съкращения**

ДМЕ – диабетен макулен едем

ЗД – захарен диабет

ДР – диабетна ретинопатия

ПДР – пролиферативна диабетна ретинопатия

НПДР – непролиферативна диабетна ретинопатия

МЛФ – макулна лазерна фотокоагулация

ФА – флуоресцеинова ангиография

ОСТ- оптична кохерентна томография

ЗО – зрителна острота

НКЗО – най-добре коригирана зрителна острота

ЦФД – централна фовейна дебелина

АХ – артериална хипертония

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor ( съдово-ендотелен растежен фактор)

logMAR – logarithm of the minimal angle of resolution

PRN – pro re nata

ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

DRCRN – Diabetic Retinopathy Clinical Research Network

RESTORE - Efficacy and Savety of Ranibizumab in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema

*Забележка:* Номерата на таблиците и фигурите не съответстват на тези в дисертационния труд.

## Съдържание

1. Въведение.....	6
2. Цел и задачи.....	8
3. Материал и методика.....	10
4. Резултати.....	15
5. Обсъждане.....	39
6. Изводи.....	45
7. Самооценка на приносите.....	47
8. Научни публикации и участия в научни форуми.....	50

## 1. Въведение

Диабетната ретинопатия (ДР) продължава да бъде социално значимо очно заболяване и в 21-ви век. Тя е основна причина за зрителна инвалидизация и предотвратима слепота сред работоспособното население.

Причините за слепота от ДР са рецидивиращ хемофталам, тракционно/регматогенно отлепване на ретината, неоваскуларна глаукома, макулен едем. Докато първите три се наблюдават при напредналите стадии на пролиферативната диабетна ретинопатия (ПДР), то макулният едем може да доведе до намалено зрение още при началната непролиферативна форма на диабетна ретинопатия (НПДР).

Диабетният макулен едем (ДМЕ) е основна причина за намалено зрение при пациенти със ЗД тип I и II, и е една от водещите причини за намалено зрение в развитите държави в световен мащаб.

Ранното откриване на ДМЕ, правилният подбор на лечебния метод и мониториране на резултата са предпоставка за намаляване на зрителната инвалидизация от диабетна ретинопатия.

Диагностицирането на ДМЕ е възможно благодарение на безконтактната стереоофтальмоскопия, флуоресцеиновата ангиография (ФА) и оптичната кохерентна томография (ОСТ). ФА остава „златен стандарт“ за качествен анализ на ДМЕ. През последното десетилетие в клиничната практика навлезе ОСТ, която допълва клиничната диагноза на ДМЕ, извършвайки и количествен анализ. Корелацията на тези две образни техники позволява по-добро проследяване на еволюцията

на заболяването, както и по-прецизна оценка на ефекта от терапията.

Лечението на ДМЕ също претърпя развитие през последните години. Освен лазертерапията, която си остана „ златен стандарт”, се появиха нови възможности за повлияване на ДМЕ: интравитреални противовъзпалителни и анти- VEGF средства, интравитреални ензими, комбинирано лечение, хирургично лечение , генна терапия и други. Някои от тях вече се прилагат в клиничната практика, други са обект на мултицентрови клинични проучвания с цел установяване на възможно най- ефикасната и дълготрайна терапия на ДМЕ. Прогнозите за бъдещите методи на лечение, като например инхибиране на други ангиогенни фактори, регенеративна терапия и локална терапия, са обещаващи.

Въпреки съществения прогрес през последното десетилетие в диагностиката и лечението на ДМЕ, той представлява едно от най-големите предизвикателства в офталмологията. Все още не е постигната целта да се установи най-ефикасното, безопасно и дълготрайно лечение на ДМЕ.

## 2. Цел и задачи

**Целта** на настоящата дисертационна работа е да се установи ефекта от лечението на нетракционния ДМЕ с анти-VEGF медикамент като монотерапия и комбиниран с макулна лазерна фотокоагулация.

За постигането на гореизложената цел са поставени следните **задачи**:

1. Да се приложи комбинирано лечение с анти-VEGF медикамент и МЛФ при три групи пациенти с нетракционен ДМЕ с различна морфология ( по данни от ОСТ)- дифузен, кистоиден и придружен със серозно отлепване на невроепитела.

2. Да се приложи монотерапия с анти-VEGF медикамент на отделна четвърта група пациенти с кистоиден тип нетракционен ДМЕ.

3. Да се установи ефекта от комбинираното лечение с анти- VEGF и МЛФ при пациентите с дифузен тип, с кистоиден тип и с ДМЕ придружен със серозно отлепване на невроепитела, чрез изследване на НКЗО и измерване на ЦФД на ОСТ.

4. Да се установи ефекта от монотерапията с анти-VEGF при пациентите с кистоиден тип ДМЕ чрез изследване на НКЗО и измерване на ЦФД на ОСТ.

5. Да се установи има ли зависимост между морфологията на нетракционния ДМЕ и ефекта от комбинираното лечение с анти-VEGF и МЛФ.

6. Да се сравнят два метода на лечение-комбинирано лечение с анти-VEGF и МЛФ, и монотерапия с анти-VEGF , при нетракционен ДМЕ с еднаква морфология (кистоиден).

7. Да се определят факторите от общото състояние на пациентите, които оказват влияние върху динамиката на НКЗО.

### **3. Материал и методика**

#### **3.1.Обща характеристика на контингента**

Настоящото проучване е проведено в периода януари 2007г. –декември 2013г. в СБАЛОБ „ ЗОРА” София. В проучването са включени общо 96 пациенти ( 120 очи) със ЗД тип II , наличие на НПДР и нетракционен дифузен ( не фокален) ДМЕ със ЦФД над 300 $\mu$ m, на средна възраст 61,8 $\pm$ 9,52 години ( от 43г. до 80г.), от тях 57 мъже (59,4%) и 39 жени (40,6%). Обособени са 2 групи пациенти:

- I група – 90 очи ( 74 пациенти) , 46 мъже и 28 жени, на които бе приложено комбинирано лечение с анти-VEGF медикамент и МЛФ .

Според морфологията на едема по данни от OCT (според класификацията на Т. Otani ,1999г.), в I група се обособиха 3 подгрупи:

IA подгрупа: с дифузен ДМЕ – 30 очи (28 пациенти)

IB подгрупа : с кистоиден ДМЕ- 30 очи (23 пациенти)

IC подгрупа: с ДМЕ със серозно отлепване на невроепитела – 30 очи (23 пациенти)

- II група (контрола на I В подгрупа)- 30 очи ( 22 пациенти), 11 мъже и 11 жени, с кистоиден ДМЕ ( по данни от OCT), на които бе приложена монотерапия с анти-VEGF медикамент .

#### **3.2. Включващи и изключващи критерии**

Включващи критерии за проучването:

1.Пациенти със ЗД тип II ( над 40 г. възраст)

2.Наличие на НПДР и нетракционен дифузен ДМЕ със ЦФД над 300µm

Изключващи критерии за проучването:

- 1.Наличие на ЗД тип I
- 2.Наличие на фокален ДМЕ
- 3.Проведена МЛФ на ДМЕ ( грид- МЛФ или темпорален бараж на макулата ) преди по-малко от 6 месеца преди началото на проучването
4. Наличие на пигментирани лазерни коагулати на разстояние < 500µm от центъра на макулата
- 5.Извършена вътреочна хирургична интервенция ( катарактна екстракция и др.) преди по-малко от 4 месеца преди началото на проучването
- 6.Извършена витректомия
7. Проведено лечение с интравитреални препарати ( анти-VEGF или КС).
- 8.Наличие на макулен едем с друга етиология - с тракционна компонента,псевдофакичен, при увеит, след стволова или клонова венозна оклузия и др.
- 9.Наличие на други очни заболявания- на ретината, глаукома, възпалителни заболявания и др.
- 10.Намалена прозрачност на очните среди, възпрепятстваща получаване на качествен образ на ОСТ и ФА.

### **3.3. Характеристика на факторите от общото състояние на пациентите**

Разпределението на контингента по тези фактори е представено на **таблица 1**.

**Таблица 1.** Фактори от общото състояние на пациентите

Групи	АХ (%)	Средна давност на ЗД (год.)	Инсулино-зависимост (%)	Предшестваща МЛФ (%)	НвА1С (%)
IA	82,1	10.4±5,74	36,7	40	7,12±0,60
IB	95,6	11,73±7,94	43,3	50	7,56±0,89
IC	91,3	11,93±6,72	60	50	7,39±0,74
II	95,5	11,63± 5,93	40	63,3	7,04±0,58

### 3.4. Офталмологичен преглед

Преди лечението на всички пациенти беше извършен пълен офталмологичен преглед: снемане на анамнеза , изследване на НКЗО по таблиците на ETDRS, измерване на ВОН, биомикроскопия, стереоофталмоскопия с +78 D лупа, ФА и OCT.

**Флуоресцеинова ангиография (ФА)** беше направена при максимална мидриаза, по стандартна методика, описана от ETDRS протокола. Използвана бе дигитална фундус- камера Visucam Lite ( Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

Преди извършването на ФА пациентите подписваха информирано съгласие.

**Оптична кохерентна томография ( OCT)** беше направена с time-domain апарат Stratus OCT модел 3000 със софтуерна версия 6.0.2.( Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

Чрез OCT бе направен количествен анализ (дебелина на макулата) и качествен анализ ( морфология на макулата), като бяха използвани съответно скениращите протоколи: „Fast macular Thickness” и „Macular Thickness Map “.

За извършването на статистическия анализ в нашето проучване беше взета под внимание и проследена дебелината в централното фовеино поле с радиус 500 $\mu$ m, или т.н. централна фовейна дебелина ( ЦФД).

За дефиниране морфологичния тип на нетракционния ДМЕ беше използвана класификацията на T. Otani и съавтори (1999г):

- 1) Дуфузен или „гъбовидно ретинно набъбване”
- 2) Кистоиден ДМЕ
- 3) ДМЕ със серозно отлепване на невроепитела

### **3.5. Методика**

Преди лечението всички пациенти подписваха информирано съгласие за приложение на интравитреалния анти-VEGF медикамент Bevacizumab, а пациентите от I група, и за провеждане на лазертерапия.

При пациентите от I група беше приложена комбинирана схема на лечение. Беше инжектиран еднократно 1.25мг/0.1мл. интравитреален Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc., San Francisco, CA, USA) по стандартна методика. След един месец ( 25-30 дни) беше направена грид-МЛФ по модифицирана ETDRS техника. При наличие на предшестваш лазер, лазерната коагулация беше приближена към фовеолата (но не по-близо от 300 $\mu$ m от центъра на макулата). Пациентите бяха проследени на 1-вия, 3-тия и 6-тия месец след комбинираното лечение чрез следните методи на изследване: НКЗО по таблицата на ETDRS, индиректна офталмоскопия, ОСТ с измерване на ЦФД. На 6-тия месец беше направена и ФА.

При пациентите от II група беше приложена монотерапия с интравитреален Bevacizumab по PRN-схема – една, две или три интравитреални приложения, като броя им се определяше от стойностите на НКЗО и ЦФД. Критериите за поставяне на нова инжекция бяха: НКЗО  $\leq$  50 оптодискети (по таблицата на ETDRS) и/или ЦФД  $>$  250  $\mu$ m. Пациентите се проследяваха 6 месеца чрез гореизложените методи на изследване.

### 3.6. Статистически анализ на резултатите

За осъществяването на настоящото проучване бяха използвани следните статистически методи:

- **Тест на Колмогоров-Смирнов** – за изследване разпределенията на променливите.
- **Дисперсионен анализ** – за изследване на зависимости между количествени и категорийни променливи.
- **Линеен корелационен анализ** – за изследване на зависимости между количествени променливи.
- **Хи – квадрат анализ ( $\chi^2$ )** – за изследване на зависимости между категорийни променливи.
- **Т-тест на Стюдънт – Фишер** – за намиране на статистически значима разлика между средните аритметични стойности на две групи.

## 4. Резултати

### 4.1. Резултати при IA подгрупа

#### 4.1.1. Динамика на НКЗО при IA подгрупа

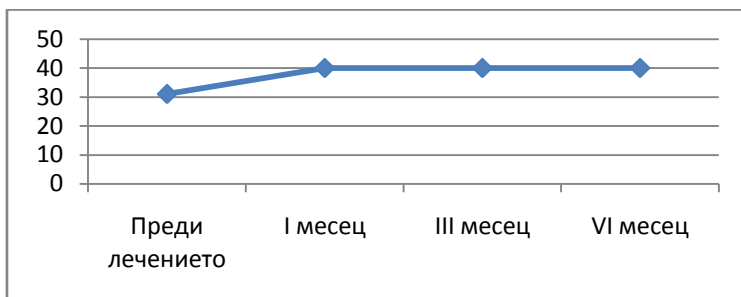
При изследване на НКЗО с ETDRS таблица, при пациентите от IA подгрупа (30 очи с дифузен едем), на шестия месец се установиха следните резултати: повишение  $s \geq 10$  оптотипа при 16 очи (53,3 %), без промяна ( $\pm 9$  оптотипа) при 13 очи (43,4%), намаление  $s \geq 10$  оптотипа при 1 око (3,3%). При 11 очи (39,3%) НКЗО на шестия месец беше  $\geq 50$  оптотипа.

Резултатите са представени на **таблица 2** и **фигура 1**.

**Таблица 2.** Динамика на НКЗО при IA подгрупа

НКЗО по ETDRS	Преди лечението	I месец	III месец	VI месец
Брой оптотипи	31,5 $\pm$ 10,8	40,7 $\pm$ 11,3	40,9 $\pm$ 11,4	40,8 $\pm$ 11,9
logMAR	0,47 $\pm$ 0,22	0,28 $\pm$ 0,22	0,28 $\pm$ 0,23	0,28 $\pm$ 0,24
Повишение $s \geq 10$ оптотипа		17 очи (56,7%)	18 очи (60%)	16 очи (53,3%)
Повишение $s$ 5-9 оптотипа		6 очи (20%)	5 очи (16,7%)	6 очи (20%)
$\pm 4$ оптотипа		6 очи (20%)	6 очи (20%)	7 очи (23,3%)
Намаление $s$ 5-9 оптотипа		0 очи	0 очи	0 очи
Намаление $s \geq 10$ оптотипа		1 око (3,3%)	1 око (3,3%)	1 око (3,3%)

**Фигура 1.** Динамика на НКЗО (бр.опт.) при IA подгрупа



#### 4.1.2. Динамика на ЦФД при IA подгрупа

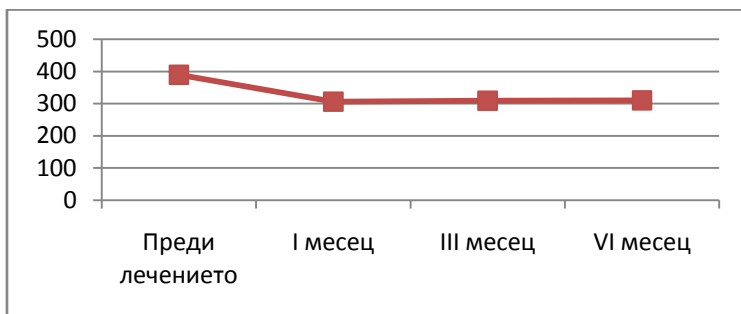
При изследване на ЦФД с ОСТ при пациентите от IA подгрупа, на шестия месец се установиха следните резултати: намаление с 5 - 50 $\mu$ m при 5 очи, намаление с 50-100 $\mu$ m при 8 очи, намаление с 100-150 $\mu$ m при 7 очи, намаление с над 150 $\mu$ m при 4 очи, без промяна ( $\pm$  5 $\mu$ m) при 3 очи, увеличение с 5 - 50 $\mu$ m при 3 очи. При 8 очи (26,7%) се достигна ЦФД < 250 $\mu$ m.

Динамиката на ЦФД е представена на **таблица 3** и **фигура 2**.

**Таблица 3.** Динамика на ЦФД ( $\mu$ m) при IA подгрупа

	Преди лечението	I месец	III месец	VI месец
ЦФД	389,03 $\pm$ 49,1	306,57 $\pm$ 50,4	309,03 $\pm$ 62,5	310,5 $\pm$ 72,5

**Фигура 2.** Динамика на ЦФД (  $\mu\text{m}$ ) при IA подгрупа



#### **4.1.3. Статистическа значимост на динамиката на НКЗО и ЦФД при IA подгрупа**

При извършения еднофакторен дисперсионен анализ се установи, че повишението на средната НКЗО от  $31,5 \pm 10,8$  опто типа ( $0,47 \pm 0,22 \log\text{MAR}$ ) преди лечението на  $40,8 \pm 11,9$  опто типа ( $0,28 \pm 0,24 \log\text{MAR}$ ) на шестия месец, е статистически значимо ( $P = 0,002$ ). Статистически значимо е и намалението на ЦФД от  $389,03 \pm 49,1 \mu\text{m}$  преди лечението на  $310,5 \pm 72,5 \mu\text{m}$  на шестия месец ( $P < 0,0001$ ).

#### **4.1.4. Корелация между динамиката на НКЗО (брой опт.) и факторите от общото състояние на пациентите от IA подгрупа**

При извършения линеен корелационен анализ не се установи статистически значима зависимост между динамиката на НКЗО и фактора “давност на ЗД” ( $R = 0,126$ ;  $P = 0,508$ ), но се установи право-пропорционална зависимост между динамиката на НКЗО и фактора “стойност на HbA1C” ( $R = 0,361$ ;  $P = 0,05$ ).

Еднофакторният дисперсионен анализ не установи статистически значима зависимост между динамиката на НКЗО и факторите „АХ”(P = 0,516), „инсулинозависимост”( P = 0,910) и „ предшестваща МЛФ”( P = 0,564).

## 4.2. Резултати при ІВ подгрупа

### 4.2.1. Динамика на НКЗО при ІВ подгрупа

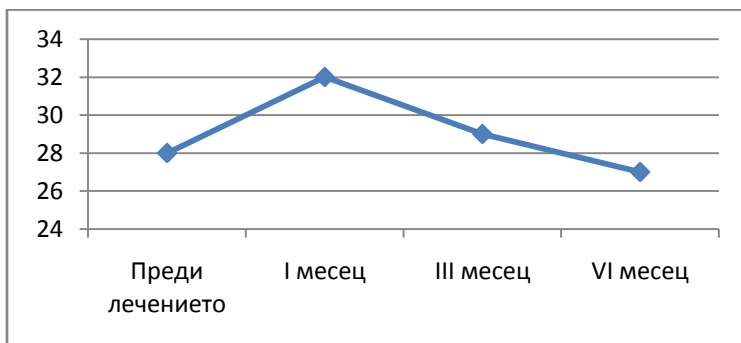
При изследване на НКЗО с ETDRS таблица, при пациентите от ІВ подгрупа (30 очи с кистоиден едем), на шестия месец се установиха следните резултати: повишение с  $\geq 10$  оптотипа при 3 очи (10%), без промяна ( $\pm 9$  оптотипа) при 22 очи (73,3%), намаление с  $\geq 10$  оптотипа при 5 очи (16,7%). Не се постигна НКЗО  $\geq 50$  оптотипа.

Резултатите са представени на **таблица 4** и **фигура 3**.

**Таблица 4.** Динамика на НКЗО при ІВ подгрупа

НКЗО по ETDRS	Преди лечението	I месец	III месец	VI месец
Брой оптотипи	28,37 $\pm$ 12,74	32,83 $\pm$ 13,5	29,17 $\pm$ 11,61	27,4 $\pm$ 11,41
logMAR	0,53 $\pm$ 0,25	0,44 $\pm$ 0,27	0,51 $\pm$ 0,23	0,55 $\pm$ 0,22
Повишение с $\geq 10$ опт.		3 очи (10%)	4 очи (13,3%)	3 очи (10%)
Повишение с 5-9 опт.		9 очи (30%)	5 очи (16,7%)	4 очи (13,3%)
$\pm 4$ опт.		18 очи (60%)	13 очи (43,3%)	12 очи (40%)
Намаление с 5-9 опт.		0 очи	5 очи (16,7%)	6 очи (20%)
Намаление с $\geq 10$ опт.		0 очи	3 очи (10%)	5 очи (16,7%)

**Фигура 3.** Динамика на НКЗО (бр.опт.) при ІВ подгрупа



#### 4.2.2. Динамика на ЦФД при ІВ подгрупа

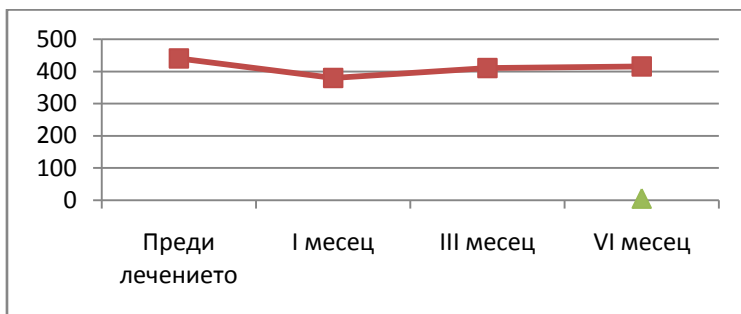
При изследване на ЦФД с ОСТ при пациентите от ІВ подгрупа, на шестия месец се установиха следните резултати: намаление с 5 - 50 $\mu$ m при 4 очи, намаление с 50-100 $\mu$ m при 3 очи, намаление с 100-150 $\mu$ m при 3 очи, намаление с над 150 $\mu$ m при 4 очи, без промяна ( $\pm$  5 $\mu$ m) при 3 очи, увеличение с 5 - 50 $\mu$ m при 10 очи, увеличение с 100-150 $\mu$ m при 2 очи, увеличение с над 150 $\mu$ m при 1 око. При 2 очи (6,7%) се достигна ЦФД < 250 $\mu$ m.

Динамиката на ЦФД е представена на **таблица 5** и **фигура 4**.

**Таблица 5.** Динамика на ЦФД ( $\mu$ m) при ІВ подгрупа

	Преди лечението	I месец	III месец	VI месец
ЦФД	440,3 $\pm$ 104,8	379,1 $\pm$ 85,1	410,3 $\pm$ 82,9	415,8 $\pm$ 95,6

**Фигура 4.** Динамика на ЦФД (  $\mu\text{m}$ ) при IA подгрупа



#### **4.2.3. Статистическа значимост на динамиката на НКЗО и ЦФД при IV подгрупа**

При извършения еднофакторен дисперсионен анализ се установи, че намалението на средната НКЗО от  $28,37 \pm 12,74$  опто типа (  $0,53 \pm 0,25 \log\text{MAR}$ ) преди лечението на  $27,4 \pm 11,41$  опто типа (  $0,55 \pm 0,22 \log\text{MAR}$ ) на шестия месец, не е статистически значимо ( $P = 0,349$ ). Не е статистически значимо и намалението на ЦФД от  $440,3 \pm 104,8 \mu\text{m}$  преди лечението на  $415,8 \pm 95,6 \mu\text{m}$  на шестия месец ( $P = 0,09$ ).

#### **4.2.4. Корелация между динамиката на НКЗО (брой опт.) и факторите от общото състояние на пациентите от IV подгрупа**

При извършения линеен корелационен анализ не се установи статистически значима зависимост между динамиката на НКЗО и фактора “давност на ЗД” ( $R = 0,344$ ;  $P = 0,063$ ), но се установи право-пропорционална зависимост между динамиката на НКЗО и фактора “стойност на HbA1C” ( $R = 0,416$ ;  $P = 0,022$ ).

Еднофакторният дисперсионен анализ установи статистически значима зависимост между динамиката на НКЗО и фактора “предшестваща МЛФ” (  $P = 0.035$ ), но не и такава между динамиката на НКЗО и факторите „АХ”(  $P = 0,059$ ) и „инсулинозависимост”(  $P = 0,159$ ).

### 4.3. Резултати при ІС подгрупа

#### 4.3.1. Динамика на НКЗО при ІС подгрупа

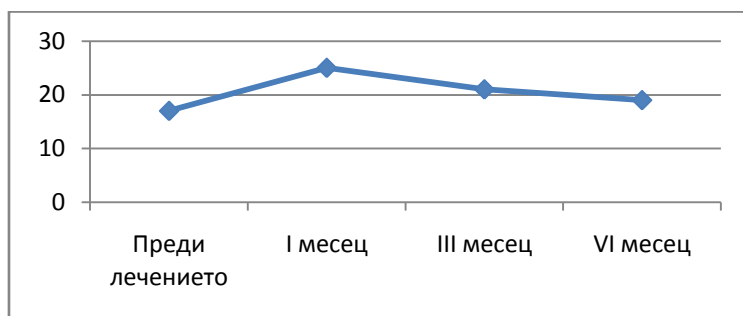
При изследване на НКЗО с ETRDS таблица, при пациентите от ІС подгрупа ( 30 очи с едем със серозно отлепване на невроепитела), на шестия месец се установиха следните резултати: повишение с  $\geq 10$  оптотипа при 5 очи (16,7%), без промяна ( $\pm 9$  оптотипа) при 23 очи (76,7%), намаление с  $\geq 10$  оптотипа при 2 очи (6.6%). Не се постигна  $30 \geq 50$  оптотипа.

Резултатите са представени на **таблица 6** и **фигура 5**.

**Таблица 6.** Динамика на НКЗО при ІС подгрупа

НКЗО по ETRDS	Преди леч.	I месец	III месец	VI месец
Брой оптотипи	16,7 $\pm$ 10,68	25,5 $\pm$ 15,1	21,8 $\pm$ 14,9	19,1 $\pm$ 12,9
logMAR	0,76 $\pm$ 0,21	0,59 $\pm$ 0,30	0,66 $\pm$ 0,30	0,72 $\pm$ 0,25
Повишение с $\geq 10$ опт.		13 очи (43,4%)	7 очи (23,3%)	5 очи (16,7%)
Повишение с 5-9 опт.		6 очи (20%)	6 очи (20%)	5 очи (16,7%)
$\pm 4$ опт.		9 очи (30%)	14 очи (46,7%)	15 очи (50%)
Намаление с 5-9 опт		1 око (3,3%)	3 очи (10%)	3 очи (10%)
Намаление с $\geq 10$ опт.		1 око (3,3%)	0 очи	2 очи (6,6%)

**Фигура 5.** Динамика на НКЗО (бр.опт.) при ІВ подгрупа



#### **4.3.2. Динамика на ЦФД при ІС подгрупа**

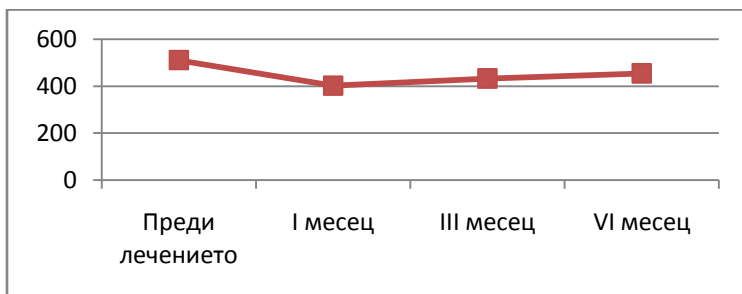
При изследване на ЦФД с ОСТ при пациентите от ІС подгрупа, на шестия месец се установиха следните резултати: намаление с 5 - 50 $\mu$ m при 4 очи, намаление с 50-100 $\mu$ m при 6 очи, намаление с 100-150 $\mu$ m при 4 очи, намаление с над 150 $\mu$ m при 5 очи, без промяна ( $\pm$  5 $\mu$ m) при 2 очи, увеличение с 5 - 50 $\mu$ m при 5 очи, увеличение с 50-100 $\mu$ m при 2 очи, увеличение с 100-150 $\mu$ m при 1 око, увеличение с над 150 $\mu$ m при 1 око. При 3 очи (10%) се достигна ЦФД < 250 $\mu$ m.

Динамиката на ЦФД е представена на **таблица 7** и **фигура 6**.

**Таблица 7.** Динамика на ЦФД ( $\mu$ m) при ІС подгрупа

	Преди лечението	I месец	III месец	VI месец
ЦФД	510,5 $\pm$ 75,5	402 $\pm$ 120,4	432 $\pm$ 127,3	454,2 $\pm$ 122,1

**Фигура 6.** Динамика на ЦФД (  $\mu\text{m}$ ) при IC подгрупа



#### **4.3.3. Статистическа значимост на динамиката на НКЗО и ЦФД при IC подгрупа**

При извършения еднофакторен дисперсионен анализ се установи, че повишението на средната НКЗО от  $16,7 \pm 10,68$  опто типа (  $0,76 \pm 0,21$  logMAR) преди лечението на  $19,1 \pm 12,9$  опто типа (  $0,72 \pm 0,25$  logMAR) на шестия месец, не е статистически значимо ( $P = 0,081$ ). Статистически значимо е обаче намалението на ЦФД от  $510,5 \pm 75,5 \mu\text{m}$  преди лечението на  $454,2 \pm 122,1 \mu\text{m}$  на шестия месец ( $P = 0,003$ ).

#### **4.3.4. Корелация между динамиката на НКЗО (брой опт.) и факторите от общото състояние на пациентите от IC подгрупа**

При извършения линеен корелационен анализ не се установи статистически значима зависимост между динамиката на НКЗО и фактора “давност на ЗД” ( $R = -0,026$ ;  $P = 0,89$ ), но се установи такава право-пропорционална зависимост между динамиката на НКЗО и фактора “стойност на HbA1C” ( $R = 0,454$ ;  $P = 0,012$ ).

Еднофакторният дисперсионен анализ не установи статистически значима зависимост между динамиката на НКЗО и факторите „АХ”(P = 0,301), „предшестваща МЛФ”( P = 0.804) и „инсулинозависимост”( P = 0,623).

#### **4.4. Резултати при II група**

##### **4.4.1. Брой направени приложения интравитреален Bevacizumab**

При пациентите от II група ( 30 очи с кистоиден едем на монотерапия с интравитреален Bevacizumab ) се целеше достигане на НКЗО  $\geq 50$  оптотипа и/или ЦФД  $< 250\mu\text{m}$ .

При 12 очи ( 40%) се наложи 2-ра апликация : на 1-вия месец при 9 очи, на 3-тия месец при 3 очи. На 6-тия месец при 8 от очите се достигнаха посочените по-горе един или и двата критерия, а при 4 очи не се достигнаха.

При 13 очи (43,3%) се направи и 3-та апликация на 3-тия месец. На 6-тия месец 7 от очите достигнаха посочените критерии, а 6 очи- не.

При 5 очи (16,7%) се направи само една апликация по различни съображения.

##### **4.4.2. Динамика на НКЗО при II група**

При изследване на НКЗО с ETDRS таблица, при пациентите от II група , на шестия месец при 8 очи (26,7%) се достигна НКЗО  $\geq 50$  оптотипа.

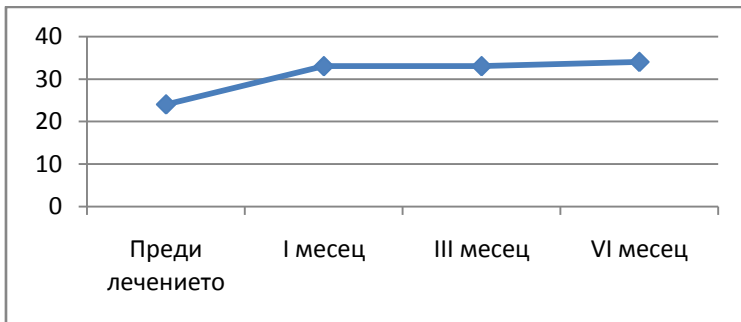
Крайният анализ на НКЗО показва, че при 17 очи ( 56,7%) тя остава стабилна (  $\pm 9$  оптотипа ) , при 13 очи (43,3%) се повишава с  $\geq 10$  оптотипа. Не се наблюдава влошаване на НКЗО с  $\geq 10$  оптотипа.

Резултатите са представени на **таблица 8** и **фигура 7**.

**Таблица 8.** Динамика на НКЗО при II група

НКЗО по ETDRS	Преди лечението	I месец	III месец	VI месец
Брой опт.	24,3±13,1	33,4±14	33,6±15,9	34,6±15,5
logMAR	0,61±0,26	0,43±0,28	0,42±0,32	0,41±0,31
Повишение с ≥10 опт.		8 очи (26,7%)	11 очи (36,7%)	13 очи (43,3%)
Повишение с 5-9 опт.		13 очи (43,3%)	11 очи (36,7%)	8 очи (26,7%)
± 4 опт.		9 очи (30%)	7 очи (23,3%)	8 очи (26,7%)
Намаление с 5-9 опт.		0 очи	0 очи	1 око (3,3%)
Намаление с ≥10 опт.		0 очи	1 око (3,3%)	0 очи

**Фигура 7.** Динамика на НКЗО ( брой опт.) при II група



#### 4.4.3. Динамика на ЦФД при II група

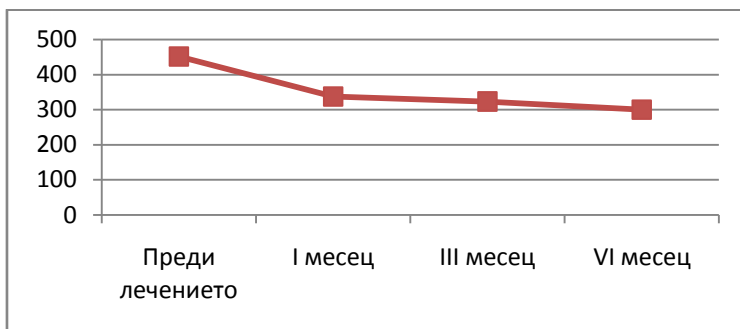
При изследване на ЦФД с ОСТ при пациентите от II група, на шестия месец се установиха следните резултати: намаление с 5 - 50µm при 4 очи, намаление с 50-100µm при 4 очи, намаление с 100-150µm при 5 очи, намаление с над 150µm при 14 очи, увеличение с 5 - 50µm при 2 очи, увеличение с над 150µm при 1 око. При 13 очи (43,3%) се достигна ЦФД < 250µm.

Динамиката на ЦФД е представена на **таблица 9** и **фигура 8**.

**Таблица 9.** Динамика на ЦФД (µm) при II група

	Преди лечението	I месец	III месец	VI месец
ЦФД	451,7±91,1	337,8±78,6	323,9±94,5	300,03±102,5

**Фигура 8.** Динамика на ЦФД при II група



#### **4.4.4. Статистическа значимост на динамиката на НКЗО и ЦФД при II група**

При извършения еднофакторен дисперсионен анализ се установи, че повишението на средната НКЗО от  $24,3 \pm 13,1$  опто типа ( $0,61 \pm 0,26$  logMAR) преди лечението на  $34,6 \pm 15,5$  опто типа ( $0,41 \pm 0,31$  logMAR) на шестия месец, е статистически значимо ( $P = 0,027$ ). Установи се и статистически значимо намаление на ЦФД от  $451,7 \pm 91,1$   $\mu\text{m}$  преди лечението на  $300,03 \pm 102,5$   $\mu\text{m}$  на шестия месец ( $P < 0,0001$ ).

#### **4.4.5. Корелация между динамиката на НКЗО (брой опт.) и факторите от общото състояние на пациентите от II група**

При извършения линеен корелационен анализ не се установи статистически значима зависимост между динамиката на НКЗО и факторите “давност на ЗД” ( $R = 0,112$ ;  $P = 0,556$ ) и “стойност на HbA1C” ( $R = 0,264$ ;  $P = 0,158$ ).

Еднофакторният дисперсионен анализ не установи статистически значима зависимост между динамиката на НКЗО и факторите „АХ” ( $P = 0,776$ ), „предшестваща МЛФ” ( $P = 0,207$ ) и „инсулинозависимост” ( $P = 0,575$ ).

#### **4.5. Сравнение на резултатите от проследяването при IA ( дифузен ДМЕ), IB (кистоиден ДМЕ) и IC ( ДМЕ със серозно отлепване на невроепитела) подгрупи , които са на комбинирано лечение- анти-VEGF+ МЛФ**

#### 4.5.1. Сравнение на факторите от общото състояние на пациентите от IA, IB и IC подгрупи

При проведения еднофакторен дисперсионен анализ не се установи статистически значима разлика между IA, IB и IC подгрупи по пол (  $P = 0,954$ ), възраст (  $P = 0,716$ ), давност на ЗД (  $P = 0,644$ ), брой очи с наличие на АХ (  $P = 0,414$ ), стойност на HbA1C (  $P = 0,076$ ), брой очи с инсулинозависимост (  $P = 0,072$ ) и брой очи с предшестваща МЛФ (  $P = 0,440$ ). Резултатите от сравнителния анализ са представени на **таблица 10**.

**Таблица 10.** Сравнение на факторите от общото състояние на пациентите от IA, IB и IC подгрупи

Фактори	IA подгрупа	IB подгрупа	IC подгрупа	Стойност на P
Пол	Мъже-19 Жени-11	Мъже-18 Жени-12	Мъже-19 Жени-11	0,954
Възраст ( години)	60,9±7,9	62,9±11,9	61,6±8,4	0,716
Давност на ЗД(години)	10,4±5,7	11,7±7,9	11,9±6,7	0,644
АХ (брой очи)	25( 83,3%)	28 (93,3%)	27 ( 90%)	0,414
HbA1C (%)	7,12±0,60	7,56±0,89	7,39±0,74	0,076
Инсулинозависимост ( брой очи)	11 (36,7%)	13 (43,3%)	18 (60%)	0,072
Предшестваща МЛФ ( брой очи)	12 ( 40%)	15 (50%)	15 ( 50%)	0,440

#### 4.5.2. Сравнение на динамиката на НКЗО и ЦФД при IA, IB и IC подгрупи

На първия месец след лечението се наблюдава повишение на НКЗО и при трите групи. На третия месец повишението на НКЗО се задържа при очите с дифузен едем, а при останалите две групи НКЗО намалява. След 6-месечно проследяване се установяват различни резултати при трите групи. При очите с дифузен едем ( IA подгрупа) се наблюдава повишение на НКЗО (+ 9 оптотипа) ( P = 0,002), намаление на ЦФД с 80 $\mu$ m ( P < 0,0001). При пациентите с кистоиден едем ( IB подгрупа) НКЗО остава без промяна ( -1 оптотип) ( P = 0,349), а ЦФД намалява с 25 $\mu$ m ( P = 0.09). При очите с едем със серозно отлепване на невроепитела ( IC подгрупа) НКЗО също не се променя ( +2 оптотипа) ( P = 0,081), а ЦФД намалява с 56 $\mu$ m ( P = 0,003).

На 6-тия месец се установява, че процента на очите подобрили НКЗО с  $\geq 10$  оптотипа е 53,3%, 10% и 16,7%, съответно при IA, IB и IC подгрупи. Процента на очите без промяна (  $\pm 9$  оптотипа) е съответно 43,4%, 73,3% и 76,7%, а този на очите с намаление на НКЗО с  $\geq 10$  оптотипа е 3,3%, 16,7% и 6,6%.

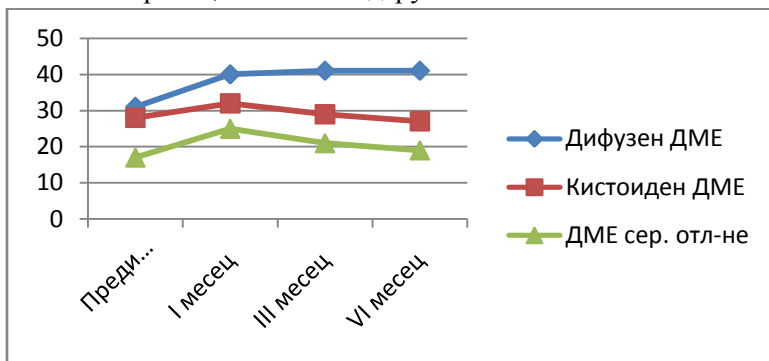
Крайната редукция на ЦФД е с 20%, 5,7% и 11% съответно при IA, IB и IC подгрупи.

Сравнителните резултати са представени на **таблица 11** и **фигури 9 , 10 и 11**.

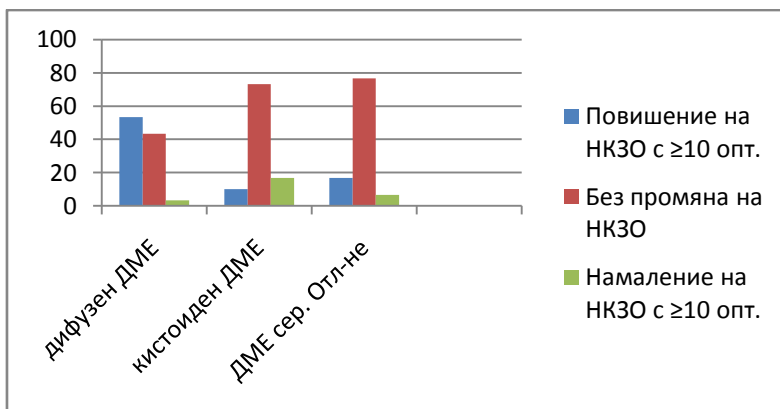
**Таблица 11.** Сравнение на динамиката на НКЗО и ЦФД при IA, IB и IC подгрупи

	IA подгрупа	IB подгрупа	IC подгрупа	Стойност на Р между групите
<b>Преди лечението</b>				
НКЗО(бр. опт.)	31,5±10,8	28,37±12,74	16,7±10,68	<0,0001
НКЗО (logMAR)	0,47±0,22	0,53±0,25	0,76±0,21	
ЦФД(μm)	389,03±49,1	440,3±104,8	510,5±75,5	< 0,0001
<b>I месец</b>				
НКЗО (бр. опт.)	40,7±11,3	32,83±13,5	25,5±15,1	<0,0001
НКЗО (logMAR)	0,28±0,22	0,44±0,27	0,59±0,30	
ЦФД(μm)	306,57±50,4	379,1±85,1	402±120,4	<0,0001
<b>III месец</b>				
НКЗО (бр. опт.)	40,9±11,4	29,17±11,61	21,8±14,9	<0,0001
НКЗО (logMAR)	0,28±0,23	0,51±0,23	0,66±0,30	
ЦФД(μm)	309,03±62,5	410,3±82,9	432±127,3	< 0,0001
<b>VI месец</b>				
НКЗО (бр. опт.)	40,8±11,9	27,4±11,41	19,1±12,9	< 0,0001
НКЗО (logMAR)	0,28±0,24	0,55±0,22	0,72±0,25	
ЦФД(μm)	310,5±72,5	415,8±95,6	454,2±122,1	< 0,0001
<b>Средна промяна ( 0 - VI месец)</b>				
НКЗО ( бр. опт.)	+9,36±9,7	-0,97±8,2	+2,36±9,3	<0,0001
НКЗО (logMAR)	-0,18±0,19	+0,02±0,16	-0,04±0,18	
ЦФД (μm)	-78,5±63,7	-24,5±104,6	-56,3±119,15	0,109

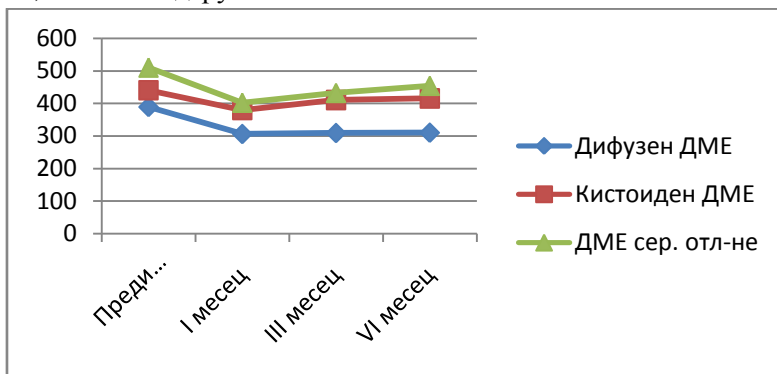
**Фигура 9.** Сравнение на динамиката на НКЗО в брой оптопти при IA, IB и IC подгрупи



**Фигура 10.** Процентно разпределение на промяната на НКЗО при IA, IB и IC подгрупи



**Фигура 11.** Сравнение на динамиката на ЦФД (  $\mu\text{m}$ ) при IA, IB и IC подгрупи



#### 4.5.3. Сравнение на статистическата значимост на динамиката на НКЗО и ЦФД при IA, IB и IC подгрупи

Установи се статистически значима разлика по отношение на НКЗО ( $P < 0,0001$ ) и ЦФД ( $P < 0,0001$ ) между IA, IB и IC подгрупи, както преди лечението така и през всички етапи на проследяване ( **таблица 11**).

При сравнение на средната промяна на НКЗО и ЦФД между трите групи за 6-месечния период на проследяване, се установи статистически значима разлика по отношение на НКЗО ( $P < 0,0001$ ), но не и по отношение на ЦФД ( $P = 0,109$ ) ( **таблица 11**).

Сравнявайки средната промяна на НКЗО, се установи статистически значима разлика между IA и IB подгрупи ( $P < 0,0001$ ), както и между IA и IC подгрупи ( $P = 0,004$ ), но не и между IB и IC подгрупи ( $P = 0,159$ ). По отношение на средната промяна на ЦФД, статистически значима е разликата само между IA и IB подгрупи ( $P = 0,037$ ).

#### 4.6. Сравнение на резултатите от проследяването при ІВ подгрупа (кистоиден ДМЕ на комбинирано лечение-анти-VEGF+МЛФ) и ІІ група (кистоиден ДМЕ на монотерапия с анти-VEGF)

##### 4.6.1. Сравнение на факторите от общото състояние на пациентите от ІВ подгрупа и ІІ група

При проведения еднофакторен дисперсионен анализ не се установи статистически значима разлика между ІВ подгрупа и ІІ група по пол ( $P = 0,602$ ), възраст ( $P = 0,706$ ), давност на ЗД ( $P = 0,956$ ), брой очи с наличие на АХ ( $P = 0,500$ ), брой очи с инсулинозависимост ( $P = 0,793$ ) и брой очи с предшестваща МЛФ ( $P = 0,297$ ). Статистически значима беше разликата само по стойността на HbA1C ( $P = 0,015$ ). Резултатите от сравнителния анализ са представени на **таблица 12**.

**Таблица 12.** Сравнение на факторите от общото състояние на пациентите от ІВ подгрупа и ІІ група

Фактори	ІВ подгрупа	ІІ група	Стойност на P
Пол	Мъже - 18 Жени - 12	Мъже - 16 Жени - 14	0,602
Възраст (години)	62,9±11,92	61,9±8,1	0,706
Давност на ЗД (год.)	11,73±7,9	11,63±5,9	0,956
АХ (брой очи)	28 (93,3%)	29 (96,7%)	0,500
HbA1C (%)	7,56±0,89	7,05±0,69	0,015
Инсулинозависимост (брой очи)	13 (43,3%)	12( 40%)	0,793
Предшестваща МЛФ (брой очи)	15 (50%)	19( 63,3%)	0,297

#### **4.6.2. Сравнение на динамиката на НКЗО и ЦФД при IV подгрупа и II група**

На първия месец след лечението се наблюдава повишение на НКЗО и при двете групи. На третия месец при очите на комбинирано лечение НКЗО намалява, а при групата на монотерапия с интравитреален Bevacizumab тя се повишава. След 6-месечно проследяване се установяват различни резултати при двете групи. При пациентите с кистоиден едем на комбинирано лечение ( IV подгрупа) НКЗО остава без промяна ( -1 оптотип) ( $P = 0,349$ ), а ЦФД намалява с  $25\mu\text{m}$  ( $P = 0,09$ ). При очите с кистоиден едем на монотерапия с интравитреален Bevacizumab ( II група) НКЗО се повишава с 10 оптотипа ( $P = 0,027$ ), а ЦФД намалява със  $151\mu\text{m}$  ( $P < 0,0001$ ).

На 6-тия месец се установява, че процента на очите подобрили НКЗО с  $\geq 10$  оптотипа, е 10% и 43,3%, съответно при IV подгрупа и II група. Процента на очите без промяна ( $\pm 9$  оптотипа) е съответно 73,3% и 56,7%, а този на очите с намаление на НКЗО с  $\geq 10$  оптотипа е 16,7% и 0%.

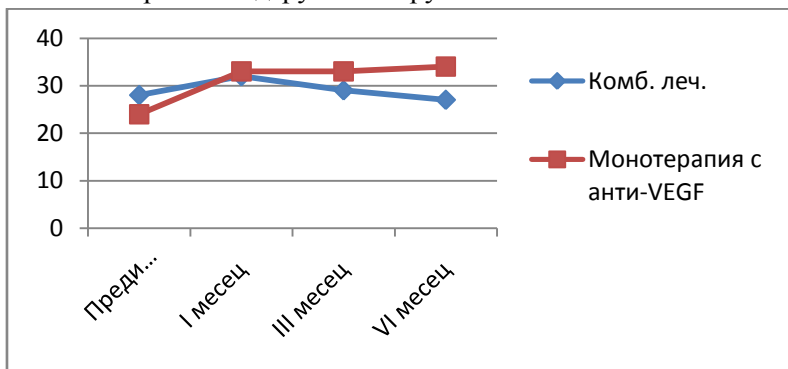
Крайната редукция на ЦФД е с 5,7% при IV подгрупа и с 33,3% при II група.

Сравнителните резултати са представени на **таблица 13** и **фигури 12,13** и **14**.

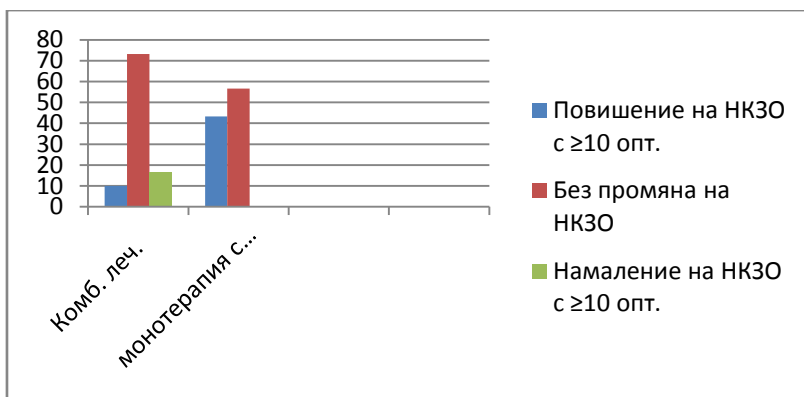
**Таблица 13.** Сравнение на динамиката на НКЗО и ЦФД при IV подгрупа и II група

	IV подгрупа	II група	Стойност на Р между групите
<b>Преди лечението</b>			
НКЗО(Брой опт.)	28,37±12,74	24,3±13,1	0,232
НКЗО (logMAR)	0,53±0,25	0,61±0,26	
ЦФД(µm)	440,3±104,8	451,7±91,1	0,653
<b>I месец</b>			
НКЗО(Брой опт.)	32,83±13,5	33,4±14	0,874
НКЗО (logMAR)	0,44±0,27	0,43±0,28	
ЦФД(µm)	379,1±85,1	337,8±78,6	0,055
<b>III месец</b>			
НКЗО(Брой опт.)	29,17±11,61	33,6±15,9	0,223
НКЗО (logMAR)	0,51±0,23	0,42±0,32	
ЦФД(µm)	410,3±82,9	323,9±94,5	< 0,0001
<b>VI месец</b>			
НКЗО(Брой опт.)	27,4±11,41	34,6±15,5	0,047
НКЗО (logMAR)	0,55±0,22	0,41±0,31	
ЦФД(µm)	415,8±95,6	300,03±102,5	< 0,0001
<b>Средна промяна ( 0 - VI месец)</b>			
НКЗО (брой опт.)	-0,97±8,2	+10,23±9,62	< 0,0001
НКЗО (logMAR)	+0,02±0,16	-0,20±0,19	
ЦФД (µm)	-24,5±104,6	-151,7±139,1	< 0,0001

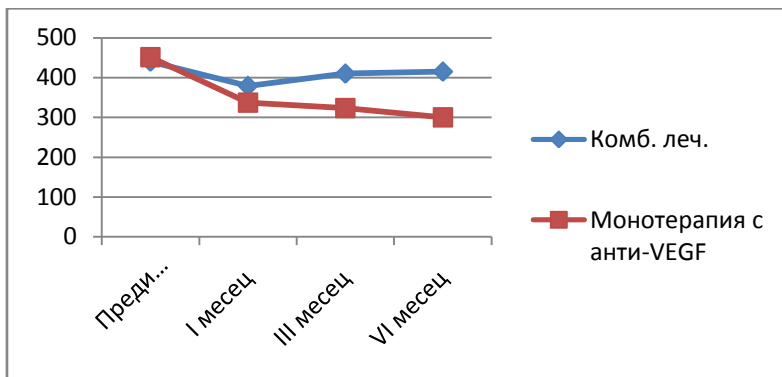
**Фигура 12.** Сравнение на динамиката на НКЗО в брой опототи при IV подгрупа и II група



**Фигура 13.** Процентно разпределение на промяната на НКЗО при IV подгрупа и II група



**Фигура 14.** Сравнение на динамиката на ЦФД (  $\mu\text{m}$ ) при IB подгрупа и II група



#### 4.6.3. Сравнение на статистическата значимост на динамиката на НКЗО и ЦФД при IB подгрупа и II група

При извършения Т- тест на Стюдънт-Фишер не се установи статистически значима разлика по отношение на НКЗО (  $P = 0,232$ ) и ЦФД (  $P = 0,653$ ) преди лечението между IB подгрупа и II група, както и на 1-вия месец след лечението – НКЗО (  $P = 0,874$ ), ЦФД (  $P = 0,055$ ). Статистически значима беше разликата по отношение на ЦФД на 3-тия месец (  $P < 0,0001$ ), както и по отношение на НКЗО (  $P = 0,047$ ) и ЦФД (  $P < 0,0001$ ) на 6-тия месец (таблица 13).

При сравнение на средната промяна на НКЗО и ЦФД между двете групи за 6-месечния период на проследяване, се установи статистически значима разлика по отношение и на двата показателя (  $P < 0,0001$ ) (таблица 13).

#### 4.7. Корелация между динамиката на НКЗО и факторите от общото състояние на пациентите

При извършения линеен корелационен анализ не се установи статистически значима зависимост между динамиката на НКЗО и фактора „давност на ЗД”, но се установи такава право-пропорционална зависимост между динамиката на НКЗО и фактора “стойност на HbA1C” при IA, IB и IC подгрупи ( **таблица 14** ) .

Еднофакторният дисперсионен анализ не установи статистически значима зависимост между динамиката на НКЗО и факторите „АХ” и „ инсулинозависимост”. Статистически значима е зависимостта между динамиката на НКЗО и фактора “предшестваща МЛФ” само при IB подгрупа (**таблица 15**).

**Таблица 14.** Корелация между динамиката на ЗО и факторите „давност на ЗД” и „ стойност на HbA1C”

Фактори	IA подгрупа	IB подгрупа	IC подгрупа	II група
Давност на ЗД	R = 0,126 P = 0,508	R = 0,344 P = 0,063	R = -0,026 P = 0,890	R = 0,112 P = 0,556
Стойност на HbA1C (%)	R = <b>0.361</b> P = <b>0,05</b>	R = <b>0.416</b> P = <b>0,022</b>	R = <b>0,454</b> P = <b>0,012</b>	R = 0,264 P = 0,158

**Таблица 15.** Корелация между динамиката на НКЗО и „АХ”, “предшестваща МЛФ” и „ инсулинозависимост”

Фактори	IA подгрупа	IB подгрупа	IC подгрупа	II група
АХ	P = 0,516	P = 0,059	P = 0,301	P = 0,776
Предшестваща МЛФ	P = 0,564	P = <b>0,035</b>	P = 0,804	P = 0,207
Инсулинозависимост	P = 0,910	P = 0,159	P = 0,623	P = 0,575

## 5. Обсъждане

Настоящото проучване, обхващащо 120 очи, разработва темата върху лечението на нетракционния ДМЕ с анти-VEGF медикамент. То , от една страна изследва зависимостта между ОСТ-морфологията на ДМЕ и ефекта от комбинираното лечение с анти-VEGF и МЛФ, от друга страна сравнява резултатите от два метода ( монотерапия с анти-VEGF и комбинирано лечение с анти-VEGF и МЛФ), приложени на ДМЕ с еднаква морфология. Освен това разглежда влиянието на факторите от общото състояние на пациентите върху динамиката на НКЗО, което способства за оценката на рисковите фактори за прогресия на ДМЕ.

### 5.1. Защо комбинирано лечение – анти-VEGF и МЛФ?

ДМЕ е хронично заболяване с мултифакторна патогенеза и различни клинични манифестации съпътстващи целия ход на заболяването. Логично е приложението на един терапевтичен подход да не е достатъчно за повлияването му. Комбинирането на няколко метода на лечение би могло да подобри ефективността му. Известно е, че лазертерапията намалява консумацията на кислород и въздейства комплексно върху ретинния пигментен епител, докато анти-VEGF медикаментите блокират въздействието на растежния фактор върху ретинните съдове.

Дискутабилен е въпросът за времето на прилагане на МЛФ след инжектирането на анти- VEGF медикамент. Повечето автори прилагат МЛФ между една и четири

седмици след интравитреалната апликация на анти-VEGF. Рандомизирано клинично проучване на DRCRN ( Diabetic Retinopathy Clinical Research Network ) след 3-годишно проследяване установява по-добри резултати при комбинираното лечение на анти-VEGF с отсрочена (над 24 седмици) фокална/грид-МЛФ ( 56% подобряват ЗО над 10 букви), в сравнение със същия анти-VEGF последван от бърза фокална/грид-МЛФ ( 42% подобряват ЗО над 10 букви).

## **5.2. Резултати от сравнение на комбинирано лечение с анти- VEGF и МЛФ при пациентите с дифузен едем, с кистоиден едем и с едем със серозно отлепване на невроепитела**

Много проучвания в литературата демонстрират ефекта от комбинираното приложение на анти-VEGF медикамент и МЛФ за лечение на клинично значим ДМЕ, но без да е определена ОСТ-морфологията му. Повечето от тях установяват добър анатомичен и функционален резултат от комбинираното лечение. Оскъдни са данните, обаче, по въпроса, дали този метод на лечение повлиява еднакво различните морфологични типове ДМЕ. В направения преглед на достъпната литература не се откри публикация относно зависимостта между морфологията на нетракционния дифузен ДМЕ по данни от ОСТ и ефекта върху ЗО от комбинираното лечение с анти-VEGF медикамент и МЛФ. Единствено S. Lee и съавтори изследват повлияването на ЦФД от комбинираното лечение с интравитреален Bevacizumab и МЛФ , и установяват статистически значимо намаление след 6 месеца и при трите групи, но не демонстрират дали

комбинираното лечение повлиява по различен начин ЗО при дифузния, кистоидния и едема със серозно отлепване на невроепитела. Настоящите резултати показват статистически значимо намаление на ЦФД само при дифузния едем и едема със серозно отлепване на невроепитела.

Няколко публикации показват повлияването на ЗО при трите морфологични типа ДМЕ, но не от комбинирано лечение, а от самостоятелно приложение на МЛФ и интравитреален Bevacizumab. Единодушно е мнението, че МЛФ повлиява по-добре дифузния тип ДМЕ. По отношение на интравитреалния Bevacizumab , заключенията на различните автори се различават.

В настоящото проучване се получиха резултати, потвърждаващи наличието на връзка между морфологичния тип на ДМЕ и прогнозата след лечението. Установи се, че за 6-месечен период на проследяване комбинираното приложение на интравитреален Bevacizumab и МЛФ е по-ефективно при дифузния тип ДМЕ отколкото при кистоидния и едема със серозно отлепване на невроепитела. При дифузния едем комбинираното лечение води до подобрене на НКЗО. При другите два морфологични типа едем, след краткотрайно повишение, НКЗО се възвръща до изходното ниво на 6-тия месец след лечението. Следователно може да се предположи, че при кистоидния едем и едема със серозно отлепване на невроепитела комбинираната терапия предотвратява рецидивите на едема. Необходимо е проучване с по-дълъг период на проследяване, което да потвърди тези резултати.

### **5.3. Резултати от сравнение на комбинирано лечение ( анти-VEGF+МЛФ) и монотерапия с анти-VEGF при пациентите с кистоиден ДМЕ**

Резултатите от настоящото проучване показват, че при кистоидния тип ДМЕ монотерапията с анти- VEGF води до статистически значимо повишение на НКЗО и редукция на ЦФД 6 месеца след лечението. За същия период на проследяване, и при същия морфологичен тип едем, комбинираното приложение на анти-VEGF и МЛФ един месец това, води до лекостепенно намаление на ЦФД, но НКЗО остава без промяна.

Други клинични проучвания сравняват ефекта от комбинирано приложение на анти-VEGF медикамент и МЛФ, и монотерапия с анти-VEGF, за лечение на ДМЕ, като в нито едно от тях не е уточнен типа ДМЕ според ОСТ. При сравнение на настоящите резултати с тези от другите проучвания, се оформят два извода:

1) По отношение на монотерията с анти-VEGF, настоящите резултати (значително повишение на НКЗО и значителна редукция на ЦФД) съвпадат с повечето от другите проучвания, независимо от срока на проследяване. Обяснението е еднаквата схема на приложение на анти-VEGF апликациите - PRN. Малък брой автори не установяват повишение на НКЗО въпреки значителното понижение на ЦФД .

2) По отношение на комбинираното лечение с анти-VEGF и МЛФ, настоящите резултати не могат да се сравнят с тези от другите проучвания, поради разликата в терапевтичните схеми. Ние прилагаме еднократна анти-VEGF апликация, докато другите автори третират с последващи инжекции при нужда ( PRN). Това обяснява

разликата в крайните резултати: ние не наблюдаваме подобрене на ДМЕ нито във функционален, нито в анатомичен план, другите автори установяват добър анатомичен отговор и повишение на зрителната острота в различна степен.

В настоящото проучване периода на проследяване ( 6 месеца) не е достатъчен, особено по отношение на комбинираното лечение. Проучване на DRCRN демонстрира, че ефекта от МЛФ е по-късен и по-дълготраен.Ето защо е възможно да настъпи промяна в резултатите на групата на комбинирано лечение след по-продължителен период на проследяване. Освен това са установени по-добри зрителни резултати от комбинираното лечение, когато МЛФ е „отсрочена”( над 6 месеца).

В заключение,кистоидния нетракционен ДМЕ се повлиява по-добре от монотерапия с анти-VEGF, отколкото от комбинирано лечение, при което МЛФ се прави на първия месец след анти-VEGF. Следователно е необходимо по-дълготрайно проследяване на пациентите с кистоиден едем, които са на монотерапия с анти-VEGF, с цел да се установи необходимостта от МЛФ и прецизира точното време на евентуалното и прилагане.

#### **5.4. Фактори от страна на общото състояние на пациентите**

Нашите резултати, както и тези на други автори, установиха зависимост между факторите от общото състояние на пациентите „стойност на HbA1C” и „наличие на предшестваша МЛФ”, и динамиката на НКЗО при лечението на ДМЕ. В няколко широкомащабни

раздомизирани проучвания с голям брой изследвани пациенти също е доказана зависимостта между стойностите на HbA1C и риска от прогресия на ДМЕ. Според едно от тях, намаляването на Hb A1C със 1 % води до намаление на риска от развитие на ДР и ДМЕ с 35 %. Авторите на клиничното проучване RESTORE установяват, че при липса на предшестваща МЛФ повишението на ЗО след комбинираната терапия е в по-голяма степен.

Според резултатите от нашия анализ, не се откри зависимост между динамиката на НКЗО и факторите „АХ“, „давност на ЗД“ и „инсулинозависимост“. Въпреки това в много други проучвания е доказано, че тези фактори оказват влияние върху прогнозата от лечението на ДМЕ.

Фактът, че всички гореизложени фактори от общото състояние на пациентите оказват влияние върху зрителните резултати при лечението на ДМЕ, води до заключението, че терапията на ДР и ДМЕ трябва да бъде насочена на първо място към контролиране на тези фактори. Необходимо е тясно сътрудничество между офталмолога, ендокринолога и интерниста с цел постигане на добър метаболитен контрол, както и контрол на артериалната хипертония и хиперлипидемията. Редуцирането на риска от развитие на ДМЕ е от изключителна важност за постигане на добри терапевтични резултати и тяхното задържане.

## 6. Изводи

1. Комбинираното приложение на интравитреален Bevacizumab и МЛФ е по-ефективно при дифузния тип ДМЕ отколкото при кистоидния и едема със серозно отлепване на невроепитела за 6-месечен период на проследяване. При дифузния едем комбинираното лечение води до статистически значимо повишение на НКЗО и намаление на ЦФД. При кистоидния едем и едема със серозно отлепване на невроепитела комбинираната терапия не успява да подобри НКЗО, но я задържа на изходното ниво.

2. Морфологията на ДМЕ според ОСТ може да предскаже ефективността от комбинираното лечение с анти-VEGF медикамент и МЛФ.

3. При кистоидния тип ДМЕ монотерапията с интравитреален Bevacizumab повишава значително НКЗО и намалява ЦФД за 6-месечен период на проследяване. Комбинираното приложение на интравитреален Bevacizumab и МЛФ един месец след това, намалява ЦФД, но не подобрява НКЗО. Кистоидният тип ДМЕ се повлиява значително по-добре от монотерапия с анти-VEGF, отколкото от комбинирано лечение, при което МЛФ се прави на първия месец след анти-VEGF.

4. Необходимо е по-дълготрайно проследяване на пациентите с кистоиден ДМЕ, които са на монотерапия с анти-VEGF медикамент, с цел да се установи

необходимостта от МЛФ и прецизира точното време на евентуалното и прилагане.

5. Необходимо е да се направи индивидуален алгоритъм за лечение на нетракционния ДМЕ според ОСТ-морфологията му (например дифузния ДМЕ да се лекува с комбинирано лечение, а кистозния - с монотерапия с анти-VEGF и отлагане на МЛФ за по-късен етап).

6. Лечението на ДМЕ трябва да бъде съчетано с контрол на факторите от общото състояние на пациентите за постигане на по-добри терапевтични резултати.

## **7. Самооценка на приносите**

### **1. Приноси с познавателен характер**

1.1. Направен е задълбочен и аналитичен литературен обзор върху епидемиологията, патогенезата, офталмоскопските, ФА и ОСТ характеристики на ДМЕ.

1.2. Разгледани са публикуваните до момента класификации на ДМЕ, базирани на ФА и ОСТ.

1.3. Направен е пълен преглед на съществуващите до момента методи на лечение на ДМЕ, както и на резултатите от тях.

### **2. Приноси с научно-приложен и оригинален характер**

2.1. За оценка на резултатите от лечението на нетракционния ДМЕ с анти-VEGF медикамент са проследени 96 пациенти (120 очи), което прави проучването сравнимо с другите проучвания по света.

2.2. За първи път в България е извършено проучване за лечение на нетракционен ДМЕ с анти-VEGF медикамент – монотерапия и комбиниран с макулна лазерна фотокоагулация.

2.3. За първи път в достъпната литература е направено сравнително проучване как комбинираното лечение с

анти-VEGF медикамент и МЛФ повлиява три различни морфологични типа ДМЕ ( според ОСТ) и са получени различни зрителни и анатомични резултати. Установено е, че дифузният тип едем се повлиява значително по-добре от кистоидния едем и едема със серозно отлепване на невроепитела. Доказано е, че морфологията на ДМЕ според ОСТ може да предскаже ефективността от комбинираното лечение с анти-VEGF медикамент и МЛФ.

2.4. Направено е сравнително проучване как два различни метода на лечение ( монотерапия с анти-VEGF медикамент и комбинирано приложение на анти-VEGF и МЛФ) повлияват ДМЕ с еднаква ОСТ-морфология ( кистоиден), и са получени различни зрителни и анатомични резултати. Доказано е, че кистоидният тип ДМЕ се повлиява значително по-добре от монотерапия с анти-VEGF медикамент, отколкото от комбинирано лечение, при което МЛФ се прави на първия месец след анти-VEGF. Установено е, че пациентите с кистоиден едем на монотерапия с анти-VEGF медикамент трябва да бъдат проследени по-дълготрайно с цел прецизиране кога да се приложи МЛФ.

2.5. Направените заключения по отношение на лечението на нетракционния ДМЕ биха могли да помогнат на офталмолозите за изработването на терапевтична схема съобразена с ОСТ- морфологията му.

2.6. Установени са факторите от общото състояние на пациентите, които оказват влияние върху зрителните резултати при лечението на ДМЕ.

### **3. Приноси с потвърдителен характер**

3.1. Получен е доказателствен материал в подкрепа на становището, че е необходимо да се направи индивидуален алгоритъм за лечение на нетракционния ДМЕ според ОСТ- морфологията му.

3.2. Получен е доказателствен материал в подкрепа на становището, че е необходимо да се изработят критерии за приложението на МЛФ при пациентите с кистоиден тип нетракционен ДМЕ, които са на монотерапия с анти-VEGF медикамент.

3.2. Получен е доказателствен материал в подкрепа на становището, че добрият контрол на факторите от общото състояние на пациентите със ЗД е от първостепенна важност за постигане на добри терапевтични резултати при лечението на ДМЕ.

## **8. Научни публикации и участия в научни форуми**

### **Публикации в международни периодични издания**

1. Telbizova K, Ilieva E, Petkova I. Combined treatment of diabetic macular edema /DME/ - first results. South-east European journal of ophthalmology 2009;2(3-4):35-42.

2. Telbizova-Radovanova K, Ilieva E, Petkova I. Optical coherence tomography patterns in diabetic macular edema can predict the effectiveness of intravitreal bevacizumab combined with macular photocoagulation. J Clin Exp Ophthalmol 2014;5:355. doi: 10.4172/2155-9570.1000355.

### **Публикации в български периодични издания**

1.Телбизова К. Етиология и лечение на макулния едем (обзор). Български офталмологичен преглед 2009;бр.2(41-49).

2.Телбизова К, Недев С, Илиева Е, Петкова И. Комбинирано приложение на Авастин и микропулс лазертерапия за лечение на диабетен макулен едем- първи клинични случаи и резултати. Български офталмологичен преглед 2010;бр.1(27-31).

3.Телбизова К. Нови възможности в лечението на диабетния макулен едем (обзор). Реферативен бюлетин по офталмология 2012;бр.3(15-20).

4.Телбизова К, Илиева Е, Петкова И. Неповлияващ се от комбинирано лечение с Авастин и грид- лазерна фотокоагулация нетракционен диабетен макулен едем. Български офталмологичен преглед 2013;бр.1(28-34).

### **Участия в научн форуми, свързани с дисертационния труд**

1.Телбизова К., Илиева Е, Петкова И. Комбинирано лечение на диабетен макулен едем ( ДМЕ)- първи резултати. XII годишна среща на Съюза на очните лекари в България, Боровец 2009г. Сборник с резюмета.

2. Телбизова К, Недев С, Илиева Е, Петкова И. Комбинирано приложение на Авастин и микропулс лазертерапия за лечение на диабетен макулен едем- първи клинични случаи и резултати. Национална конференция „Новости в офталмологията”, 27-28 ноември 2009г., София. Сборник с резюмета.

3. Телбизова К, Илиева Е, Петкова И. Неповлияващ се от комбинирано лечение с Авастин и грид- лазерна фотокоагулация нетракционен диабетен макулен едем. Национална конференция „Новости в офталмологията”, 23-24 ноември 2012г., София. Сборник с резюмета.

4. Телбизова К, Илиева Е, Петкова И. Нетракционен кистоиден диабетен макулен едем-сравнение на два метода на лечение. Национална конференция „Новости в офталмологията”, 29-30 ноември 2013г., София. Сборник с резюмета.

5. Телбизова К, Илиева Е, Петкова И. VEGF-инхибитори и диабетен макулен едем. 9-ти витреоретинален симпозиум „Диабет и око”, 25-26 октомври 2014г., Пловдив.