МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ОФТАЛМОЛОГИЯ

Д-р Каролина Петрова Телбизова-Радованова

ДИСЕРТАЦИЯ

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

на тема

Лечение на нетракционен диабетен макулен едем
с анти-VEGF медикамент

Научен ръководител
Проф. Д-р Ива Петкова, дмн

София, 2015г.

Използвани съкращения

ДМЕ – диабетен макулен едем
ЗД – захарен диабет
ДР – диабетна ретинопатия
ПДР – пролифератифна диабетна ретинопатия
НПДР – непролиферативна диабетна ретинопатия
МЛФ – макулна лазерна фотокоагулация
ПАЛК – панретинна лазерна коагулация
ФА – флуоресцеинова ангиография
ОСТ - оптична кохерентна томография
КРБ – кръвно-ретинна бариера
РПЕ – ретинен пигментен епител
ФАЗ – фовеална аваскуларна зона
ИРМА – интраретинни микроваскуларни аномалии
ЗО – зрителна острота
НКЗО – най-добре коригирана зрителна острота
ЦФД – централна фовейна дебелина
АХ – артериална хипертония
КС – кортикостероиди
ППВ – парс плана витректомия
МДСВ – макулна дегенерация свързана с възрастта
МЛИ – мембрана лимитанс интерна
ИБ – интравитреален Bevacizumab
ИР – интравитреален Ranibizumab
ИП – интравитреален Pegabtanib Sodium
ИД – интравитреален Dexamethasone
ИТА – интравитреален Triamcinolone Acetonide
ТА – Triamcinolone Acetonide
VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor (съдово-ендотелен растежен фактор)
logMAR – logarithm of the minimal angle of resolution
PRN – pro re nata
PKC – протеинкиназа С
ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
DRCRN – Diabetic Retinopathy Clinical Research Network
WESDR – Wisconsin Epidemiologic Study of Diuabetic Retinopathy
READ-2 - Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes
RESTORE - Efficacy and Savety of Ranibizumab in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema
REVEAL - Efficacy and Savety of Ranibizumab in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema
RISE&RIDE - A Study of Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema With Center Involvment Secondary to Diabetes Mellitus

Съдържание

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 (20-65 г.) в развитите страни (в т.ч. и България) [349, 438]. Според данни на Световната Здравна Организация (СЗО) от 2010г. , 520 000 българи страдат от захарен диабет (ЗД), или това са 9% от населението в България над 20 годишна възраст [8]. Според Интернационалната Диабетна Федерация, диабетно болните в света са 285 милиона (2012г.), като 46% от тях са в трудоспособна възрастова група (40-59 годишни), и приблизително 14% от тях имат макулен едем [193]. СЗО и нейната инициатива VISION 2020 очаква през 2030 г. диабетиците да станат 366 милиона [434,435]. Според по-нови данни общият брой на диабетиците ще се увеличи на 552 милиона до 2030 г. [357].Освен това се очаква 75 % от случаите със ЗД над 20 годишна давност , да стигнат до слепота [299].

Установено е, че диабетиците са с 25 пъти по-голям риск от ослепяване в сравнение с останалата популация [435]. Причините за слепота от ДР са рецидивиращ хемофталм, тракционно/регматогенно отлепване на ретината, неоваскуларна глаукома, макулен едем. Докато първите три се наблюдават при напредналите стадии на пролиферативната диабетна ретинопатия (ПДР) [6,7], 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 [225,226,435] , и една от водещите причини за намалено зрение в развитите държави в световен мащаб [292]. Това, както и високата му честота в популацията, определят огромното му медицинско и социално- икономическо значение.

ДМЕ възниква в резултат на системно заболяване. Множество фактори оказват влияние върху неговото възникване и еволюция, голяма част от които все още не са напълно установени. Съвременната терапия на заболяването цели да предотврати голяма част от патофизиологичните процеси, които влияят върху хода на ДМЕ чрез навременното им разпознаване и ранно проведено лечение.

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 стереоофталмоскопия (с +90 D или +78 D лещи), 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.

1. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1.1. Епидемиология на ДМЕ

ЗД е хронично инвалидизиращо метаболитно заболяване, което е достигнало епидемични размери и представлява най-голямата заплаха за общественото здраве в 21-ви век. Диабетно болните в света са 285 милиона, според Интернационалната Диабетна Федерация (2012г.) [193]. Очаква се през 2030г. те да се увеличат двойно поради нарастване на затлъстяването на населението, като ще се увеличат най-вече пациентите със ЗД тип II [222,266]. Те са преобладаващият процент от диабетиците (90-95%) [33] и при тях ДМЕ е най-чест и е основна причина за зрително увреждане.

ДР причинява 4.8% от слепотата в световен мащаб [438], а в Европа (в т.ч. и България)- от 6 до 15% (по данни на епидемиологично проучване от 1996г.) [2,424] и се нарежда на пето място като причина за слепота в света.

ДМЕ може да се развие във всеки стадий на ДР, но се проявява по- често с увеличаване на давността на ЗД и тежестта на ретинопатията. Появата му зависи също от типа (тип I или II) и лечението (с медикаменти или с инсулин) на ЗД.

Според Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) от 1984 година, при 5 годишна давност на ЗД, честотата на ДМЕ е 0% при ЗД тип I и 3% при ЗД тип II. При 15 годишна давност на ЗД, честотата на развитие на ДМЕ е 18 % при ЗД тип I , 20 % при инсулинозависим ЗД тип II , и 12 % при неинсулинозависим ЗД тип II [225]. Наличието на ДМЕ, според същото проучване, нараства и с увеличаване тежестта на ДР. То засяга 3% от очите с лека степен НПДР, повишава се до 38% от очите с тежка НПДР и достига до 71% от очите с ПДР.

Според друго проучване на R. Klein и съавтори от 1995г., при 10 годишна давност на ЗД, честотата на развитие на ДМЕ е 21,1 % при инсулинозависим ЗД с ранно начало, 25,4% при инсулинозависим ЗД с късно начало, и 13,9% при неинсулинозависим ЗД с късно начало [230].

Като рискови фактори от страна на общото състояние на пациентите за възникване или прогресия на ДМЕ се сочат лошия метаболитен контрол, наличието на артериална хипертония (АХ) , хиперлипидемия, бременност , наличие на нефропатия , тютюнопушене [9,17,23,63,81,99,101,213,231,331,332,386,421,425].

1.2.Определение и хистопатология на ДМЕ

ДМЕ представлява абнормно задебеляване на макулата в резултат на натрупване на интраретинна течност и/или липопротеини на разстояние до 2 папилени диаметъра от фовеята [130,211]. Преминалите липопротеини от плазмата се отлагат в интерстициума на ретината и при продължително персистиране на отока могат да преципитират във външния плексиформен слой под формата на сухи ексудати [60]. Те могат да бъдат единични или множествени и да се подредят като пръстен около макулата или около зоната на засегнатите съдове.

Според класическото определение на ETDRS, ДМЕ представлява фокално или дифузно задебеляване на ретината със или без наличие на твърди ексудати, което впоследствие може да се усложни с появата на кистоидни пространства [130].

Хистопатологично, различаваме два вида едем: **екстрацелуларен**, с най- честа локализация във външния плексиформен слой на Хенле и във външния нуклеарен слой, и **интрацелуларен**, засягащ Мюлеровите клетки. Интрацелуларният едем, наречен още цитотоксичен , се дължи на увреждане на клетъчния йонен транспорт в резултат на исхемия, докато екстрацелуларният едем е директно свързан с нарушаване на кръвно- ретинната бариера (КРБ) [92].Счита се , че в началните фази едемът е интрацелуларен [92,94]. Впоследствие набъбналите Мюлерови клетки отделят цитотоксини , които водят до увреждане на КРБ и екстравазално натрупване на течност и липопротеини [92].

ДМЕ засяга в началото перифовеалния пръстен и може да бъде много ранна проява (субклиничен макулен едем) и биомаркер за прогресия на диабетната ретинопатия [94]. Следва бавно увеличение на ретинното задебеляване, докато то обхване центъра на макулата, причинявайки намаление на зрителната острота (ЗО). Спонтанната му резорбция се среща рядко и обикновено е вторична в резултат на подобрение на факторите от общото състояние на пациента като гликемичен контрол, АХ, хиперлипидемия и др.(Diabetes Control and Complications Trial Research Group) [99].Спонтанното подобрение на ЗО при нелекувания ДМЕ също не е типично.

1.3. Патогенеза на ДМЕ

Много и различни очни заболявания причиняват макулен едем: ДР, увеити, венозни оклузии, хориоидна неоваскуларизация, наследствени ретинни дистрофии, вътреочни тумори, след катарактна екстракция, аномалии на папилата и др. В зависимост от етиологията си, макулният едем се развива по различни патофизиологични механизми [201] :

1) Повишена съдова пропускливост
   - Възпалителни и повишаващи съдовата пропускливост фактори
   - Левкоцитна стаза
   - Загуба на ендотелни клетки и перицити
   - Конгенитален съдов дефект
2) Повишен кръвен ток
   - Повишено съдово налягане
   - Вазодилатация
   - Повишен съдов обем
3) Дисфункция на ретинния пигментен епител (РПЕ) бариера/помпа
4) Тракционен механизъм
   - Тракции от стъкловидното тяло при отлепването му
   - Епиретинна мембрана
5) Токсичност от лекарства
6) Интраретинна течност от диска на зрителния нерв

ДР е най-честата етиологична причина за макулен едем.

ДМЕ се развива по различни патогенетични механизми. Познаването им е от основно значение за терапевтичното поведение при лечението му, което претърпя еволюция през последните години.Днес можем да избираме между няколко метода на лечение , съобразявайки се с патогенезата и вида на ДМЕ.

Според патогенезата си ДМЕ се класифицира на нетракционен , при който VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor- васкулоендотелен растежен фактор) и други медиатори водят до нарушаване на КРБ, и тракционен , при който главна роля играе витреомакулната тракция.

1.3.1. Нетракционен ДМЕ

Екстравазалното натрупване на течности в ретината се предотвратява от КРБ, която я отграничава от съдовата компонента на окото[119].

В здраво око , обемът и съставът на екстрацелуларното пространство на невросензорната ретина , както и на субретинното пространство , се регулира от КРБ на две нива [64,92,426] :

- Вътрешна КРБ , формирана от здравите връзки на съдовия ендотел, перицитите, астроцитите и Мюлеровите клетки.
- Външна КРБ , формирана от здравите връзки на РПЕ и неговата изпомпваща функция ,и външната гранична мембрана.

Когато се наруши някоя от тези бариери , се получава екстравазация на течност, протеини и други макромолекули в ретинния интерстициум , предимно във външните слоеве на невросензориума [64,92]. При повишена пропускливост течността може да се натрупа и под невросензориума и да причини серозното му отлепване [201].

Екстрацелуларното акумулиране на течност в слоевете на ретината води до дисфункция на ретинните неврони , а когато е заангажирана фовеята – до намалена ЗО [64,151].

Патогенезата на нетракционния ДМЕ е мултифакторна и ненапълно изяснена. Знае се, че нарушаването на КРБ е основният механизъм , в който главна роля играе VEGF [343]. Освен VEGF, съществуват и други медиатори (простагландини, интерлевкини, протеинкиназа С, азотен окис) водещи до повишена съдова пропускливост [35,124,143,160,250,283,284,330,358].

Хроничната хипергликемия е инициатора на серия от метаболитни нарушения, чийто молекулярен механизъм не е напълно установен, но която в крайния си стадий води до хипоксия на ниво съдов ендотел. Крайните продукти на гликирането активират рецептори, които стимулират експресията на различни цитокини като VEGF,плацентарен растежен фактор (PLGF), туморнекротизиращ фактор (TNF-α), инсулиноподобен растежен фактор 1, фибробластен растежен фактор 2, интерлевкин 1 бета (IL-1β), интерлевкин 6 (IL-6), интерлевкин 8 (IL-8), моноцит хемоатрактивен протеин (MPC-1),пентраксин 3 [88,161,162,163,311]. Те от своя страна повишават съдовата пропускливост, индуцирайки увреждане на ендотелните клетки [11,35,55,201,179].

Установено е , че хроничното субклинично възпаление и оксидативния стрес играят основна роля в патогенезата на ДМЕ [407]. При диабетици левкоцитите са с повишена активност и повишена адхезивност към съдовия ендотел [286,287]. Някои адхезивни молекули като ICAM-1(intercellular adhesion molecule -1) и CD18, чието ниво при ДР е повишено, причиняват левкостаза. Счита се, че тя е критичен начален момент в патогенезата на ДМЕ ,тъй като води до загуба на перицити и ендотелни клетки, повишена съдова пропускливост и капилярна оклузия. Получената в резултат на това хипоксия от своя страна стимулира експресията на VEGF и други цитокини , и по този начин се получава порочен кръг [27,162,201,207,285,286]. VEGF предизвиква фосфорилиране на протеините на здравите връзки на ендотелните клетки с резултат ендотелна фенестрация и повишена съдова пропускливост [143,215]. Индиректният му вазопролиферативен ефект също е базиран на способността му да индуцира хиперпермеабилитет на кръвоносните съдове с екстравазация на плазма и съдови протеини в екстрацелуларното пространство, водещо до депозиране на фибрин, който служи за скеле на новообразуваните кръвоносни съдове [143]. Повишени нива на VEGF са открити във вътреочната течност на пациенти с ПДР [26,30,265], открита е корелация между нивото му и тежестта на ретинопатията, както и редуцирането на нивото му във витреалната течност след успешно лазерно лечение на ретинопатията [417,431]. Освен това е установено, че инжектирането на VEGF в нормално око на примат предизвиква същите патологични процеси, наблюдавани при ДР, включително образуване на микроаневризми и повишаване на съдовата пропускливост [416].

Установено е, че основна роля във възпалителния процес при ДМЕ играят макрофагите [122]. В исхемична среда, богата на интерлевкин-10, те се поляризират в М2 фенотип, произвеждат много проинфламаторни цитокини, които от своя страна водят до увреждане на съдовете.

FasL-медиираната апоптоза също играе роля в съдовата облитерация [122,206].

Загубата на ендотелни клетки, появата на ацелуларни капиляри, задебеляването на базалната мембрана и капилярната оклузия допринасят за ендотелното увреждане и нарушаването на КРБ и развитието на макулна исхемия [49,50]. Ексцесивният оток с последваща руптура и смърт на Мюлеровите клетки води до разширение на междуклетъчните пространства с образуване на кухини, изпълнени с течност и клетъчен дедрит. Намиращите се в съседство неврони вторично преминават през същите промени, което води до невронална дисфункция [50].

Повишеният кръвен ток и високото хидростатично налягане в съдовете също допринасят за увеличаване на съдовата пропускливост при ДМЕ.

1.3.2.Тракционен ДМЕ

Счита се, че витреомакулната тракция е един от патогенетичните фактори водещи до персистиране и прогресия на ДМЕ [165,184,208,257].

Хроничната хипергликемия води до дестабилизация на стъкловидното тяло в резултат на аномалии в кpослинкинга на колагеновите влакна в резултат на неензимното им гликиране, повишена активност на ензимите матрикс металопротеиназа (ММР), фибробластен растежен фактор (FGF) и други. Това води до възникването на витреомакулна тракция най-често при непълно задно отлепване на стъкловидното тяло (предно-задна тракция) или в резултат на контракция на епиретинни мембрани (тангенциална тракция) [208,369,370]. Тракциите предизвикани от перифовеалното отлепване на стъкловидното тяло и епиретинните мембрани може да предизвикат задебеляване на макулата и образуване на кистоидни пространства със или без тракционно индуцирана пропускливост на макулните капиляри.

Диагностицирането на витреомакулна тракция има значение за определяне на терапевтичния подход.

Независимо от многообразните механизми предизвикващи ДМЕ, съпътстващата ЗО зависи от много други фактори освен от дебелината на макулата: продължителност на едема, степен на перфузия на макулните капиляри, състояние на фоторецепторите, дисфункция на РПЕ, прозрачност на очните среди [201].

1.4. Класификация на ДМЕ

В литературата има публикувани много различни класификации на ДМЕ, базиращи се на различни методи на изследване като индиректна офталмоскопия, стереофотография, ФА и ОСТ.

1.4.1.На основата на индиректна офталмоскопия (стереоофталмоскопия)

Индиректната фундусова офталмоскопия дава стереоскопичен образ на очното дъно, който позволява да се оцени наличието на задебеляване на ретината при макулен едем. Тя бива контактна и безконтактна. Контактната се извършва с триогледалната леща на Goldmann, безконтактната – с +78 D и +90 D лещи.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) през 1991г. определя понятието „клинично значим макулен едем”, който е показание за започване на лазертерапия и отговаря на един от посочените 3 критерия: 1) всяко задебеляване на ретината, разпростиращо се до и в зоната с радиус 500μm от центъра на макулата; 2) наличие на твърди ексудати със съпътстващо задебеляване на ретината до и в зоната с радиус 500μm от центъра на макулата; 3) всяко задебеляване на ретината с размер поне 1 папилен диаметър, намиращо се в зоната с радиус 1 папилен диаметър от центъра на макулата [128]. Смята се за клинично значим, защото ангажира или заплашва центъра на макулата, и в 30% до 50% води до прогресиращо увреждане на зрението.

Global Diabetic Retinopathy Project Group (GDRPG) през 2003г. въвежда по-опростена класификация, базирана на предходната ETDRS класификация. Според нея ДМЕ се дели на липсващ и наличен, като втория се подразделя на 3 степени по тежест: 1) лек- известно задебеляване на ретината и твърди ексудати в задния полюс, но далече от центъра; 2) среднотежък- задебеляване на ретината и твърди ексудати близо да центъра, но без да го ангажират; 3) тежък- задебеляване на ретината и твърди ексудати, ангажиращи центъра на макулата [436].

1.4.2.На основата на стереофотография

Стереофотографията е утвърден от ETDRS метод за диагностика и фотодокументация на заболявания на макулата, включително ДМЕ [223].

В много публикации , по стереофотографски критерии, ДМЕ се разделя на фокален и дифузен, без да има общоприети определения на тези два термина [70]. Известно е, че фокалния едем представлява ограничено задебеляване на ретината със или без твърди ексудати, докато при дифузния едем има по-обширно задебеляване на ретината със или без твърди ексудати [171,209,247]. Не е точно дефинирано обаче, колко голяма да бъде зоната на едема, и дали тя да включва центъра на макулата.

Според M Laursen и съавтори., дифузния ДМЕ се определя като задебеляване на ретината обхващащо 2 или повече папилени диаметъра и засягащо центъра на макулата, а фокалния ДМЕ – като задебеляване на ретината обхващащо по- малко от 2 папилени диаметъра и незасягащо центъра на макулата [247].

Според S Kang и съавтори, дифузния ДМЕ се определя като задебеляване на ретината обхващащо повече от 1 папилен диаметър и незадължително засягащо центъра на макулата [209].

1.4.3. На основата на ФА

Индиректната офталмоскопия и стереоофталмоскопията не дават представа за микроциркулаторните промени в ретината. ФА позволява наблюдението на ретинните съдови промени при ДМЕ [22,111] :

1) Хиперфлуоресценция- дължи се на изтичане на флуоресцеин от патологично променените съдове на ретината. Започва в края на венозната фаза и се увеличава прогресивно в ретенционната фаза (5-10 мин.). Може да бъде дифузна и кистоидна. При кистоидната хиперфлуоресценция в късната ретенционна фаза се оформят характерни кистични пространства в макулата под формата на листа от цвете (,,петалоидна фигура”) или като ,,пчелна пита” в резултат на задържането на флуоресцеина в тези пространства.

2) Хипофлуоресценция- може да се дължи на дефект в изпълването при наличие на неперфузирани капиляри, или на маскиращ ефект от твърди ексудати или хеморагии.

ETDRS определя като основен критерий за класификация на ДМЕ характера на изтичането на контраста при ФА. Ако над 67% от изтичането е от микроанвризми, едема е фокален; при 33 до 67% - едема е интермедиерен, под 33% е дифузен [132].

Kanski , според данните от ФА, определя ДМЕ като ексудативен (фокален и дифузен,некистоиден и кистоиден едем), исхемичен и смесен [211].

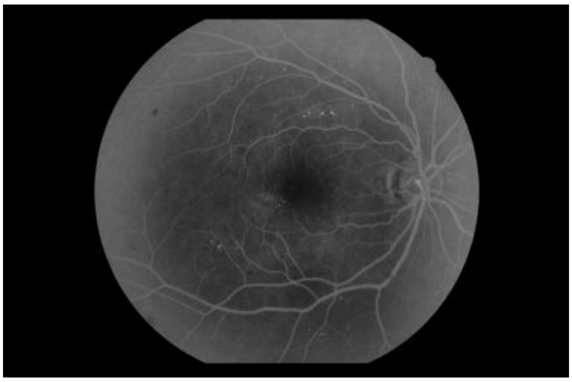
Като се има предвид, че видът на ДМЕ е от основно значение за избора на лечението му, от изключителна важност е да се направи точна дефиниция на фокалния и дифузен ДМЕ, базирана на данните от ФА:

• Фокален ДМЕ – характеризира се с наличието на локална зона на задебеляване на ретината, обхващаща не повече от 2 папилени диаметъра от площта на макулата и произхождаща от ексудация от единични или групички микроаневризми (**фигура1**). Зоните на фокално изтичане често са демаркирани от твърди ексудати [61,127,388] . При този едем средство на избор за лечение е директната лазерна фотокоагулация върху микроаневризмите.

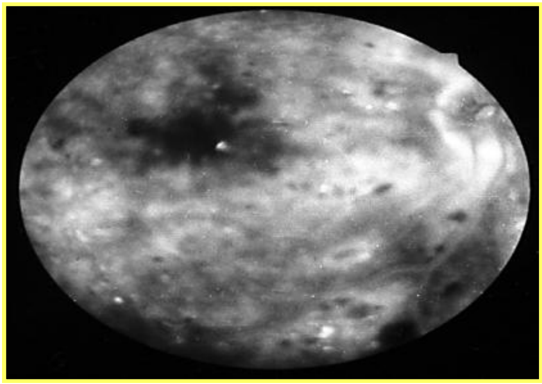
• Дифузен ДМЕ – характеризира се със зона на дифузно изтичане на флуоресцеин, със или без наличие на сухи ексудати, със или без наличие на кистоидни пространства, обхващаща над 2 папилени диаметъра площ от макулата, включваща и фовеалната аваскуларна зона (ФАЗ) (**фигура 2**). Дължи се на генерализирана дисфункция на КРБ и абнормна пропускливост на съдовете на ретината [127]. Тъй като източника на изтичане тук не е така ясен, лазерната терапия е по- малко ефективна.

• Исхемична макулопатия- може да бъде открита само на ФА и се характеризира с разреждане и оклузия на перифовейната капилярна мрежа, увеличаване на ФАЗ над 300µm в радиус, неравномерни очертания на аваскуларната зона [132] (**фигура 3**). Асоциира се с лоша прогноза по отношение на ЗО [260].

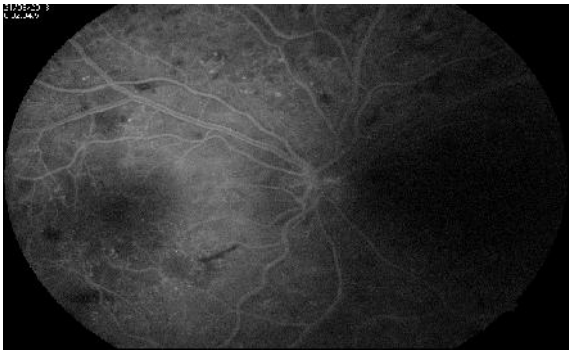
• Смесен ДМЕ – в практиката често се наблюдава смесена форма на ДМЕ, с ексудативна и исхемична компонента.



Фигура 1. ФА – фокален ДМЕ



Фигура 2. ФА- дифузен ДМЕ



Фигура 3. ФА- исхемична макулопатия

Предимства на класификацията , базирана на данните от ФА:

1) Дава качествена оценка на ДМЕ- характера и площта на изтичане на флуоресцеин

2) Показва наличието на макулна исхемия

3) Позволява идентифициране на лезиите , подлежащи на лечение [209]

Недостатъци на класификацията, базирана на данните от ФА:

1) Наличието и степента на изтичане на флуоресцеин не винаги корелират с наличието и степента на макулен едем [42]

2)Невъзможност за откриване на ранни и малки промени в началните стадии на ДМЕ и при проследяване

3) Не се визуализират витреоретинните взаимоотношения

4) Не може да се осъществи количествен анализ на ДМЕ [68,209]

5) Методът е инвазивен и има редица странични ефекти: алергични реакции, включително и анафилактичен шок, гадене и повръщане, пожълтяване на кожа и лигавици и др. [22,111].

В обобщение, гореизложените класификации имат много недостатъци: оценката на ДМЕ е субективна, не представят количествена характеристика на промените (дебелина на ретината, големина на кистоидните пространства), не показват витреомакулните взаимоотношения. В офталмологията вече се прилагат нови, обективни и неинвазивни методи за по-точна диагноза и проследяване на пациентите с ДМЕ.

1.4.4. На основата на ОСТ

През последните години оптичната кохерентна томография се утвърди като бърз, неинвазивен, безконтактен и високоефективен метод за диагностика на макулни заболявания [79]. Предимство на ОСТ- метода е осигуряването на количествени обективни и точни данни за дебелината на макулата, което го прави особено подходящ за ранно откриване на ДМЕ и за проследяване на динамиката му, а резултатите са с висока възпроизводимост [3,5,10,12,13,14,31,32,62,66,68,69,72,102,175,176,187, 196,274,317,403]. Ранната диагноза на ДМЕ преди увреждане на зрителните функции е от голямо значение за пациентите със ЗД. Редица автори са изследвали и доказали възможността на ОСТ за ранна диагноза на макулен едем при диабетици, преди неговата офталмоскопска и ангиографска изява [62,66,187,233,246,272,365].

Принципът , на който е базирана ОСТ е аналогичен на ехографията, като вместо ултразвук се използва светлинен сигнал [341,367]. Чрез измерване на интензитета и времето на забавяне на отразената от биологичните тъкани светлина, се определя тяхната вътрешна структура и се измерва дебелината им. Тъй като скоростта на светлината е многократно по-голяма от тази на звука, разделителната способност при ОСТ е много по-висока (5-10 µm). Светлинният лъч се излъчва от суперлуминисцентен диод и е с дължина на вълната между 800 и 840 nm.

Понастоящем съществуват 2 вида ОСТ спрямо технологията на изследването: time-domain и Fourier-domain. При time-domain ОСТ, измерването на интензитета и времето на забавяне на отразения от тъканта светлинен сигнал се базира на оптична техника, наречена ниско-кохерентна интерферометрия. По- новата Fourier-domain ОСТ е базирана на т. нар. Фурие трансформация на спектрума на интерфериращата светлина, измерена чрез спектрометър (spectral-domain ОСТ) или на лазер с дължина на вълната 1050nm (swept-source ОСТ).

При изследването се извършва компютърна обработка на получения образ, като се представят както количествени данни (ретинена дебелина и обем), така и качествени данни (томографски образ, визуализиране на отделни ретинени слоеве). При time-domain OCT се получава псевдо-цветен образ на ретината, като всеки цвят корелира с оптичната рефлективност на отделните слоеве. Слоевете с най-висока оптична рефлективност се представят в бял или червен цвят. Такива са неврофибрилерния слой, външния сегмент на фоторецепторите, пигментния епител и хориокапиляриса. Ниска рефлективност (черен или син цвят) имат нуклеарните слоеве на ретината. Повишена рефлективност се наблюдава и при патологични промени в ретината като твърди ексудати, хеморагии и цикатрикси. Понижена рефлективност има при натрупване на течност в тъканта или при увреждане на високорефлективни структури.

Новите възможности на OCT- технологията включват по-бърза скорост, по-добро качество на образа, 3D визуализация на ретината, фундус автофлуоресценция (ФАФ), ултра-широко поле за изображения и en face OCT.

Чрез OCT се прави не само количествен , но и качествен анализ на ДМЕ.Ето защо класификацията на ДМЕ основана на данните от OCT е от изключителна важност за ранната диагноза, анализ, избор на лечение и мониторинг на резултатите.

До момента са предложени няколко класификации на ДМЕ, базирани на OCT критерии. Първата е публикувана от T. Otani и съавтори през 1999г. и разграничава 3 морфологични типа ДМЕ: „ гъбовидно задебеляване”, кистоиден едем и серозно отлепване на невроепитела [318]. През 2004г. G. Panozzo предлага класификация, базирана на ретинната дебелина, обем, морфология и наличие на епиретинна тракция [328].

През 2006г. B. Kim и съавтори публикуват нова класификация, в която обособяват 5 вида ДМЕ,базирани на ретинна морфология и наличие на тракция от непълно отлепено стъкловидно тяло [218]:

1) Дифузен или „гъбовидно ретинно набъбване” (sponge-like swelling) - среща се в 55 до 96 % от случаите с ДМЕ [368]. Характерно за него е, че външните слоеве на ретината абсорбират течност, която компресира вътрешните слоеве на ретината. ДМЕ изглежда така: увеличена дебелина на ретината с изглаждане на фовеалната депресия, нарушение на слоистия строеж, намалена интраретинна рефлективност, без оформяне на кисти. Може да има сухи ексудати (високо рефлективни зони с ниско рефлективни еха под тях), най- често във външните слоеве на ретината [317](**фигура 4**).

2) Кистоиден ДМЕ - среща се в 33 до 57 % от случаите с ДМЕ [368]. Характеризира се с наличие на ясно отграничени окръглени зони на липсваща рефлективност (черни полета), разположени най- често във външните слоеве на ретината (**фигура 5**). Според размера си кистите могат да бъдат: малки- с хоризонтален диаметър под 300μm ; средни – с хоризонтален диаметър между 300 и 600μm ; големи- над 600μm. Големите кисти може да конфлуират и да придадат ретиносхизен вид на макулата [12]. Зрителната острота при този вид едем е по- ниска.

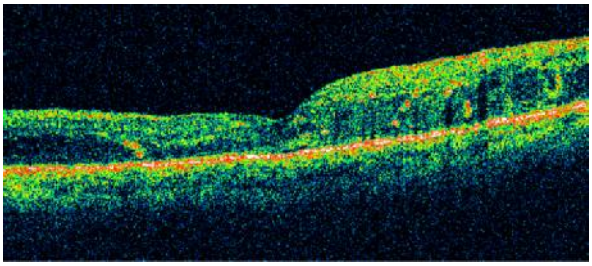
3) ДМЕ със серозно отлепване на невроепитела- среща се рядко , в до 15 % от случаите с ДМЕ [368]. Може да бъде отдиференциран единствено чрез OCT [79,317,323]. Представлява отлепване на ретината с наличие на субретинна течност (черна зона без ретинна рефлективност) над хиперрефлектиращата линия на пигментния епител (**фигура 6**). Патогенезата на този тип ДМЕ не е напълно изяснена.Счита се, че се среща по- често в съчетание с големи кистоидни пространства,

както и при очи с макулна исхемия [13]. И при този тип едем зрителната острота е ниска.

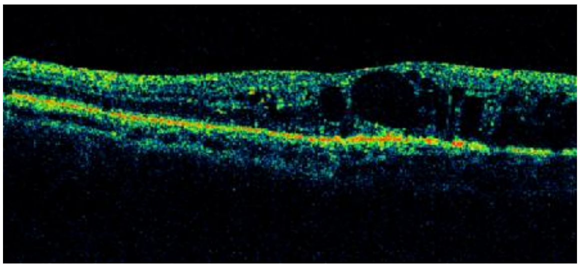
4) Задна хиалоидна тракция без тракционно отлепване на ретината (**фигура 7**)

5) Задна хиалоидна тракция с тракционно отлепване на ретината

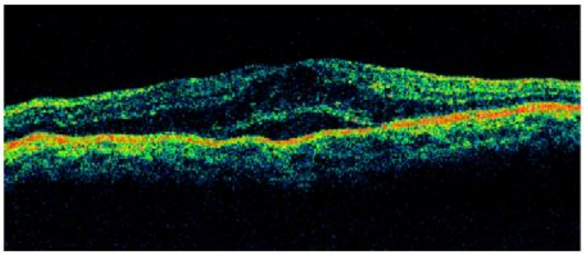
Последните 2 типа се срещат при около 16 % от случаите с ДМЕ [368].



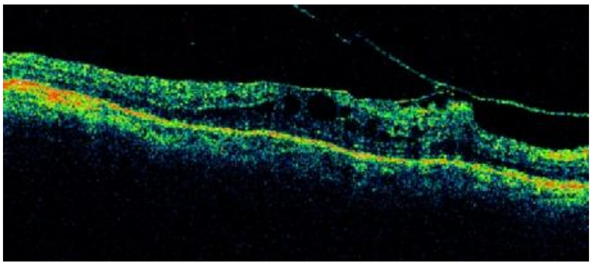
Фигура 4. ОСТ- дифузен ДМЕ



Фигура 5. ОСТ- кистоиден ДМЕ



Фигура 6. ОСТ- ДМЕ със серозно отлепване на невроепитела



Фигура 7. ОСТ- задна хиалоидна тракция без тракционно отлепване на ретината

При ОСТ, за разлика от ФА, може да се визуализират и витреомакулните взаимоотношения , и наличието и степента на витреомакулната тракция [12]. В някои случаи се наблюдава задебелена и хиперрефлективна задна хиалоидея, частично отлепена от задния полюс, но все още закачена за диска на зрителния нерв и върховете на надигнатите повърхности от макулата, върху които е мястото на витреомакулната тракция [12]. При тези случаи се препоръчва хирургично лечение - парс плана витректомия [401].

През 2011г. Д. Колева-Георгиева и Н. Сивкова предлагат комплексна класификация на ДМЕ по оптично-кохерентно томографски и флуоресцеин ангиографски критерии [15,16]. Тя е базирана на анализа на следните ОСТ-параметри: ретинна дебелина, морфология, разпространение на едема, наличие и размер на кистоидни пространства, наличие на серозно отлепване на невроепитела, наличие и степен на макулна тракция, интактност на външните сегменти на неврорецепторите. В допълнение е оценена ФА за преценка на макулната исхемия.

Предимства на класификацията базирана на данните от ОСТ:

1) Количественият анализ на дебелината на ДМЕ позволява обективно проследяване на ефекта от лечението му.

2) Качественият анализ- високата разделителна способност, уникалната визуализация на ретинната структура и прилежащото стъкловидно тяло, позволяват

ОСТ да представи промени, недоловими с офталмоскопия или ФА. Тези промени , от своя страна, са изключително важни по отношение избора на подходящо лечение на ДМЕ. Такива са:

• витреомакулна тракция

• серозно отлепване на невроепитела

• нарушаване на интегритета на външните ретинни слоеве . Установено е, че при ДМЕ с нарушен слой на фоторецепторите, зрителната прогноза след лечението е лоша, дори след намаляване на ЦФД [359]. Причината е в т. нар. „ невронално ремоделиране" след резорбция на хроничния ДМЕ. То се състои в нарушение структурата на фоторецепторите, изтъняване на външния нуклеарен слой и пигментна пролиферация във фовеята , дължащи се на липса на капилярна перфузия [329]. В множество публикации се изтъква, че установените чрез ОСТ морфологични особености и дебелина на макулата не винаги кореспондират на зрителната функция [3,4,31,32,79,103,187,318].

Недостатъците на метода ОСТ са, че изследването се затруднява при наличие на мътнини в лещата и стъкловидното тяло, а при time-domain OCT се изисква и много добра фиксация на погледа от страна на пациента.

Комбинирането на стереоофталмоскопия, ФА и ОСТ е оптималния подход за диагностициране на ДМЕ, за определяне на вида му, за избора на лечение и проследяване на динамиката му.

1.5 Лечение на ДМЕ

ДМЕ е водеща причина за предотвратима слепота сред хората в трудоспособна възраст. Установено е, че при 50% от пациентите с нелекуван ДМЕ, ЗО намалява с ≥ 2 ETDRS реда [84].

В продължение на много години стандарта на лечение на ДМЕ се състоеше в метаболитен контрол на хипергликемията, контрол на артериалната хипертония и макулна лазерна фотокоагулация (МЛФ). Последната е един от най- старите методи на лечение на ДМЕ, но все още е „ златен стандарт" и незаменимо средство на избор. Въпреки това резултатите от лазертерапията върху ЗО не са задоволителни. През последните години лечението на ДМЕ се промени драстично.Появиха се нови, алтернативни методи на лечение , като интравитреални медикаментозни средства, комбинирано лечение и хирургия.

Днес всеки офталмолог си задава въпроса: кое е най- ефективното лечение на ДМЕ? Истината е, че въпреки големия избор от методи, все още не е намерен универсалния такъв.

Прилагат се следните методи на лечение на ДМЕ:

1) Превантивно лечение- медицински контрол на хипергликемията, на системната хипертензия и хиперлипидемията

2) Лазертерапия

3) Медикаментозно лечение

• интравитреални кортикостероиди (КС),стероидни импланти

• интравитреални анти- VEGF средства

• нови лекарства – имунотерапия,генна терапия, липолитични средства, орални препарати, анти-VEGF импланти и др.

4) Комбинирано лечение – лазерна фотокоагулация, предшествана или последвана от анти- VEGF средства, или комбинирана с интравитреални КС

5) Фармакологична витреолиза

6) Хирургично лечение- парс плана витректомия (ППВ)

1.5.1. Превантивно лечение

Медицинският контрол не само на хипергликемията, но и на системната хипертензия и хиперлипидемията, е от изключителна важност за намаляване на прогресирането на ДР и за редуциране на риска от загуба на зрение от ДМЕ.

1.5.1.1. Метаболитен контрол на хипергликемията

Персистиращата хипергликемия води до поява и задълбочаване на ДМЕ. Това е потвърдено от много автори и клинични проучвания [41,99,101,227,230,231,428,433]. Двете най-мащабни проучвания, които демонстрират ролята на добрия метаболитен контрол за предотвратяване развитието на ДР, са Diabetes Contol and Complications Trial (DCCT) за ЗД тип I и United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) за ЗД тип II [99,101,402].

DCCT установява намаляване на прогресирането на ДР при 54 % от пациентите , които са подложени на интензивен метаболитен контрол, и 58 % редуциране на риска от развитие на ДМЕ [63,99]. При последващо проследяване на пациентите от DCCT, Epidemiology of Diabetes Interventions and Control (EDIC) съобщава за забавяне на прогресирането на ДМЕ и на необходимостта от лазерно лечение при групата с интензивен метаболитен контрол, в сравнение с тази с добър метаболитен контрол [101].

Според препоръките на American Diabetes Association (ADA) за 2010г. , оптимален метаболитен контрол се постига при стойност на гликирания хемоглобин (Hb A1C) не по- висока от 7 % [425]. Установено е, че при ниски стойности на HBA1C, риска от развитие на ДР и ДМЕ е минимален, независимо от продължителността на диабета. Според UKPDS, намаляването на HbA1C със 1 % води до намаление на риска от развитие на ДР с 35 % [402].

Честите хипогликемични епизоди също водят до влошаване на ДМЕ [100].

1.5.1.2. Контрол на системната хипертензия

Много автори установявт връзка между повишеното систолно артериално налягане и задълбочаването на ДМЕ [28,41,227,230,231,232,276,428].

UKPDS демонстрира позитивния ефект от контрола на системната хипертензия върху прогресирането на ДР .Според него всеки 10 mm Hg намаление на систолното налягане се равнява на 13 % понижение на общия риск за микроангиопатия [421].

Друго клинично проучване - Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) установява, че при редуциране на HbA1C до 6,5 % , както и на систолното и диастолното кръвно налягане със средно съответно 5,6 mmHg и 2,2 mmHg, липсва прогресия на ДР за 4- годишен период [331,332].

Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT) показва също обещаващи резултати. Употребата на 32 мг. Candesartan (ангиотензин 2- блокер) води до намаляване прогресията на ДР , като ефекта е по- изразен при ЗД тип II [81,386].

1.5.1.3. Контрол на хиперлипидемията

Хиперлипидемията се свързва с появата на макулен едем и сухи ексудати при пациенти с ДР [85]. Според WESDR наличието на твърди ексудати е с 50% повече при диабетици с повишени тотален холестерол и триглицериди [228].

K. Sen и съавтори и E. Rechtman и съавтори установяват, че адекватното понижение на холестерола в кръвта с медикаменти (например статини) може да доведе до забавяне прогресията на ДМЕ и намаляване на отлагането на сухи ексудати [347,371].

Клиничното проучване Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) демонстрира ,че употребата на Fenofibrate (липолитичен препарат за системно приложение) редуцира необходимостта от лазертерапия при пациенти със ЗД тип II и ДМЕ [213]. Най-новите данни са, че след 5-годишно лечение с Fenofibrate, при 31% от случаите се редуцира необходимостта от лазертерапия, а при 5% се получава пълна регресия на ДР [437].

Друго проучване, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study показва, че след 4-годишно лечение с Fenofibrate комбиниран със статин, шансовете за прогресия на ДР намаляват с 40% [25].Тези резултати демонстрират, че Fenofibrate може да се приложи като допълнително лечение при пациенти със ЗД тип II и начална ДР.

1.5.1.4. Лечение на диабетната нефропатия

Много автори установяват връзка между наличието на диабетна нефропатия (характеризираща се с микроалбуминурия или протеинурия) и възникването или прогресията на ДМЕ [93,229,237,354].

1.5.1.5. Ограничаване на тютюнопушенето

И накрая, но не на последно място, тютюнопушенето също играе роля за задълбочаване на ДМЕ, поради многобройните му странични ефекти върху кръвоносните съдове [224,291].

В обобщение, системното лечение на диабетиците трябва да включва: добър контрол на хипергликемията, поддържане на гликозилирания хемоглобин под 7%, недопускане на хипогликемични кризи, стабилизиране на кръвното налягане и контрол на липидния статус.

1.5.2. Лазертерапия

През 1949г. Майер-Швекерат прави първите опити за терапевтична фотокоагулация на ретината със слънчева светлина , а впоследствие с ксенонова лампа [278,279]. От тогава до днес , през изминалите 65 години , лазерното лечение на ретината постепенно претърпява еволюция , ставайки все по- ефективно и безопасно.

МЛФ се прилага за лечение на ДМЕ вече повече от 30 години , и все още е „златен стандарт" в тази област.

1.5.2.1. Механизъм на действие на МЛФ

Все още не е изяснен механизмът по който МЛФ повлиява ДМЕ. Налице са няколко хипотези по този въпрос.

При фокалната МЛФ механизмът е директен: тромбоза и последващо затваряне на микроаневризмите.

При грид- МЛФ се предполага индиректен механизъм на повлияване на ДМЕ.

Установено е, че преди да се развие ДМЕ е налице дилатация на ретинните венули и артериоли [54,240]. Според една хипотеза лазерната терапия намалява консумацията на кислород във външната ретина, което води до повишен приток на кислород към вътрешната ретина. В резултат на това се получава артериоларна констрикция и намален излив на течност към ретината [177,396,397].

Според друга хипотеза, загубата на ретинни капиляри след МЛФ води до редукция на абнормно пропускащите съдове и последващо подобрение на ДМЕ [445].

Други автори предполагат, че МЛФ на ниво РПЕ може да доведе до възстановяване на външната кръвно-ретинна бариера индуцирайки клетъчна пролиферация и продукция на цитокини като анти- VEGF [177,180,183,312,440].

1.5.2.2. Индикации и контраиндикации за провеждане на МЛФ

Необходимо условие за третиране на ДМЕ с лазер е той да е нетракционен (ретиноваскуларен). Тракционният едем е контраиндициран, поради факта, че МЛФ може да влоши тракционната компонента.

Изразената макулна исхемия е също контраиндикация за лазерна обработка на едема.

Лазерното лечение е най-ефективно, когато се приложи веднага щом се установи клинично значим ДМЕ [126,132]. При пациенти с много добра ЗО се препоръчва отлагане на МЛФ и стриктно наблюдение.

Когато се налага панретинна лазерна коагулация (ПАЛК), се започва с обработване на макулата, поради факта, че ПАЛК-а може да влоши ДМЕ.

В обобщение, МЛФ е първо средство на избор при (A. Loewenstein , EURETINA 2014г) [259]:

- Умерено намаление на ЗО
- Фокален ДМЕ
- ДМЕ без централно засягане
- Наличие на пропускащи микроаневризми на ФА

1.5.2.3. Лазерни техники

Класическият метод на лазертерапия е въведената от ETDRS т.нар. фокална/грид МЛФ, която се състои от 2 компонента: фокална фотокоагулация директно върху пропускащите микроаневризми с малко петно (50-100μm) , и грид-фотокоагулация на дифузно едемната и задебелена ретина с по- голямо петно (от 100 до 200μm). Работи се с умерено интензивни коагулати , не по- близо от 500μ от центъра на макулата (**таблици 1 и 2**) [127] .

Фокалната МЛФ е средство на избор при фокалния ДМЕ. Според ETDRS-протокола, първоначално се третират всички пропускащи микроаневризми намиращи се на разстояние 500-3000μm от центъра на макулата. В зоната 300-500μm от центъра се прилага МЛФ при повторен сеанс , най- рано след 4 месеца, ако задебеляването на ретината персистира и ЗО е по-ниска от 0.5 (по Snellen) [127]. Според ETDRS фокалната МЛФ води до повишаване на ЗО , намалява честотата на персистиращ макулен едем , и причинява минимални дефекти в зрителното поле.

При грид- МЛФ , приложена за лечение на дифузния ДМЕ, се коагулира цялата задебелена ретина, включително и папило-макулната зона (но на 500μm от ръба на папилата и центъра на макулата) с коагулати разположени на разстояние 1 коагулат един от друг. Мощността на лазера е по-ниска от тази на фокалната техника, тъй като целта е да се постигнат едва видими коагулати на нивото на РПЕ. Критериите за повторен сеанс в зоната 300-500μm от центъра на макулата са същите като при фокалната МЛФ [127].

Таблица 1. Параметри за фокална МЛФ

Големина на петното	50-100 μm
Експозиция	0.1-0.3 s
Интензитет на коагулатите	сиво- бели коагулати
Увеличение на мощността	10-20 mW

Таблица 2. Параметри за грид- МЛФ

Големина на петното	100-200 μm
Експозиция	0.1-0.3 s
Интензитет на коагулатите	светлосиви (едва видими) коагулати
Увеличение на мощността	10-20 mW
Разстояние между коагулатите	един коагулат

В клиничната практика много често се срещат смесени форми (фокална и дифузна) на ДМЕ. Ето защо в днешно време се прилага т. нар. модифицирана ETDRS –

техника (mETDRS) , която е въведена преди повече от 20 години [127,251]. Тя комбинира двете техники: грид- МЛФ на дифузно задебелената ретина с едва видими коагулати с петно 100-200µm и фокална МЛФ на пропускащите микроаневризми с по-тъмни коагулати с петно 50-100µm. Характерно е увеличаването на големината на петното от центъра към периферията. Около фовейната аваскуларна зона се правят 2-3 реда коагулати с петно 100µm на разстояние 100µm един от друг. Към периферията се продължава с петно 150-200µm на разстояние 200µm.

1.5.2.4. Резултати и усложнения от конвенционалната МЛФ

М. Баракова и съавтори, в проучване от 1993г., установяват стабилизиране, и даже подобряване на състоянието на макулата, при 89,1 % от очите с ДМЕ и грид-МЛФ [1].

Според В. Танев и съавтори (1998г.) , приложението на грид- МЛФ при дифузен ДМЕ не води до влошаване на ЗО , като те доказват статистически значимо подобрение у пациенти ,третирани в задния полюс преди ПАЛК [21].

C. Lee и R. Olk (1991г.) демонстрират ,че след модифицирана МЛФ на очи с дифузен ДМЕ, ЗО остава стабилна при 60,9%, намалява при 24,6%, и се увеличава само при 14,5% от очите [251]. Същите автори намират,че кистоидния тип ДМЕ отговаря по-лошо на грид лазерна фотокоагулация от дифузния тип ДМЕ.

Според ETDRS , фокалната/ грид МЛФ намалява с 50 % риска от умерено намаление на ЗО при ДМЕ (от 24% на 12 % за 3- годишен период) [126]. Но тя не елиминира риска от намаление на зрението. Въпреки успешното лазерно лечение , само 3 % от пациентите с ДМЕ повишават ЗО с 3 и повече реда по таблицата на ETDRS , а при 12 % от случаите ЗО намалява с 3 и повече реда за тригодишен период [126] .

Рандомизирано клинично проучване на Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCRN) от 2008г. показва подобни резултати: фокалната/грид- МЛФ при дифузен ДМЕ води до подобрение на ЗО с 2 и повече реда при 1/3 от очите за 2 – годишен период, а при 20% ЗО намалява с 2 или повече реда [106].

Някои скорошни проучвания установяват подобрение на ЗО с 2 и повече реда при 7-31% от пациентите [108,281,282].

Други автори установяват, че някои очи с ДМЕ са резистентни, т.е. не се повлияват от конвенционална МЛФ [61,127,146].

Основната причина за намалението на ЗО са усложненията от конвенционалната лазертерапия : прогресивна атрофия на РПЕ , разширяване на лазерните цикатрикси , централен скотом с нарушено цветно зрение , намалена контрастна чувствителност, влошено нощно зрение, руптура на Бруховата мембрана водеща до хориоидална неоваскуларизация и субретинна фиброза [24,132,152,180,190,255,256,289,364].

1.5.2.5. Алтернативни техники на МЛФ

През последните години са разработени нови , алтернативни техники на МЛФ. Те са насочени към намаляване на ненужния разрушителен ефект на лазера върху фоторецепторите и хориоидеята.Целта им е да предизвикват минимални усложнения .

1) Лека фотокоагулация – при нея се работи с пулсове с по- малка мощност (средно 50mW), при което се получават едва видими коагулати на ниво РПЕ. За сравнение , при класическата лазерна коагулация на макулата, се работи със средна мощност 140 mW. Доказано е , че тази лазерна техника е също толкова ефективна колкото класическата, но е с по- малко странични ефекти [48].

2) Микропулсова лазертерапия (МЛТ) с подпрагов инфрачервен диоден (810 nm) лазер

Установено е,че колкото по-малка е продължителността на лазерния пулс, толкова по-малка е и продължителността на топлинния ефект.

При конвенционалния аргон лазер пулсовете са от порядъка на 100-200 **милисекунди,** продължителността на топлинния ефект при тях е голям, а това е определящо за големия цикатрикс засягащ хориоидеята и вътрешните слоеве на ретината.

При МЛТ, ултракъсите (в **микросекунди**) лазерни пулсове причиняват локализирано термично увреждане на РПЕ , без аксиално и латерално разпространение на топлина към околните тъкани (вътрешна ретина и хориоидея) , дори и при по-голяма мощност на пулсовете. Ето защо МЛТ има някои предимства пред конвенционалната МЛФ: големината на лазерния коагулат е предсказуема, съхранява се зрителното поле и цветната контрастна чувствителност поради липса на увреждане на вътрешната ретина, липсва болка поради незасягане на хориоидеята[197].

При МЛТ лазерните коагулати са невидими при офталмоскопия и ФА [121], но на ОСТ могат се забележат ранни промени в рефлективността на ретината [245].

M. Laursen и съавтори (2004г.) и J. Figueira и съавтори (2009г.) сравняват ефективността на подпраговия микропулсов диоден лазер с конвенционалния аргонов лазер (514 nm) за лечение на клинично сигнификантен ДМЕ , и установяват еднакво добър ефект върху намаляване на едема и стабилизиране на ЗО [150,247]. Други автори също стигат до извода , че подпраговия микропулсов диоден лазер добре повлиява ДМЕ и стабилизира или повишава ЗО , без наличие на странични ефекти [157,261,288, 384]. D. Lavinsky и съавтори (2011г.) установяват, че МЛТ е най-ефективна, когато е с по-висока плътност, т.е. с 5 до 10 повече коагулати [248].

3) Лазертерапия с жълт лазер (577nm)- не се абсорбира от ксантофилния пигмент (във външния и вътрешния плексиформен слой на макулата), което позволява третиране по-близо до центъра на макулата. Абсорбира се от хемоглобина и води до директно затваряне на микроаневризмите. Друго предимство на този лазер е, че е необходима много по-малка енергия в сравненние с аргоновия лазер, за да се получи задоволителен коагулат, което го прави приложим при пациенти с нисък праг на болка и с тънка ретина [43].

4) Селективна лазертерапия (СЛТ) - работи се с двойно честотен Q-модулиран Nd: YLF лазер, при който, подобно на МЛТ, лазерните пулсове са в микросекунди и увреждат селективно РПЕ без засягане на фоторецепторите и хориоидеята [65]. Лазерните коагулати са невидими при офталмоскопия (както при МЛТ), но се виждат на ФА (ангиографския праг е 115 µJ) [158].

5) Pascal (PAttern SCAn Laser)- лазерен фотокоагулатор (532 nm Nd:JAG лазер), при който лазерните пулсове са също къси (от 10 до 20 милисекунди) , но с по- голяма

мощност от конвенционалната МЛФ. Той може да прави множество лазерни коагулати по предварително зададен образец с едно натискане на педала. Следователно предимствата характерни за МЛТ важат и за Pascal – МЛФ , като можем да прибавим още едно предимство: бърза и прецизна лазерна обработка [56,446].

Според пилотното проучване на C. Sanghvi и съавтори от 2008г.- начален опит с Pascal – фотокоагулатор , той е безопасен и ефективен за терапия на ДМЕ и ПДР, и не причинява усложнения , свързани с увреждане на вътрешните слоеве на ретината [362]. Това становище се потвърждава и от друго проучване (Muqit MM et al.,2012г.) , според което е налице и подобрение на ЗО след МЛФ с Pascal на различни съдови заболявания на ретината , вкл. и на фокален и дифузен ДМЕ [293].

6)Умерена макулна грид- техника (УМГ)- при нея лазерните коагулати са с петно 50µm , те са едва видими и обхващат голяма площ от макулата , включително и нееднмните зони. Започват от 500µm от центъра на фовеята и се разпростират почти до съдовите дъги. Микроаневризмите не се третират директно [153]. Целта на по-слабо интензивните коагулати е да няма термично увреждане на вътрешните слоеве на ретината.

Реализирано е проучване на DRCRN (2007г.) сравняващо ефективността на mETDRS –грид и УМГ върху повлияването на ДМЕ. Според него УМГ- техниката е по-малко ефективна по отношение намаляване на дебелината отока и запазване на ЗО в сравнение с mETDRS – грид МЛФ [153].

7) Регенерационна терапия на ретината- лазерна терапия, при която се използват изключително кратки пулсове с цел биостимулация на РПЕ и освобождаване на MMPs (матрикс металопротеинази). Работи се с Q- модулиран двойно честотен Nd: YAG лазер (532nm) с единични 3-ns пулсове.

Тази терапия е приложена на 29 очи с ДМЕ. На 3-тия месец се наблюдава намаление на ЦФД с повече от 5 % при 55% от очите и увеличение на ЗО при по-голяма част от пациентите, като не се установява увреждане на фоторецепторите на микропериметрия [182].

8) Друга навигационна лазерна терапия с 532 nm Nd:JAG лазер - Suprascan 532nm (Quantel Medical), MC-500 Vixi (Nidek), Navilas(OD-OS,GmbH) –позволява дигитално предварително планиране на третирането, при което лазерните коагулати се поставят много по-точно, особено в случаите на микроаневризми [86,239,254]. Установено е, че по-прецизното затваряне на пропускащите микроаневризми в сравнение с конвенционалната МЛФ, води до стабилизиране на дебелината на ретината и намаляване на необходимостта от повторни анти-VEGF инжекции [216,303].

1.5.3. Медикаментозно лечение

Поради недостатъчната ефективност на МЛФ по отношение на редукцията на ДМЕ и подобрението на ЗО, през последните години се прилагат алтернативни медикаментозни средства , самостоятелно или като допълнение към лазертерапията.

1.5.3.1. Кортикостероиди

Кортикостероидите (КС) се прилагат за лечение на възпалителни очни заболявания от 1950г.. През последното десетилетие КС се използват за терапия и на макулна дегенерация свързана с възрастта (МДСВ) , ПДР и макулен едем с различна етиология поради многобройните си положителни ефекти: противовъзпалителен, противооточен, антиангиогенен и антипролиферативен. Освен това е установено, че активирането на гликокортикоидните рецептори защитава ретинните фоторецептори от увреждане, т.е. КС имат и антиапоптотичен ефект [432].

КС повлияват добре дифузния ДМЕ чрез стабилизиране на кръвно- ретинната бариера по следните механизми:

1)Чрез инхибиране на експресията на VEGF- гена [300,301] или моделиране на ефекторните протеини на VEGF- рецепторите [133].

2)Чрез подтискане на възпалителния процес:

-Инхибирайки продукцията на група II фосфолипаза А2, КС блокират възпалителния отговор още в началото на каскадата [298].

-Инхибирайки левкостазата чрез блокиране на ICAM -1, TNF-α и други медиатори на различни нива [406].

-Редуцирайки експресията на матрикс металопротеиназите (ММП) [297].

Установен е и още един механизъм: КС намаляват експресията на аквапорин-4 гена, който в ретинен модел индуцира едем в исхемична среда [97].

Съществуват различни начини на приложение на КС за лечение на ДМЕ: системно, интравитреално, субтеноново инжектиране, стероидни импланти.

Системното приложение не се използва поради многобройните общи странични ефекти на КС.

1.5.3.1.1. Интравитреално приложение на КС

Интравитреалното приложение е най- често използваното. То има две основни предимства: 1) постига се по- висока концентрация на КС в задния сегмент на окото за по- дълго време поради преминаване на очната кръвно-ретинна бариера; 2) КС не предизвикват системни странични ефекти. Основният им недостатък , обаче, са локалните усложнения: повишено вътреочно налягане (ВОН) и катаракта [203]. Освен това са възможни и странични явления свързани с инжектирането им: отлепване на ретината, хеморагия в стъкловидното тяло, бактериален ендофталмит, стерилен ендофталмит [95,204,356].

Първият интравитреален КС приложен за лечение на ДМЕ е интравитреалния Dexamethasone (ИД). Установено е, че той повлиява ДМЕ, но е с много краткотраен ефект поради задържането му в стъкловидното тяло между 4 и 7 дни след инжектирането [409]. K. Wang и съавтори (2008г.) съобщават, че ИД успешно инхибира левкостазата и блокира експресията на VEGF и ICAM-1 в ретинен модел [429].Според малко пилотно проучване на C. Chan и съавтори от 2010г., еднократното инжектиране на ИД не води до съществено подобрение на ДМЕ при тримесечно проследяване [80].

Най- често прилаганият интравитреален КС за лечение на дифузен ДМЕ, е по-липофилния Triamcinolone Acetonide . Продължителността на действието му е между 3 и 6 месеца. P. Beer и съавтори (2003г.) установяват , че след еднократно инжектиране на 4 мг. интравитреален Triamcinolone Acetonide (ИТА), терапевтичния му ефект е около три месеца [53].

Много автори, A. Martidis и съавтори (2002г.) [269], J. Jonas и съавтори (2003г.) [202], M. Gillies и съавтори (2006г.) [173], F. Batioglu и съавтори (2007г.) [52], D. Hauser и съавтори (2008г.) [186], установяват положителния ефект на ИТА върху дифузния и персистиращия след лазертерапия ДМЕ (подобрение на ЗО с 3,1 до 8,1 букви). Някои от тях демонстрират краткотрайността на този положителен резултат, както и проявата на странични ефекти като катаракта, глаукома, ендофталмит. F. Batioglu и съавтори установяват, че при 39% от пациентите, третирани еднократно с ИТА, се налага повторна инжекция за 24- месечен период поради рецидив на едема [52]. Реинжекциите, от своя страна, водят до увеличаване честотата на усложненията.

Според малко проучване на И. Петкова и съавтори от 2006г, приложението на ИТА по време на ППВ или катарактна екстракция води до подобрение на най-добре коригираната зрителна острота (НКЗО) при болни с ДМЕ [18].

D. Lam и съавтори (2007г.) сравняват 4мг ИТА с комбинирано приложение на 4мг ИТА и МЛФ, и монотерапия с МЛФ, и не установяват съществена разлика в крайната НКЗО на трите групи за 6-месечен период на проследяване [244].

Клинично проучване на DRCRN (2008г. и 2009г) , сравнява ефективността и безопасността на 1мг. и 4мг. ИТА и фокална/грид МЛФ за лечение на ДМЕ и установява, че след 4 месеца зрителните резултати са значително по-добри при двете групи на ИТА, но след 2 и 3 години лазертерапията се оказва по- ефективна и причинява по-малко странични ефекти от ИТА [106,107].

В разгледаните до тук проучвания за третиране на ДМЕ с ИТА, авторите не конкретизират морфологичния тип на едема според ОСТ(дифузен, кистоиден и със серозно отлепване на невроепитела). Само в няколко публикации демонстрират , че лечението с ИТА води до по-добри резултати при кистоидния тип ДМЕ в сравнение с дифузния и едема със серозно отлепване[221,378,383].

1.5.3.1.2. Субтеноново приложение на КС

За да се избегне риска от усложнения, някои автори препоръчват субтеноново инжектиране на КС.

J. Toda и съавтори (2007г.) установяват положителния анатомичен ефект от този метод на първия и третия месец [415].

Според наблюденията на други автори, интравитреалното приложение на ТА е по-ефективно от субтеноновото за лечение на ДМЕ [57,78,322].

Проспективно рандомизирано клинично проучване на DRCRN от 2007г. не показва статистически значима разлика между фокална МЛФ и самостоятелно субтеноново инжектиране на ТА, или комбинирано с фокална МЛФ [104].

1.5.3.1.3. Стероидни импланти

Друга алтернатива на честите интравитреални инжекции на ТА са т. нар. стероидни импланти, чиято цел е постигане на по- дълготраен ефект и намален риск от усложнения. Според начина на освобождаване на КС в стъкловидното тяло, те биват резервоарни и биодеградабилни.

1) Резервоарни – те са по- ефективни , действат по- продължително, но по- често дават усложнения като катаракта и глаукома.

• Retisert (Baush and Lomb)- съдържа 0,59 мг. Fluocinolone Acetonide. Имплантира се хирургично през 3,5 мм. инцизия и се зашива за очната стена. Ефектът му трае 30 месеца [191] , като началната доза е 0,6 µg/ ден, след 1 месец тя намалява на 0,3-0,4 µg/ден. Одобрен е от FDA (Food and Drug Administration) за лечение на хроничен увеит.

Фаза III на мултицентрово клинично проучване с Retisert (2011г.), включващо 197 пациента с ДМЕ, показва много добри резултати: повишаване на ЗО с 3 и повече реда за тригодишен период при 28% от третираните очи, спрямо 15% при нетретираните. Установена е и висока честота на очни усложнения: след 18 месеца до 3 години 55,9% от очите развиват катаракта, около 35%- глаукома [334].

• Iluvien (Alimera)- съдържа също Fluocinolone Acetonide, но за разлика от зашития Retisert, той се инжектира през парс плана и попада по- назад, в долната част на стъкловидното тяло, което е предимство както по отношение на засилване на положителния ефект върху макулата, така и за намаляване на страничните ефекти.

Iluvien е единственият медикамент одобрен (от 17 европейски държави) специално за лечение на хроничен ДМЕ, неповлияващ се от друга терапия.

Във фаза III на плацебо- контролираното клинично проучване FAME (Fluocinolone Acetonide in Diabetic Macular Edema)(2012г.) са включени 956 пациента с ДМЕ. Сравняват се 2 дози ФА (0,23µg/ден и 0.45µg/ден). Според тригодишните резултати, при 28,7% от пациентите с ниска доза, при 27,8% от пациентите с висока доза и при 18,9% от плацебо- пациентите, се наблюдава повишаване на ЗО с 3 и повече реда. Сравняват се и резултатите на пациентите с хроничен ДМЕ (давност > 1.73 години) и нехроничен ДМЕ (давност < 1.73 години). Повишение на ЗО с 3 и повече реда се наблюдава съответно при 32.8% и 25%. Установена е висока честота на развитие на катаракта (80% и 87.2% спрямо 27.3% при плацебо-групата) и повишено ВОН (37% и 46% спрямо 12% при плацебо-групата) [75,76].

2) Биодеградабилни- те са с по- краткотрайно действие, но по- рядко водят до очни усложнения.

• Ozurdex (Allergan) - съдържа 350µg или 700 µg Dexamethasone и биодеградабилен кополимер. Инжектира се в стъкловидното тяло, и след резорбцията на кополимера, Дексаметазонът се освобождава бифазно- във висока доза за 6 седмици, последвана от ниска, но терапевтична доза за 4 до 6 месеца [149]. Одобрен е от FDA за лечение на макулен едем причинен от стволова венозна оклузия и на ДМЕ.

Рандомизирано клинично проучване (2010г.) включва 171 пациенти с персистиращ ДМЕ, разделени на 3 групи: на лечение с 350µg имплант, със 700µg имплант, и под наблюдение. Резултатите са много добри на 90-тия ден. Установено е повишаване на ЗО с 2 или повече реда при третираните с Ozurdex (33%), в сравнение с нетретираните пациенти (12%). На 180-тия ден, обаче, не се установява статистически значима разлика между резултатите на трите групи, от което може да се заключи, че лечебния ефект на ИД е около 3 месеца. ВОН се повишава при първите две групи (14.5/9.4% в сравнение с 0%), но не се наблюдава статистически значима разлика по отношение развитието на катаракта [181].

Друго рандомизирано проучване (2014г.) , фаза III, включва 1048 пациенти с ДМЕ, разделени също на 3 групи: на лечение с 350µm Ozurdex , с 700µm Ozurdex и плацебо. След период на проследяване от 3 години е установено повишение на ЗО с 3 и повече реда, съответно при 18,4% , 22,2%, и 12% от пациентите, а средното повишение е с 3.6, 3.5 и 2.0 букви. Развитието на катаракта е съответно при 64,1%, 67,9% и 20,4% от факичните пациенти. Повишение на ВОН ≥ 25mmHg е установено при 27,4%, 32% и 4,3% [58].

Клинично проучване (2011г.) сравнява комбинираното приложение на Дексаметазоновия имплант с МЛФ и монотерапия с МЛФ. Комбинираното лечение повишава значително ЗО между 1-вия и 9-тия месец, но на 12-тия месец не се установява статистически значима разлика между двете групи.Установено е повишение на ВОН при първата група (20% в сравнение с 1.6%) [71].

Според проучване на R. Lazic и съавтори от 2014г., Ozurdex може да бъде алтернативна терапия на хроничния ДМЕ, неповлияващ се от три апликации на анти-VEGF медикамент. Той подобрява ЗО и намалява ЦФД до 4 месеца след инжектирането му, като ВОН се покачва незначително [249].

В обобщение, Дексаметазоновият имплант е първо средство на избор при (A. Loewenstein , EURETINA 2014г.) [259]:

- Псевдофакия
- Възраст над 60 години
- Наличие на сърдечно-съдово заболяване
- Витректомизирани пациенти
- Невъзможност за чести контролни прегледи и интравитреални апликации

• I-vation (Surmodics)- представлява halметален спираловиден скелет, покрит с 925µg TA и полимер. Спираловидната му структура увеличава повърхността на импланта, и намалява инвазивността при имплантацията му.

Във фаза I на проспективно, рандомизирано, мултицентрово клинично проучване (2008г.) са включени 31 пациента с персистиращ ДМЕ, третирани с бавно освобождаващ се и бързо освобождаващ се ТА. За 18 месеца е установено намаление на ЦФД средно с 237µm, повишаване на ЗО средно с 18 букви. ВОН е повишено само с 1,8 mmHg [135].

• Verisome (Icon Bioscience)- инжектира се интравитреално и освобождава ТА повече от 1 година. Установена е добра поносимост на импланта при заешки очи [192]. Предстои да се изследва безопасността и ефекта на препарата при пациенти с ДМЕ.

1.5.3.2. Интравитреални анти- VEGF средства

VEGF играе основна роля в патогенезата на ДМЕ, нарушавайки КРБ по няколко начина: уврежда здравите междуендотелни връзки на съдовете увеличавайки фосфорилирането им, причинява фенестрация и фрагментация на ендотелните клетки и дегенеративни промени на ендотелните базални мембрани[118,137,212]. VEGF е и проинфламаторен фактор : причинява левкостаза на ниво съдов ендотел, капилярна оклузия и апоптоза на ендотелни клетки [285]. В резултат на това се нарушава интегритета на ретинните микросъдове , с последваща екстравазация на плазмени протеини в екстрацелуларното пространство.

Известни са много изоформи на VEGF. Счита се, че VEGF- A се увеличава при наличие на патологична неоваскуларизация и повишена съдова пропускливост [34,194]. Доказано е, че в очи с ДМЕ с изразена пропускливост на съдовете, нивото на VEGF-A е значително по-високо, отколкото в тези със слаба пропускливост [161,162].VEGF-A има шест изоформи:121,145,165,183,189 и 206, от които VEGF-A 165 играе най-голяма роля в патологичната ангиогенеза [414].

VEGF се експресира от ретинните ендотелни клетки и от клетките на ретинния пигментен епител под въздействието на хипоксия и хипогликемия [363,376].

Разработват се терапевтични средства , блокиращи VEGF на различни нива : генетично синтезиране на VEGF протеина, посттранслационната му инактивация, блокиране на VEGF рецепторите върху таргетните клетки, инхибиране на VEGF-рецепторната активация, неутрализиране на клетъчния отговор към VEGF [212].

Субстанциите които блокират VEGF са въведени в практиката първоначално за повлияване на влажната форма на МДСВ [270]. Впоследствие те започват да се използват и за лечение на макулен едем при ДР и ретинни венозни оклузии поради факта, че VEGF играе основна роля в патогенезата им [20,164].

Интравитреалните анти- VEGF средства, за разлика от интравитреалните КС, са с много добра поносимост и минимален риск от системни и очни усложнения [73,74,115,155,270,309,422]. Описани са следните системни усложнения: повишение на артериалното налягане, повишен риск от сърдечно-съдови и мозъчно-съдови инциденти, аневризма на илиачните артерии и др. От очните усложнения се съобщава за субконюнктивна хеморагия, бактериален ендофталмит, стерилен ендофталмит, витреална хеморагия, тракционно отлепване на ретината .

Прилагат се следните медикаменти: Pegaptanib Sodium, Ranibizumab, Bevacizumab, Aflibercept.

1.5.3.2.1. Pegaptanib Sodium

Pegaptanib Sodium (Macugen, Pfizer/OSI Eyetech) представлява модифициран олигонуклеотид, аптамер с молекулно тегло от 50 KD, който е активен само срещу

VEGF- A165, т.е. той е селективен [305]. Macugen е първото одобрено от FDA интравитреално анти- VEGF средство за лечение на хориоидна неоваскуларизация при МДСВ [178].

Две рандомизирани клинични проучвания сравняват интравитреален Pegabtanib (ИП) с плацебо-инжекция за лечение на ДМЕ.

Първото (E.Cunningham и съавтори,2005г.) сравнява три дози ИП (0.3, 1 и 3мг) с плацебо-инжекция. След 6 месеца ЗО е значително по-висока при пациентите на 0.3 и 1мг ИП , в сравнение с тези на 3мг и плацебо [96].

Второто проучване (M. Sultan и съавтори, 2011г.) е с период на проследяване 2 години и сравнява ИП (0.3мг) с плацебо-инжекция. Средното повишение на НКЗО е значително по-голямо при ИП-групата(+6,1 букви), в сравнение с плацебо-групата (+1,3 букви) [404].

1.5.3.2.2. Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis, Genentech/ Novartis Pharma) представлява рекомбинантен хуманизиран моноклонален анти-VEGF антитяло фрагмент с молекулно тегло от 48 KD, който свързва и инхибира всички изоформи на VEGF-A (**таблица 3**). Той е неселективен. Одобрен е от FDA за лечение на ексудативна МДСВ и на макулен едем, причинен от венозна оклузия.От януари 2011г. Европейската Комисия го одобрява за лечение на ДМЕ.

Налице са няколко големи рандомизирани клинични проучвания за ефекта на интравитреалния Ranibizumab (ИР) за лечение на ДМЕ, сравняващи го с плацебо, с МЛФ, или с комбинирана терапия (ИР+МЛФ). В нито едно от тях не е посочен типа на ДМЕ според ОСТ(дифузен, кистоиден или със серозно отлепване на невроепитела).

1.5.3.2.2.1. ИР сравнен с плацебо

12- месечното рандомизирано клинично проучване RESOLVE (Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema With Center Involvment)(2010г.) включва 151 пациенти, разделени на 3 групи:1) плацебо,2) на лечение с 0.3мг ИР и 3) на лечение с 0.5мг ИР. След 3 инжекции ИР всеки месец, на някои пациенти е приложена МЛФ. Лечението се прекратява ако ЦФД е ≤ 225μm и НКЗО е ≥ 79 букви, и продължава ако ЦФД се увеличи с ≥ 50μm и НКЗО намалее с 5 или повече букви и е ≤ 74 букви. След 12- месечно проследяване , при двете групи третирани с ИР, НКЗО е повишена средно с 10.3 букви, а ЦФД е намалена средно с 194μm , докато при плацебо- групата НКЗО е понижена средно с 1.4 букви, а ЦФД е намалена средно с 48μm [275].

През 2012г. Q. Nguyen и съавтори докладва резултатите от фаза III на 24- месечните клинични проучвания RISE&RIDE (A Study of Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema With Center Involvment Secondary to Diabetes Mellitus). 759 пациенти са разделени на 3 групи: 1) на лечение с 0.3 мг ИР, 2) на лечение с 0.5мг ИР и 3) плацебо. Резултатите са следните: повишение на НКЗО съответно средно с 12.5 букви, 11.9 букви и 2.6 букви. По отношение на ЦДМ : при 1-ва група намаление средно с 250.6µm, при 2-ра- намаление с 253.1µm, а при плацебо-групата- повишение с 133.6µm [309]. Тези резултати се запазват и до 36-тия месец [67].

1.5.3.2.2.2. ИР сравнен с МЛФ и с комбинирано лечение (ИР+МЛФ)

В рандомизираното клинично проучване READ-2 (Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes)(2009г. и 2010г.) са включени 126 пациента с ДМЕ. Те са разделени на 3 групи: 1) на монотерапия с 0.5мг ИР, приложен в началото, на 1-вия , 3-тия и 5-тия месец ; 2) на монотерапия с фокална /грид МЛФ в началото и на 3-тия месец при персистиране на ДМЕ; 3) на комбинирана терапия- 0.5 мг ИР, последван от фокална/грид МЛФ на 1-вата седмица и на 3-тия месец. Резултатите след 6 месечно проследяване са следните: при 1-ва група (ИР)- повишение на НКЗО средно с 7.2 букви , 50% редукция на ЦФД; при 2-ра група (лазертерапия)- понижение на НКЗО средно с 0.4 букви,33% редукция на ЦФД; при 3-та група (комбинирана терапия)- повишение на НКЗО средно с 3.8 букви, 45% редукция на ЦФД [307].Изводът е, че за кратък период от 6 месеца , монотерапията с ИР дава значително по- добри резултати от МЛФ.Около 80% от пациентите са проследени 24 месеца, като след 6-тия месец при всички лечението е продължило само с ИР (критерий за продължаване на терапията е ЦФД над 250µm). Пациентите от 1-ва група са лекувани с най- голям брой допълнителни инжекции ИР (средно 5.3), от 2-ра група- средно 4.4, и от 3-та група- най- малко инжекции- средно 2.9. След 24 месечно проследяване повишението на НКЗО е съответно със 7.7 , 5.1 и 6.8 букви. Процента на пациентите от трите групи, при които НКЗО се е повишила с 15 и повече букви е съответно 24%, 17.6% и 26%. Изводът от 24 месечното проследяване е , че комбинираното лечение (ИР+ МЛФ) дава много добри резултати, като броя на интравитреалните инжекции е редуциран значително [308]. След 36 месечно проследяване НКЗО при очите на монотерапия с ИР се повишава с 10.3 букви, докато при другите две групи повишението на НКЗО не се променя значително [117].

В 12- месечното рандомизирано клинично проучване RESTORE (Efficacy and Savety of Ranibizumab in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema) (2011г.), 345 пациенти са разделени също на 3 групи: 1) монотерапия с ИР, 2)комбинирано лечение (ИР+ МЛФ) и 3) монотерапия с МЛФ. Резултатите са : повишение на НКЗО съответно с 6.1, 5.9 и 0.8 букви, намаление на ЦФД съответно с 118.7µm,128.3µm и 61.3µm [282]. Авторите стигат до заключението, че монотерапията с ИР и комбинираното лечение (ИР+МЛФ) постигат по-добра ЗО, в сравнение с монотерапията с МЛФ, като за 1 година не се установяват съществени различия в резултатите на първите две групи. Тези резултати се запазват и до 36-тия месец, като средния брой на инжекциите намалява значително, а повишението на НКЗО е съответно с 8.0, 6.7 и 6.0 букви [366].

Налице е и едно рандомизирано клинично проучване на DRCRN (2010г, 2011г.и 2012г.): Laser-Ranibizumab-Triamcinolone for DME (LRT for DME). Пациентите са разделени на 4 групи : 1) монотерапия с МЛФ,2) ИР+ бърза МЛФ, 3) ИР+ отсрочена (≥24 седмици) МЛФ, 4) ИТ+ бърза МЛФ. След 2 –годишно проследяване на факичните пациенти ,50 % от очите на комбинирано лечение (2-ра и 3-та група) и само 28% от очите на монотерапия с МЛФ ,подобряват ЗО.При псевдофакичните, 3-та и 4-та група са с най- добри резултати, а 1-ва – с най-лоши [108,109]. След 3-годишно проследяване се установяват по-добри резултати при комбинираното лечение ИР с отсрочена (над 24 седмици) МЛФ (56% подобряват ЗО над 10 букви), в сравнение с ИР с бърза МЛФ (42% подобряват ЗО над 10 букви) [110].

Рандомизираното клинично проучване REVEAL (Efficacy and Savety of Ranibizumab in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema)(2012г.), също сравнява монотерапия с МЛФ, монотерапия с ИР и комбинирането им , при азиатски пациенти. След 12 месеца се установява подобрение на ЗО при двете групи третирани с ИР , като комбинирането му с МЛФ не води до по-добри резултати [313].

Проучване на M. Kernt от 2013г. сравнява монотерапия с ИР и комбинирането му с навигацинна МЛФ и след 12 месеца установява еднакво подобрение на ЗО, но значително по-малък брой инжекции ИР при комбинираното лечение [217].

Таблица 3. Фармакологична характеристика на най-често прилаганите анти-VEFG медикаменти при ДМЕ [112,139,168,169,348,411,447]

	Ranibizumab	**Aflibercept**	**Bevacizumab**
Размер	48 KD	97-115 KD	149 KD
Структура	Антитяло фрагмент	Рекомбинантен рецепторен протеин	Моноклонално антитяло
Мишена	Всички изоформи на VEGF-A	Всички изоформи на VEGF-A,VEGF-B и плацентарния растежен фактор	Всички изоформи на VEGF-A
Полуживот при хора Очен Системен	 9 дни 2 часа	 Неизвестен 4-5 дни	 6.7 дни 20 дни

1.5.3.2.3. Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin, Genentech) представлява рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло с молекулно тегло от 149 KD, което свързва и инхибира всички изоформи на VEGF-A (**таблица 3**). Той е неселективен. Одобрен е от FDA за лечение на метастатичен колоректален тумор, метастатичен карцином на бъбреците и глиобластом, и се прилага успешно при тези заболявания [144]. Въпреки че приложението му при очни заболявания е „off- label”, интравитреалния Bevacizumab (ИБ) е нетоксичен за окото [164,263] и е най- често използваното и с добър терапевтичен ефект анти- VEGF средство за лечение както на ДМЕ, така и на други очни заболявания: ексудативна МДСВ, макулен едем причинен от венозна оклузия, фиброваскуларни пролиферации при ПДР, рубеоза на ириса, ретинопатия на недоносеното [45,195,271,373,395].

Все още не е известно в каква степен анти-VEGF антителата проникват в човешка ретина, но е установена пълна проникваемост на ИБ в ретината на животински модел [277,375]. Освен това е доказана нетоксичността му в концентрация до 2,5мг за ретината на зайци албиноси [268].

Интересен факт е, че ИБ приложен в едното око, води до редукция на ЦФД и в другото око на пациент с ДМЕ. Това не се получава при ИР [47]. Няколко скорошни проучвания установяват, че ИБ понижава системните нива на VEGF в много по-голяма степен от ИР [46,448] . Предполага се, че това се дължи на Fc фрагмента в структурата на ИБ, който удължава системния му полуживот. Такъв Fc фрагмент е налице и при Aflibercept, но липсва при ИР [418].

1.5.3.2.3.1. Сравнение на две различни дози ИБ за лечение на ДМЕ

Проучване на D. Lam и съавтори не установява статистически значима разлика по отношение на подобрението на ЗО при третиране на ДМЕ с две различни дози ИБ [243] (**таблица 4**).

Таблица 4. Резултати от сравнение на две различни дози ИБ за лечение на ДМЕ

Клин. проучване	ИБ - доза и честота на приложение	Лечение за сравнение	Период на проследяване (в седмици)	Резултати
D. Lam и съавтори, 2009г. [243]	Три инжекции 1.25мг на 6 седмици (23 очи)	Три инжекции 2.5мг ИБ на 6 седмици (25 очи)	24	Несе установяват значителни различия в резултатите на двете групи.

ИБ-интравитреален Bevacizumab

1.5.3.2.3.2. ИБ сравнен с ИТА монотерапия и с комбинирано лечение (ИБ+ИТА)

В **таблица 5** са показани публикуваните до момента 9 рандомизирани клинични проучвания за приложението ИБ сравнен с ИТА монотерапия и с комбинирано лечение (ИБ+ИТА) при ДМЕ [29,141,258,314,326,377,381,390,392]. От крайните им резултати може да се обобщи, че не се наблюдават съществени различия между трите начина на повлияване на ЗО. Прибавянето на ИТА към ИБ не води до по-добри терапевтични резултати.

Таблица 5. Резултати от рандомизирани клинични проучвания за третиране на ДМЕ с ИБ сравнен с ИТА монотерапия и с комбинирано лечение (ИБ+ИТА)

Клин. проучване	ИБ- доза и честота на приложение	Лечение за сравнение	Период на проследяване (в седми-ци)	Резултати
H. Ahmadieh и съавтори,2008г. [29]	1.25мг три инжекции (115 очи)	• три инжекции ИБ 1.25мг+ една инжекция ИТА 2мг (37 очи) •плацебо-инжекция (37 очи)	24	Групите на ИБ и ИБ+ИТА имат по-добър функционален и анатомичен резултат от плацебо-групата.Няма значителна разлика между ИБ и ИБ+ИТА групите.
L. Paccola и съавтори, 2008г. (IBEME study) [326]	1.5мг еднократно	4мг ИТА еднократно	24	Групата на ИТА е с по- добри и малко по-дълготрайни резултати от групата на ИБ.
M.Shimura и съавтори,2008г. [377]	1,25мг еднократно	4мг ИТА еднократно	24	Групата на ИТА е с по- добри резултати от групата на ИБ.
H. Faghihi и съавтори, 2008г.[141]	1.25мг еднократно (42 очи)	•ИБ1.25мг+ ИТА 2мг (41 очи) •МЛФ (47 очи)	16	Не са установени значителни различия в ЗО
M. Soheilian и съавтори, 2009г. [390]	1.25мг еднократно (50 очи)	•ИБ 1.25мг+ ИТА 2мг (50 очи) •МЛФ (50 очи)	24	ЗО е най- висока при групата на монотерапия с ИБ
M. Soheilian и съавтори, 2012г. [392]	1.25мг еднократно (50 очи)	•ИБ 1.25мг+ ИТА 2мг (50 очи) •МЛФ (50 очи)	9**6**	Не са установени значителни различия в ЗО
H. Oliveira Neto и съавтори, 2011г. [314]	1.25мг шест инжекции	•ИТ 4мг шест инжекции •ИБ 1.25мг+ ИТА 4мг шест инжекции	24	Не са установени значителни различия в ЗО
J. Lim и съавтори, 2012г. [258]	1.25мг две инжекции	•ИТА 2мг •ИБ 1.25мг+ ИТА 2мг	48	Не са установени значителни различия в ЗО
N. Shoeibi и съавтори,2013г. [381]	1.25мг три инжекции (41 очи)	•ИБ1.25мг+ ИТА 2мг (37 очи) •плацебо-инжекция(37 очи)	48	Не са установени значителни различия в ЗО между ИБ и ИБ+ИТА групите.

ИБ-интравитреален Bevacizumab; ИТА-интравитреален Triamcinolone Acetonide; МЛФ-макулна лазерна фотокоагулация.

1.5.3.2.3.3. ИБ сравнен с монотерапия с МЛФ за лечение на ДМЕ

M. Michaelides и съавтори и R. Rajendram и съавтори (BOLT Study) установяват значително по-добри резултати при пациентите третирани с ИБ (+8.6 букви), в сравнение с тези на монотерапия с МЛФ (+0.5 букви) за период от 12 и 24 месеца [280,281,345]. M. Soheilian и съавтори показват подобни резултати при 6-месечно проследяване, но при по-дълъг период (24 месеца) не установяват съществени различия в подобрението на ЗО при двете групи [390,392]. Рандомозирано проучване на DRCRN също не установява съществени различия в крайните резултати при двете групи, дори и за 6-месечен период на проследяване [105](**таблица 6**).

Таблица 6. Резултати от рандомизирани клинични проучвания за третиране на ДМЕ с ИБ сравнен с монотерапия с МЛФ

Клин. проучване	ИБ- доза и честота на приложение	Лечение за сравнение	Период на проследяване (в седмици)	Резултати
M. Michaelides и съавтори,2010г. (BOLT study)[280,281]	1.25мг, минимум 3 , максимум 9 инжекции	МЛФ, минимум 1 , максимум 4 сеанса	48	Групата на ИБ е с по-добри резултати
R. Rajendram и съавтори, 2012г. (BOLT study) [345]	1.25мг, средно 4 инжекции през 2-рата година	МЛФ	96	Групата на ИБ е с по-добри резултати
M. Soheilian и съавтори, 2009г. [390]	1.25мг еднократно (50 очи)	•ИБ 1.25мг+ ИТА 2мг (50 очи) •МЛФ (50 очи)	24	ЗО е най- висока при групата на монотерапия с ИБ
M. Soheilian и съавтори, 2012г. [392]	1.25мг еднократно (50 очи)	•ИБ 1.25мг+ ИТА 2мг (50 очи) •МЛФ (50 очи)	9**6**	Не са установени значителни различия в ЗО
DRCRN, 2007г. [105]	1.25мг в началото и след 6 седм. (22 очи)	•МЛФ (19 очи) •ИБ 2.5мг в началото и след 6 седм. (24 очи) •ИБ 1.25мг в началото и плацебо-инжекция след 6 седм. (22 очи) •ИБ 1.25мг в началото и след 6 седм., и МЛФ след 3 седм. (22 очи)	24	Не са установени значителни различия в резултатите на отделните групи

ИБ-интравитреален Bevacizumab; ИТА-интравитреален Triamcinolone Acetonide; МЛФ-макулна лазерна фотокоагулация.

1.5.3.2.3.4. ИБ сравнен с комбинирано лечение (ИБ+МЛФ) за лечение на ДМЕ

В **таблица 7** са показани публикуваните до момента 6 рандомизирани клинични проучвания за приложението ИБ сравнен с комбинирано лечение (ИБ+МЛФ) при ДМЕ [40,105,142,253,393,394]. От крайните им резултати може да се обобщи, че не се наблюдават съществени различия в постигнатата ЗО. Единствено J. Arevalo и съавтори отбелязват по-добри зрителни резултати от монотерапията с ИБ [40].

Таблица 7. Резултати от рандомизирани клин. проучвания за третиране на ДМЕ с ИБ сравнен с комбинирано лечение (ИБ+МЛФ)

Клин. проучване	ИБ- доза и честота на приложение	Лечение за сравнение	Период на просле-дяване (в седм.)	Резултати
DRCRN, 2007г. [105]	1.25мг в началото и след 6 седм. (22 очи)	•МЛФ(19 очи) •ИБ 2.5мг в началото и след 6 седм. (24 очи) •ИБ 1.25мг в началото и плацебо-инжекция след 6 седм. (22 очи) •ИБ 1.25мг в началото и след 6 седм., и МЛФ след 3 седм. (22 очи)	24	Не се установяват значителни различия в резултатите на отделните групи
H. Faghihi и съавтори,2010г. [142]	1.25мг (средно 2,23 инжекции) (41 очи)	•ИБ 1.25мг (средно 2,49 инжекции)+ еднократно МЛФ (37 очи)	24	Не са установени значителни различия в ЗО между ИБ и ИБ+МЛФ групите
S.Lee и съавтори, 2011г. [253]	2.5мг еднократно и при нужда (90 очи)	•ИБ 2.5мг + МЛФ след 4 седм. (38 очи)	24	Не са установени значителни различия в резултатите на отделните групи
K. Solaiman и съавтори,2010 г. [393]	1,25мг еднократно	• МЛФ • ИБ 1.25мг и МЛФ след 3 седмици	24	Не са установени значителни различия в ЗО
K. Solaiman и съавтори, 2013г. [394]	1,25мг (средно 3,27 инжекции) (22 очи)	•ИБ 1.25мг (средно 2,36 инжекции) +еднократно МЛФ (22 очи)	48	Не са установени значителни различия в ЗО, но са намалени броя на инжекциите при комб. група

J. Arevalo и съавтори, 2013г.[40]	1,25мг еднократно и при нужда (141 очи)	• МЛФ (120 очи) • ИБ 1.25мг + МЛФ (157 очи)	96	Наи-добри резултати са постигнати при групата на монотерапия с ИБ

ИБ-интравитреален Bevacizumab; МЛФ- макулна лазерна фотокоагулация.

От показаните в **таблица 7** проучвания, единствено S. Lee и съавтори разделят пациентите на три групи според ОСТ-морфологията на едема (дифузен, кистоиден и едем със серозно отлепване на невроепитела). Те изследват как монотерапията с ИБ и комбинираното лечение (ИБ и последваща след 1 месец МЛФ) повлиява трите морфологични типа ДМЕ, и установяват, че след 6 месеца и двата терапевтични метода водят до значително намаление на ЦФД и при трите групи, но не демонстрират дали тези методи повлияват по различен начин ЗО при отделните типове едем [253].

1.5.3.2.3.5. ИБ сравнен с ИД - имплант

Рандомизираното клинично проучване BEVORDEX от 2014г. сравнява два вида лечение на ДМЕ: ИБ на всеки 4 седмици и ИД - имплант (Ozurdex) на всеки 16 седмици. След 12-месечно проследяване не се установява разлика в повишението на ЗО при двете групи (40% повишават ЗО с ≥ 10 букви), като анатомичния резултат в групата на ИД - имплант е по-добър и броя на инжекциите е по-малък. Само при пациентите третирани с ИД - имплант се наблюдава намаление на ЗО, най-вече поради развитие на катаракта [174].

1.5.3.2.3.6. ИБ сравнен с ИР

Клинично проучване (2012г.), сравняващо приложение на 0.5мг ИР и 1.5мг ИБ веднъж месечно, не установява статистически значима разлика в постигнатите резултати след 48 седмици на проследяване [205].

J. Ford и съавтори (2012г.) сравняват индиректно ИР и ИБ чрез сравняване на резултатите от пет проучвания, и също не намират съществена разлика в ефективността им [154].

1.5.3.2.3.7. Несравнителни проучвания за ефекта на ИБ за лечение на ДМЕ

Проведени са още няколко нерандомизирани клинични проучвания, демонстриращи ефекта на ИБ върху ДМЕ [39,51,90,235,302,316,325,444] (**таблица 8**). При повечето от тях резултатите са положителни , като ЗО се повишава в различна степен. Впечатляващо е проучването на G. Barteselli и съавтори, показващо значително повишение на ЗО и малък брой реинжекции при комбиниране на ИБ с навигацинна МЛФ [51].

Таблица 8. Нерандомизирани клинични проучвания за ефекта на ИБ върху ДМЕ

Автор	Вид клин. проучване	ИБ- доза и честота на приложение	Период на просле дяване (в седм.)	Резултати
J. Arevalo и съавтори, 2009г.[39]	многоцентрово ретроспективно	При 19%-1.25мг; при 81%-2.5мг. Среден брой инжекции на око-5,8 (от 1 до 15).	96	Стабилизиране или подобрение на НКЗО.Не се установява съществена разлика между 1.25мг и 2.5мг ИБ.
D. Kook и съавтори,2008г. [235]	ретроспективно	1.25мг, максимум 3 инжекции	48	На 24-та седм. – понижение на НКЗО с 1.6 букви; на 48 седм.- повишение с 5.1 букви.
E. Chung и съавтори,2008г. [90]	ретроспективно	1.25мг, поне една инжекция	12	При 50% от групата с исхемична макулопатия и при 21% с неисхемична- намаление на НКЗО с ≥ 5 букви
A.Yanyali и съавтори, 2007г.[444]	ретроспективно	1.25мг Три инжекции през 1 месец	24	Няма промяна в НКЗО при витректомизирани очи
A.Neubauer и съавтори, 2007г.[302]	ретроспективно	1.25мг Една инжекция	24	ИБ повлиява периферната ретинна исхемия за кратък период от време
K. Ornek and N. Ornek, 2008г.[316]	проспективно	1.25мг Една инжекция	4	НКЗО се повишава при 70% и не се променя при 30% от случаите
A.Ozkiris, 2009г.[325]	проспективно	2.5мг/0.1мл Една инжекция	22.4	ИБ е ефективен за първично лечение на ДМЕ
G. Barteselli и съавтори, 2013г. [51]	ретроспективно	1.25мг месечни инжекции до достигане на ЦФД < 300µm + навигационна МЛФ	48	Значително повишение на ЗО и стабилизирането и след навигацинната МЛФ;малък брой реинжекции

ИБ- интравитреален Bevacizumab; МЛФ- макулна лазерна фотокоагулация

Във всички разгледани до тук проучвания за ефекта на ИБ за лечение на нетракционния ДМЕ авторите не уточняват морфологичния тип на едема според ОСТ. Налице са ограничен брой проучвания, в които пациентите са разделени на три групи – с дифузен едем, с кистоиден едем и с едем със серозно отлепване на невроепитела.

Някои автори, като Warid Al-Laftah и съавтори (2010г), M. Schimura и съавтори (2013г.) и M. Kim и съавтори (2011г), установяват най-добро повлияване на ЗО при дифузния тип ДМЕ [219,379,430]. Други, като M. Roh и съавтори (2010г.) и P. Wu и съавтори (2012г.), установяват най-добри зрителни резултати при кистоидния ДМЕ [353,439]. A. Koytak и съавтори (2013г.) и H. Cheema и съавтори (2014г.) пък не намират статистически значима разлика между трите групи ДМЕ по отношение на промяната на ЗО [82,238]. По отношение на ЦФД след лечение с ИБ, във всички публикации се докладва за редукцията и в различна степен при трите типа едем, като в някои се отбелязва по-голяма степен на редукция при дифузния едем [219], в други – при дифузния и кистоидния едем [379], в трети – при кистоидния едем [353,439], в четвърти- при кистоидния едем и едема със серозно отлепване [238].

1.5.3.2.4. Aflibercept

Aflibercept (Eylea,Regeneron Pharmaceuticals) представлява хуманизиран VEGF-рецепторен протеин, който свързва всички изоформи на VEGF-A,VEGF-B и плацентарния растежен фактор (**таблица 3**). Предимствата са му по-продължителния очен полуживот и по-високия свързващ афинитет към VEGF-A [114].Одобрен е от FDA за лечение на ексудативна МДСВ, стволова венозна оклузия и ДМЕ.

Фаза I на клинично проучване (D. Do и съавтори, 2009г.) изучаващо безопасността и ефикасността от приложението на Aflibercept при ДМЕ показва окуражителни резултати [113].

Фаза II на двойно маскираното , проспективно, рандомизирано, мултицентрово клинично проучване DA VINCI (DME And VEGF Trap- Eye: Investigation of Clinical Impact) (2012г.) сравнява Aflibercept и МЛФ за третиране на ДМЕ. 221 пациенти с клинично значим ДМЕ са разделени в 5 групи. На контролната група е приложена МЛФ, а останалите 4 групи получават различни дози интравитреален Aflibercept. След 12- месечно проследяване, пациентите от 4-те групи на Aflibercept показват статистически значимо по-голямо повишение на НКЗО (+9.7 до +13.1 букви по ETDRS) в сравнение с групата третирана с МЛФ (-1.3 букви). Не е установена сигнификантна разлика между резултатите на 4-те групи на Aflibercept, но най-висока ЗО е постигната със схемата 2мг през интервал от 4 седмици. Не са отбелязани сериозни странични ефекти [115].

Във фаза III на рандомизираните проучвания VISTA-DME и VIVID-DME от 2013г.и 2014г., също се сравнява Aflibercept с МЛФ, като пациентите са разделени на 3 групи: монотерапия с МЛФ и две групи на Aflibercept 2мг., приложен съответно на 4 и на 8 седмици. След 52 седмици проследяване, пациентите от двете групи на Aflibercept показват статистически значимо по-голямо повишение на НКЗО (съответно +12.5 и +11.5 букви , и +10.7 и +11.1 букви) в сравнение с групата третирана с МЛФ (+0.2 и +1.2 букви). Не е установена сигнификантна разлика между резултатите на двете групи на Aflibercept. Не се установява разлика по отношение на системните странични ефекти при пациентите лекувани с Aflibercept и с МЛФ [116,236].

1.5.3.2.5. Ефект на анти-VEGF медикаментите върху зрителната острота

Повечето клинични проучвания показват , че анти- VEGF средствата са ефективни и бързодействащи при лечение на нетракционния ДМЕ .Те подобряват ЗО за кратък период от време, като степента и продължителността на отговора зависят както от терапевтичния режим, така и от много характеристики на ДМЕ като вид (фокален или дифузен), ОСТ-морфология (дифузен,кистоиден и със серозно отлепване на невроепитела), хроничност, стойност на ЦФД преди лечението, наличие на макулна исхемия. Много малко автори разглеждат влиянието на тези характеристики върху формирането на зрителните резултати. При различните проучвания определението за ДМЕ не е едно и също. Освен това много малко проучвания показват ефекта от анти-VEGF средствата върху нелекувани преди това очи, като повечето са третирани в миналото с МЛФ, ИТА или витректомия.

Повишението на ЗО варира най-често от 0 до +15 букви по ETDRS. Във всички проучвания анти- VEGF монотерапията показва значително по-добри зрителни резултати от плацебо терапията и лазерната монотерапия. При сравнение на анти-VEGF монотерапия с ИТА и с комбинирано лечение (анти-VEGF+ МЛФ), най-често не се установяват съществени функционални различия.

1.5.3.2.6. Ефект на анти-VEGF медикаментите върху ЦФД

Повечето клинични проучвания показват, че анти- VEGF средствата намаляват ЦФД в различна степен и за кратък период от време , като степента и продължителността на отговора зависят също от терапевтичния режим и от характеристиките на нетракционния ДМЕ. Много малко автори разглеждат влиянието на тези характеристики върху формирането на анатомичните резултати . Подобно на ефекта върху ЗО, анти- VEGF монотерапията показва значително по- добри анатомични резултати от плацебо терапията и лазерната монотерапия, докато при сравнение на анти-VEGF монотерапия с ИТА и с комбинирано лечение (анти-VEGF+ МЛФ), най-често не се установяват съществени анатомични различия. Редукцията на ЦФД обаче не винаги води до повишение на ЗО.Причините могат да бъдат структурно увреждане на фоторецепторите, атрофия на РПЕ, наличие на сухи ексудати, персистиране на кисти, исхемична макула.

Установено е, че при над 50% от пациентите ДМЕ персистира (> 250µm) въпреки лечението [346] , както и че някои пациенти стават резистентни на анти-VEGF или развиват rebound- едем [259].

1.5.3.2.7. Доза и честота на приложение на анти-VEGF медикаментите

Оптималната доза и честота на приложение на интравитреалните анти-VEGF средства при ДМЕ все още не са напълно уточнени. Повечето изследователи прилагат доза от 1.25мг/0.05 мл за ИБ. Няколко клинични проучвания показват, че по- високите дози ИБ не дават по- добри резултати за кратък период от време [39,105]. За разлика от ИБ, едно пилотно клинично проучване , сравняващо 0.3мг и 0.5мг ИР, демонстрира по-голямо намаление на ЦФД при по- високата доза [89]. При друго проучване, сравняващо три дози ИП- 0.3мг, 1мг и 3мг, най- добри резултати по отношение на НКЗО и ЦФД се установяват при най- малката доза [96].

За лечение на ДМЕ анти- VEGF медикаментите се прилагат по три схеми: ежемесечно, „ treat-and-observe “ и “treat-and-extend”. Най-честата схема на приложение е „ treat-and-observe “ или PRN (pro re nata) - схема, при която след първоначални три ежемесечни инжекции, последващите инжекции се прилагат при необходимост, т.е. при влошаване на зрителните и анатомични показатели. Посещенията на пациентите, обаче, са ежемесечни. Проактивната схема “treat-and-extend” се състои в постепенно удължаване на интервалите между посещенията и инжекциите в зависимост от зрителния и анатомичен отговор. Клинично проучване сравняващо резултатите от „ treat-and-observe “ и “treat-and-extend” схемите на лечение на ДМЕ, не установява разлика в постигнатата ЗО, като броя на посещенията при втората схема е намален [342].

1.5.3.2.8. Ефект на анти- VEGF медикаментите върху макулната исхемия

Важен е ефекта на анти- VEGF средствата при наличие на макулна исхемия. Няколко клинични проучвания го изследват, прилагайки ИБ. D. Kook и съавтори не установяват влошаване на макулната исхемия след 12 месеца [235]. Резултатите от проучването BOLT също не показват влошаване на макулната исхемия след 6 и 12 месеца проследяване [280,281]. Според E.Chung и съавтори резултатите не са добри за пациентите с макулна исхемия: при 50% от тях НКЗО намалява с един или повече реда по ETDRS, а при 22% - с три или повече реда, за 3-месечен период [90]. A. Neubauer и съавтори анализират ефекта на ИБ върху централната и периферна исхемия , и установяват подобрение на периферната исхемия, но без корелация със ЗО и ЦФД [302]. В проучването RESTORE стигат до извода, че лечението с ИР не влияе отрицателно върху прогресията на макулната исхемия за период от 12 месеца, но пациентите с ДМЕ без макулна исхемия отговарят по-добре на терапията (при тях средното повишение на НКЗО е със 7.2 букви, сравнено със 6.3 букви при наличие на макулна исхемия) [282]. В публикация от 2013г. N. Feucht и съавтори съобщават за увеличение на размера на фовеалната аваскуларна зона с 19.7% един месец след приложение на ИБ [148].

Тези резултати показват, че антирастежните медикаменти трябва да бъдат прилагани с внимание при наличие на макулна исхемия, въпреки че, все още няма категоричен отговор на въпроса дали тя е противопоказание за продължителна анти-VEGF терапия. Лечението на пациентите с ДМЕ и макулна исхемия трябва да бъде индивидуализирано и съобразено със степента на исхемията, а също и с другите характеристики на едема.

1.5.3.2.9. Локални и системни странични ефекти на анти- VEGF медикаментите

Въпросът за безопасността при приложението на анти-VEGF медикаментите е разискван в много проучвания за лечение на МДСВ и ДМЕ. Въпреки, че се освобождават в стъкловидното тяло, анти- VEGF средствата могат да преминат в системната циркулация и да причинят хипертензия, протеинурия, сърдечно- съдови инциденти и нарушение в зарастването на рани. Сериозните очни усложнения включват бактериален ендофталмит, тракционно отлепване на ретината, увеит, витреална хеморагия.

В проучвания от 2006г. и 2007г. честотата на докладваните очни усложнения при приложението на анти-VEGF за лечение на МДСВ е от 0.43% до 1.6% [36,37,188,355]. Подобен процент (1,4%) е установен и в проучвания за лечение на ДМЕ [275,282]. A. Fung и съавтори изследват страничните ефекти от приложението на ИБ при 5000 пациенти, и установяват такива при по-малко от 0.21% от случаите [164].

Налице са проучвания, които показват, че системното приложемие на анти-VEGF може да блокира невропротекторните цитокини, което да доведе до географска атрофия на ретината [172,200,315].

Клиничните проучвания от последните 5-6 години съобщават само за случаи с локални странични ефекти като хеморагии на конюнктивата, преходно повишаване на вътреочното налягане и помътняване на лещата, и не установяват разлика по отношение на системните странични ефекти при пациентите лекувани с анти- VEGF, с МЛФ или с плацебо [73,74,115,155,214,270,309,422]. Освен това не установяват значителни разлики в страничните ефекти между отделните анти-VEGF препарати [73,74,154,214].

В обобщение, клиничните проучвания демонстрират важната роля на анти-VEGF медикаментите в лечението на ДМЕ. Те са първо средство на избор при (A. Loewenstein , EURETINA 2014г.)[[259]:

- Дифузен нетракционен ДМЕ със засягане на фовеята и ЦФД > 300μ и/или НКЗО < 0.6
- Липса на сърдечно-съдово заболяване
- Възраст под 60 години
- Факични пациенти
- Наличие на глаукома
- Възможност за чести контролни прегледи и интравитреални апликации

1.5.3.3. Нови лекарства

Съвременната наука постоянно разработва нови терапевтични стратегии за борба с ДМЕ. Те са в процес на клинични проучвания с цел откриване на най-ефикасното и безопасно средство за повлияването му.

1.5.3.3.1. Анти- TNF-α (тумор некротизиращ фактор α) средства

*Infliximab (Johnson&Johnson)- изкуствено създадено антитяло блокиращо тумор некротизиращ фактор α. Прилага се интравенозно за лечение на увеити. Директно интравитреално е изследван при заешки модел и е установена безопасността му [170]. Клинично проучване от 2010г. сравнява интравитреален Infliximab с плацебо при пациенти с ДМЕ и след 30 седмици установява при 28.6% от третираните с Infliximab подобрение на ЗО (при плацебо само 4.3%) [372].

1.5.3.3.2. Генна терапия

*PF-04523655 е РНК, която спомага за експресията на гена RTP-801. В предклинични модели, инхибирането на този ген води до повишена съдова пропускливост . Сравнена е ефикасността на PF-04523655 и Ranibizumab, както и комбинирането им, за лечение на ексудативна форма на МДСВ, и са установени по-добри резултати от комбинираното приложение на двата препарата (Evaluation of the siRNA PF-04523655 versus Ranibizumab for the Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration (MONET Study),2012г.) [310]. Предстои изследването на PF-04523655 при пациенти с ДМЕ.

*Bevasiranib (OPKO)- РНК, която подтиска гена отговорен за продукцията на VEGF. Получени са резултати от фаза II на пилотното проучване RACE (The RNAi Assessment of Bevasiranib in DME,2009г.). То изследва 3 различни дози Bevasiranib при 48 пациенти с ДМЕ. Установено е значително намаление на ЦФД между 8-та и 12-та седмица, като при по-високите дози намалението е по-голямо (New and In-development Treatments For Diabetic Macular Edema,2009) [304].

1.5.3.3.3. Имуносупресори

*Sirolimus (Macusight) е сравнително нов имуносупресор, одобрен от FDA за системно приложение при бъбречна трансплантация. Освен имуносупресивно, той действа антиангиогенно, антипролиферативно и против повишената пропускливост на съдовете. В окото може да се приложи интравитреално или субкнюнктивно, като действието му продължава повече от 3 месеца. 50 пациента с ДМЕ са включени във фаза I на проспективно проучване от 2012г.. Резултатите са положителни: Sirolimus е безопасен и се понася добре приложен и по двата начина, като на 90-тия ден след еднократна инжекция е наблюдавано повишение на ЗО (средно с+ 4 букви) и намаление на ЦФД (средно с -52µm) [125]. Предстои потвърждаване на тези резултати с фаза II на клинично проучване.

1.5.3.3.4. Липолитични средства

*Choline Fenofibrate SLV348 (Solvay) е липолитично средство за системно приложение. Увеличава липолизата активирайки липопротеинлипазата и редуцирайки продукцията на апопротеин C-III. Клиничното проучване Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) демонстрира ,че употребата на Fenofibrate редуцира необходимостта от МЛФ при пациенти със ЗД тип II и ДМЕ [213]. Най-новите данни от 2012г. са, че след 5-годишно лечение с Fenofibrate, при 31% от случаите се редуцира необходимостта от МЛФ, а при 5% се получава пълна регресия на ДР [437]. Тези резултати показват, че Fenofibrate може да се приложи като допълнително лечение при пациенти със ЗД тип II и начална ДР.

1.5.3.3.5. PKC- инхибитори

*Ruboxistaurin (Eli Lilly and Company)- орален препарат, специфичен инхибитор на PKC-b и PKC 412. Известно е, че PKC играе важна роля в патогенезата на ДМЕ. Няколко проучвания показват ролята на Ruboxistaurin за предотвратяване на клинично сигнификантен ДМЕ. Едно от тях демонстрира, че Ruboxistaurin в доза 32мг/ ден води до 41% относително редуциране на риска от намаление на ЗО в продължение на 3 години в сравнение с плацебо [340]. Според друго проучване препарата намалява нуждата от лазерна фотокоагулация за лечение на ДМЕ [339]. Трето, по- скорошно проучване на PKC-Diabetic Macular Edema Study group от 2007г., докладва 30- месечни резултати от лечение на ДМЕ с Ruboxistaurin: той не забавя нуждата от лазерна фотокоагулация, но може да забави развитието на застрашаващ зрението ДМЕ [338]. Ruboxistaurin все още не е одобрен от FDA за лечение на ДМЕ.

1.5.3.3.6. КС за локално приложение

*Dexamethasone (1.5%)- очни капки с микрочастици Cyclodextrin. Целта на авторите на тези капки е да се създаде неинвазивно лекарство за болести на ретината и така да се избегнат страничните ефекти от интравитреалните инжекции. Cyclodextrin се разтваря в слъзния филм и формира водноразтворим комплекс с Dexamethasone, който прониква до ретината (факт, установен при предишни проучвания при зайци и хора).В пилотно проучване (2011г.) 19 пациенти с ДМЕ са лекувани в продължение на 4 седмици с тези капки , и е установено следното: ЦФД е намаляла с повече от 10% при 63% от случаите, а ЗО (logMAR) се е повишила с повече от 0.1 при 74% от очите. Не са отбелязани сериозни странични ефекти, само леко покачване на ВОН, което се е нормализирало след спиране на лечението. Авторите отбелязват, че с тези капки не се постига траен ефект - ЗО и ЦДМ се възвръщат към предишните си стойности след спиране на лечението, но въпреки това се надяват, че капките ще изиграят роля в терапията на ДМЕ, в комбинация с други терапевтични средства [408]. Този препарат може би ще опровергае старата догма, че очните капки не достигат до ретината.

1.5.3.3.7. Антибиотици

*Minocycline- широкоспектърен антибиотик, прилаган за лечение на Лаймска болест и ревматоиден артрит. Счита се , че той може да подтисне активирането на микроглията , и по този начин да намали хроничното възпаление, което води до ДМЕ. Във фаза ½ на пилотно проучване (2012г.) са включени 5 пациента с ДМЕ, третирани с 100мг орален Minocycline на ден в продължение на 6 месеца (проучването продължава 24 месеца). Резултатите, по отношение на НКЗО, ЦДМ и късното изтичане на флуоресцеин на ФА , са обнадеждаващи [260].

1.5.3.3.8. Нестероидни противовъзпалителни средства

*Diclofenac - клинично проучване, сравняващо Диклофенак и ИТА, установява, че и двете понижават ЦФД след 12 седмици, но повишението на ЗО е статистически значимо само при ИТА-групата [134].

1.5.3.3.9. Протеини

*MP0112 - нов клас протеини (DARPin), които свързват специфично VEGF при пациенти с ДМЕ. Фаза I/II на клинично проучване (2013г.) установява, че една интравитреална инжекция 0.4мг MP0112 неутрализира VEGF и подобрява НКЗО в продължение на 8-12 седмици, но като страничен ефект е отбелязано очно възпаление при 61 % от случаите [77].

1.5.3.3.10. Нови анти-VEGF медикаменти

*****Conbercept (KH902,Chengdu Kanghong Biotechnology Co) – нов 100% хуманизиран рекомбинантен свързващ протеин, блокиращ всички изоформи на VEGF-A, VEGF-B и плацентарния растежен фактор. Афинитетът му на свързване към VEGF е 200 пъти по-голям от този на Ranibizumab. Проведените клинични проучвания за лечение на ексудативна форна на МДСВ показват много добри резултати, а страничните ефекти са минимални и аналогични на останалите анти- VEGF препарати.

1.5.3.3.11. Други средства

*****AKB – 9778 – инжектира се подкожно. Представлява инхибитор на съдово-ендотелния протеин тирозинфосфатаза, която дезактивира Tie 2 – рецептор, намиращ се в съдово-ендотелните клетки. Активирането на Tie 2 рецептора от AKB-9778 подтиска VEGF- индуцираната пропускливост и неоваскуларизацията.Фаза I на клинично проучване установява редукция на субретинната течност и подобрение на ЗО един месец след инжектирането му.

*Darapladib – селективен орален инхибитор на липопротеин свързаната фосфолипаза А2. Фаза II на клинично проучване установява средно повишение на НКЗО с 4 букви спрямо 1.7 при плацебо-групата за 3 месеца.

*Prinomastat - MMP(матрикс металопротеинази)- инхибитор. MMP са ендогенни пептидази, разрушаващи екстрацелуларни матриксни елементи, което води до миграция на ендотелни клетки. Prinomastat е приложен интравитреално 2000г. при животински модели с увеален меланом и посттравматична пролиферативна витреоретинопатия, и е установена безопасността и ефективността му [324].

*PEDF (произхождащ от пигментния епител фактор)- индусери. PEDF е ендогенен инхибитор на ангиогенезата . Приложението на PEDF в животински модел с ДР води до пълно подтискане на съдовите абнормности [123,399]. Тези резултати подсказват, че PEDF може да се използва като фармакологично средство при ДР. Все още не е изяснено напълно значението на PEDF за развитие на ДМЕ.

*Инкапсулирани клетъчни технологии (Neurotech) представляват полупропускливи полимерни капсули, имплантиращи се в стъкловидното тяло. Капсулите съдържат клетки, генетично модифицирани да продуцират желаните протеини или пептиди, като анти-ангиогенни и противовъзпалителни фактори. Тези технологии се изследват във фаза II при пациенти с географска атрофия и пигментен ретинит.

*Плазма каликреин инхибитор KVD001- представлява инхибитор на серин протеазата плазма каликреин, която по независим от VEFG път предизвиква повишена пропускливост на съдовете. В момента тече фаза I на проучване за повлияване на ДМЕ.

1.5.4. Комбинирано лечение

Самостоятелното приложение на МЛФ, интравитреални КС и анти- VEGF средства за лечение на нетракционния ДМЕ е ефективно, но не достатъчно, за трайното му повлияване и за стабилизиране на ЗО. Дали комбинирането на тези терапевтични методи ще доведе до по-добри и дълготрайни резултати?

1.5.4.1. Комбиниране на ИТА и МЛФ

S. Kang и съавтори (2006г.) проследяват 6 месеца 2 групи пациенти с дифузен ДМЕ. Първата група (48 очи) е третирана с ИТА и грид- МЛФ след 3 седмици, на втората група (38 очи) е приложен ИТА. Измерена е ЦФД преди лечението, на 3-тата седмица, на 3-тия месец и на 6-тия месец. При 1-ва група тя е съответно 538,250,295 и 301µm; при 2-ра група -510,227,302,437µm. По отношение на ЗО, преди лечението и на 3-тата седмица не се наблюдават съществени различия между двете групи, но на 3-тия и 6-тия месец тя е значително по-висока при пациентите от 1-ва група (на комбинирано лечение). Авторите стигат до заключението, че при приложение на МЛФ след ИТА, подобрената ЗО се поддържа и се намалява риска от рецидив на ДМЕ [210] .

Според друго проучване на S. Lam и съавтори (2007г.), сравняващо също монотерапия с ИТА и комбинирано лечение с ИТА и грид-МЛФ, не се установява съществена разлика в ЗО между двете групи след 6-месечно проследяване [244].

1.5.4.2. Комбиниране на ИТА и ИБ

Много автори сравняват монотерапия с ИБ и комбинирано лечение (ИБ + ИТА), и установяват подобрение на НКЗО и при двете групи, като не наблюдават съществени различия в крайните резултати [29,141,258,314, 326,381,390,392].

1.5.4.3. Комбиниране на ИБ и МЛФ

I. Scott и съавтори (DRCRN,2007г.) [105] сравняват няколко групи пациенти с ДМЕ, от които една е само на ИБ в началото и на шестата седмица, а на друга е приложена и МЛФ на третата седмица, и не установяват съществени различия в резултатите на двете групи.

Други рандомизирани проучвания също сравняват монотерапия с ИБ и комбинирано приложение на ИБ и МЛФ [40,142,253,393,394]. От крайните им резултати може да се обобщи, че не се наблюдават съществени различия между двата начина на повлияване на ЗО. K. Solaiman и съавтори в проучване от 2013г., обаче, отбелязват едно предимство на комбинираното лечение – по-малкия брой интравитреални апликации [394]. Само J. Arevalo и съавтори установяват по-добри зрителни резултати от монотерапията с ИБ [40].

Единствено S. Lee и съавтори разделят пациентите на три групи според ОСТ-морфологията на едема (дифузен, кистоиден и едем със серозно отлепване на невроепитела). Те изследват как монотерапията с ИБ и комбинираното лечение (ИБ и последваща след 1 месец МЛФ) повлиява трите морфологични типа ДМЕ, и установяват, че след 6 месеца и двата терапевтични метода водят до значително намаление на ЦФД и при трите групи, но не демонстрират дали тези методи повлияват по различен начин ЗО при отделните типове едем [253].

1.5.4.4. Комбиниране на ИР и МЛФ

В литературата са публикувани няколко големи рандомизирани клинични проучвания, в които монотерапията с ИР е сравнена с комбинирана терапия (ИР+МЛФ). В нито едно от тях не е посочен типа на ДМЕ според ОСТ.

Рандомизираните клинични проучвания READ-2 и RESTORE сравняват 3 групи пациенти с ДМЕ: 1-ва група- на монотерапия с ИР, 2-ра група- на комбинирано лечение (ИР+МЛФ), и 3-та – на монотерапия с МЛФ. След 24 и 36 месечен период на проследяване се установява значително повишение на НКЗО и намаление на ЦФД при първите две групи, като резултатите са малко по-добри при пациентите на монотерапия с ИР. Предимство на комбинираното лечение е, че броя на приложените инжекции ИР е по- малък [117,282,308,366].

Рандомизираното клинично проучване REVEAL   също сравнява монотерапия с МЛФ, монотерапия с ИР и комбинирането им , при азиатски пациенти. След 12 месеца се установява подобрение на ЗО при двете групи третирани с ИР , като комбинирането му с МЛФ не води до по-добри резултати [313].

Проучване на M. Kernt сравнява монотерапия с ИР и комбинирането му с навигацинна МЛФ, и след 12 месеца установява еднакво подобрение на ЗО, но значително по-малък брой инжекции ИР при комбинираното лечение [216].

В рандомизираното клинично проучване на DRCRN Laser-Ranibizumab-Triamcinolone for DME пациентите са разделени на 4 групи : 1) монотерапия с МЛФ,2) ИР+ бърза МЛФ, 3) ИР+ отсрочена (≥24 седмици) МЛФ, 4) ИТ+ бърза МЛФ. След 2 – годишно проследяване на факичните пациенти ,50 % от очите на комбинирано лечение (2-ра и 3-та група) и само 28% от очите на монотерапия с МЛФ подобряват ЗО.При псевдофакичните 3-та и 4-та група са с най- добри резултати, а 1-ва – с най-лоши [108,109]. След 3-годишно проследяване се установяват по-добри резултати при комбинираното лечение ИР с отсрочена МЛФ (56% подобряват ЗО над 10 букви), в сравнение с ИР с бърза МЛФ (42% подобряват ЗО над 10 букви) [110].

1.5.5. Фармакологична витреолиза

Витреоретинната повърхност играе важна роля в патогенезата на ДМЕ. При непълно задно отлепване на стъкловидното тяло, връзката между задната хиалоидея и мембрана лимитанс интерна (МЛИ) може да доведе до тракционен ДМЕ. Целта на фармакологичната витреолиза е да разкъса именно тази връзка, но не по хирургичен път, а прилагайки различни ензими [189,419]. Тази т. нар. химична витректомия може да ликвефицира витреалния гел, да освободи витреоретинната тракция , и да промени нивото на кислорода и цитокините в кухината на стъкловидното тяло [344,398].

През последните няколко години е проучено действието на различни ензими: chondroitinase (M.Hermel и N.Schrage,2007г.) [189], dispase (T.Tezel и съавтори,1998г.) [412], hyaluronidase (B.Kuppermann и съавтори,2005г.) [242]. Най-големи надежди се възлагат на microplasmin (Ocriplasmin, ThromboGenics) - експериментална био-инженерна молекула със структура подобна на човешкия плазмин, участващ във фибринолизата. Два екипа (T.Sakuma и съавтори,2005г. и W.Chen и съавтори,2008г.) демонстрират пълно задно отлепване на стъкловидното тяло след приложението на интравитреален микроплазмин в животински модели [83,361]. Резултатите от фаза II на рандомизираното клинично проучване (2009г.), включващо 60 пациента с витреомакулна тракция, също са много обнадеждаващи [387].Във фаза III на мултицентровото, рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване (2013г.), включващо 652 пациенти от 90 центъра в САЩ и Европа, са изследвали еднократно инжектиране на Ocriplasmin за лечение на витреомакулна адхезия. В Ocriplasmin групата 26,4% от пациентите са били с пълно освобождаване на витреомакулната адхезия на 28-я ден в сравнение с 10,2% в плацебо- групата. Като цяло Ocriplasmin се оказал безопасен и добре поносим [405].

1.5.6. Парс плана витректомия (ППВ)

Прилага се при тракционен ДМЕ (при непълно задно отлепване на стъкловидното тяло или наличие на епиретинна мембрана), както и при нетракционен ДМЕ, неповлияващ се от МЛФ, анти- VEGF и КС.

Хирургичното лечение се състои в индуциране на задно отлепване на стъкловидното тяло, отстраняване на задебелената задна хиалоидея и витреомакулната тракция, отстраняване на МЛИ и пълна ППВ.

Съществуват много хипотези за механизмите на повлияване на ДМЕ от ППВ. С отстраняването на стъкловидното тяло се намалява концентрацията на VEGF и се подобрява оксигенацията на вътрешната ретина [397]. Освобождаването на витреомакулните тракции допълнително подобрява ДМЕ и повишава ЗО [257]. Отстраняването на Мюлеровите клетки води до намаляване продукцията на VEGF [91].

Парс плана витректомията с пилинг на МЛИ отдавна е доказала своята ефективност по отношение на лечението на ДМЕ с тракционна компонента. Различни автори прилагат ППВ при ДМЕ и тракционен синдром [166,184,257,273,336,423]. При всички има висок процент анатомично и функционално подобрение (**таблица 9**).

Резултатите от проучване на И. Петкова и съавтори от 2012г., потвърждават досега публикуваните резултати от прилагането на ППВ при тракционен ДМЕ: бързо и значително подобрение на НКЗО и намаление на ЦФД [19].

Таблица 9. Резултати от клинични проучвания: ППВ при тракционен ДМЕ.

Клин. проучване	Брой очи	Повишение на НКЗО ≥ 10 букви по ETDRS	Анатомично подобрение	Период на проследяване (в месеци)
H. Lewis и съавтори, 1992г. [257]	10	При 6 очи (60%)	При 10 очи (100%)	16
G. Van Effenterre и съавтори,1993г.[423]	22	При 22 очи (100%)	При 19 очи (86%)	14
J. Harbour и съавтори, 1996г. [184]	7	При 4 очи (57%)	При 6 очи (86%)	12
S. Pendergast и съавтори, 2000г. [336]	55	При 27 очи (49%)	При 52 очи (95%)	23
A.Gandorfer и съавтори, 2002г. [166]	10	При 10 очи (100%)	При 10 очи (100%)	16
P.Massin и съавтори, 2003г. [273]	7	При 5 очи (70%)	При 7 очи (100%)	18

По отношение на повлияването на ДМЕ без видима тракционна компонента от ППВ с пилинг на МЛИ, публикуваните резултати на други автори са по- противоречиви (**таблица 10**). Някои показват повишение на НКЗО и намаление на ЦФД [443]. Други установяват повишение на НКЗО без намаление на ЦФД [401]. Трети сравняват лазерната фотокоагулация и ППВ с пилинг на МЛИ за лечение на нетракционния ДМЕ и не установяват съществена разлика в резултатите между двата метода [241,333,413].

И. Петкова и съавтори установяват положителен резултат от прилагането на ППВ с пилинг на МЛИ при ДМЕ без видима тракция: ЗО се повишава , но по-бавно и по-слабо, в сравнение с тракционния ДМЕ [19].

Таблица 10. Резултати от рандомизирани клинични проучвания: ППВ при нетракционен ДМЕ

Клин. проучване	Брой очи	Вид интервенция	Повишение на НКЗО ≥ 10 букви по ETDRS	Средно намаление на ЦФД на ОСТ
U.Stolba и съавтори, 2005г.[401]	56	1.ППВ+ пилинг на МЛИ 2.спонтанна еволюция на едема	52% 13%	63μm 0μm
D.Thomas и съавтори,2005г.[413]	40	1.ППВ+пилинг на МЛИ 2.МЛФ	несигнификантно	73μm 29μm
A.Yanyali и съавтори,2005г.[443]	24	1.ППВ+пилинг на МЛИ 2.МЛФ	50% 25%	219μm 29μm
J. Patel и съавтори,2006г. [333]	15	1.ППВ 2.МЛФ	несигнификантно	27μm 107μm
A.Kumar и съавтори,2007г. [241]	12	1.ППВ+пилинг на МЛИ 2.МЛФ	6 (50%) 3 (25%)	300μm 106μm

1.6. Изводи от литературния обзор

Понижената ЗО вследствие на ДМЕ води до ограничаване на трудоспособността и инвалидизация на населението в работоспособна възраст. Това го нарежда сред сериозните социално значими проблеми на нашето време.

Основните насоки за борба с ДМЕ са ранна диагноза, своевременно лечение и мониториране на резултата.

През последното десетилетие лечението на ДМЕ се промени драстично в положителна насока. Появиха се нови патогенетично насочени терапевтични средства. Някои от тях вече успешно се прилагат в клиничната практика, докато други са в процес на клинични проучвания. Целта на офталмолозите е да намерят възможно най-ефикасния алгоритъм за лечение на дифузния (не фокален) нетракционен ДМЕ.

В обобщение на направения литературен обзор, могат да се направят следните изводи:

1. Лазертерапията не е достатъчно ефективна за лечение на нетракционен ДМЕ в краткосрочен план. При удължаване на периода на наблюдение ефективността и се повишава.
2. Кортикостероидите са ефективни за лечение на нетракционен ДМЕ, като ефекта им е краткотраен и водят до локални усложнения като катаракта и глаукома.
3. Новите медикаменти (имуносупресори, липолитични средства, генна терапия и др.) са в процес на клинични изпитания и не са утвърдени за лечение на ДМЕ.

4. Анти-VEGF средствата са ефективни за повлияване на нетракционния ДМЕ за кратък период от време, като риска от системни и очни усложнения при тях е нисък.

5. Малко на брой са публикациите в литературата касаещи лечение на нетракционен ДМЕ с анти-VEGF медикамент комбиниран с МЛФ.

6.В направения преглед на достъпната литература не се откри публикация относно зависимостта между морфологията на нетракционния ДМЕ по данни от ОСТ и ефекта от комбинираното лечение с анти-VEGF медикамент и МЛФ.

7.В направения преглед на достъпната литература не се намери публикация сравняваща монотерапия с анти-VEGF медикамент и комбинирането му с МЛФ при ДМЕ с определена ОСТ-морфология.

8.В достъпната литература няма публикувана единна терапевтична схема за третиране на нетракционния ДМЕ.

9.Все още не е постигната целта да се установи най-ефикасното, безопасно и дълготрайно лечение на нетракционния ДМЕ.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на настоящата дисертационна работа:

Да се установи ефекта от лечението на нетракционния ДМЕ с анти-VEGF медикамент като монотерапия и комбиниран с макулна лазерна фотокоагулация.

Във връзка с тази цел възникнаха следните основни **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 при 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

Настоящето проучване е проведено в периода януари 2007 г. –декември 2013 г. 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 300µm, на средна възраст 61,8±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 .

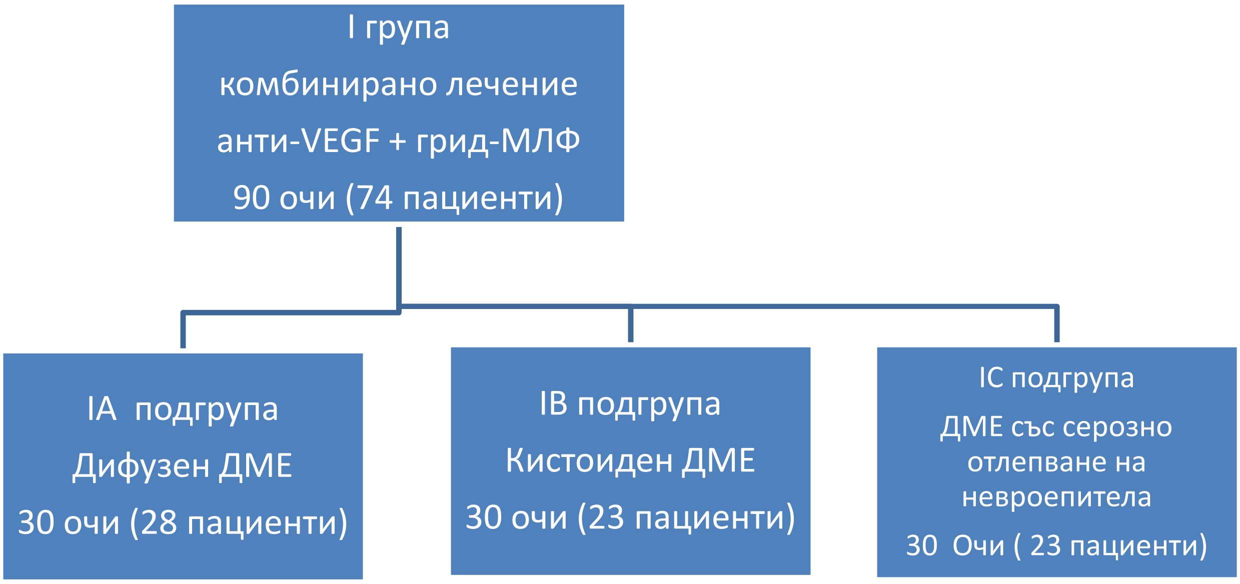
Според морфологията на едема по данни от ОСТ (според класификацията на Т. Otani ,1999г.)[318], в I група се обособиха 3 подгрупи (**фигура 8**):

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

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

I С 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 ОСТ), на които бе приложена монотерапия с анти-VEGF медикамент .



Фигура 8. Разпределение на пациентите от I група според морфологията на ДМЕ

Забележка: При 5 от пациентите, 2-те очи попаднаха в две различни групи. Затова реалният сумарен брой на пациентите е с 5 по-малко – 91 пациента.

Нямаше статистически значима разлика във възрастта между отделните групи. Пациентите от всички подгрупи бяха съпоставими като по възраст, така и по пол. Тяхното разпределение, средна възраст и пол са представени на **таблица 11**.

Таблица 11. Характеристика на проучваните групи по брой, възраст и пол.

Групи	Брой очи (пациенти)	Средна възраст ± SD (min-max)	Мъже	Жени
IA	30 очи (28 пациенти)	60,9±7,9	18	10
IB	30 очи (23 пациенти)	62,90±11,9	14	9
IC	30 очи (23 пациенти)	61,6±8,4	14	9
II	30 очи (22 пациенти)	61,9±8,1	11	11

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. Направена 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. 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 ОСТ.

3.3.1. Снемане на анамнеза

Анамнезата бе снета по данни на пациентите, както и от предишна медицинска документация (налична при 1/3 от тях), като се акцентира върху следните въпроси:

1) Кога е установен ЗД тип II ?

2) На какво лечение е пациента- диета, медикаментозно или на инсулин? Ако е на инсулин, от кога?

3) Провеждана ли е досега лазертерапия или друго лечение за ДМЕ (интравитреални препарати, хирургично лечение)?

4) Има ли други очни заболявания: глаукома, МДСВ, съдови и дегенеративни заболявания на ретината, възпалителни заболявания?

5) Има ли други общи заболявания: АХ, хиперлипидемия?

6) Колко е стойността на HbA1C (изследван преди по-малко от 3 месеца от датата на прегледа)?

Ако пациента не е изследвал скоро HbA1C, се насочваше за изследване.

3.3.1.1. Фактор „ давност на ЗД”

Средната давност на ЗД при двете групи е 11,42±6,58 години.

IA подгрупа - 10.4±5,74 години.
IB подгрупа - 11,73±7,94 години.
IC подгрупа – 11,93±6,72 години.
II група - 11,63± 5,93 години.

3.3.1.2. Фактор ” инсулинозависимост”

От всички пациенти, 39 са на лечение с инсулин (40,6%), а 57 са на перорална терапия (59,4%). Разпределението им по групи е представено на **таблица 12**.

Таблица 12. Разпределение на пациентите по вид лечение на ЗД

Групи	На инсулин (брой пациенти)	На перорална терапия (брой пациенти)
IA	9	19
IB	10	13
IC	13	10
II	7	15

3.3.1.3. Фактор „предшестваща макулна лазерфотокоагулация”(грид-МЛФ или темпорален бараж на макулата)

При 51 очи (42,5%) е проведено предшестващо лазерно лечение на ДМЕ(грид-МЛФ при 23 очи, темпорален бараж на макулата при 28 очи) преди повече от 6 месеца преди началото на проучването, за да се елиминира непосредственото влияние на МЛФ върху ДМЕ. Разпределението на очите спрямо вида лазерно лечение на ДМЕ е представено в **таблица 13**.

Таблица 13. Разпределение на очите спрямо вида предшестваща лазертерапия

Групи	Грид-МЛФ (брой очи)	Темпорален бараж на макулата (брой очи)	Предшестваща МЛФ (общ брой очи)
IA	3	8	11
IB	9	6	15
IC	5	7	12
II	6	7	13

3.3.1.4. Фактор „артериална хипертония” (АХ)

При 87 пациенти (90,6%) е налице АХ.
IA подгрупа- 23 пациенти (82,1%).
IB подгрупа- 22 пациенти (95,6%).
IC подгрупа- 21 пациенти (91,3%).
II група- 21 пациенти (95,5%).

3.3.1.5. Фактор „гликиран хемоглобин” (HbA1C)

57 пациенти (59,4%) показаха HbA1C над 7%, което означава лош гликемичен контрол през последните 2-3 месеца. Разпределението им по групите е показано в **таблица 14**.

Таблица 14. Разпределение на пациентите по фактор „ HbA1C”

Групи	HbA1C < 7% (брой пациенти)	HbA1C > 7% (брой пациенти)	Средна стойност на HbA1C
IA	15	13	7,05±0,69
IB	4	19	7,56±0,89
IC	8	15	7,39±0,74
II	12	10	7,04±0,58

3.3.2. Изследване на НКЗО по таблиците на ETDRS

Изследването на НКЗО беше извършено с оптимална оптична корекция на пациентите, като се използва ETDRS таблица (**фигура 9**).

ETDRS таблиците са се утвърдили като стандарт за изследване на ЗО, особено при клинични проучвания. Стандартните ETDRS таблици са три : R, 1 и 2. Те са със стандартизирана осветеност (85 cd/m²). Всеки ред от таблицата съдържа еднакъв брой оптотипи- 5 , които са с еднаква сложност (**фигура 9**).

През 1982г. F. Ferris и съавтори описват начина на изследване на ЗО чрез ETDRS таблиците [145]. Цифровият израз на ЗО се означава чрез логаритмичната стойност на минималния ъгъл на резолюция (logarithm of the minimal angle of resolution – logMAR). В някои проучвания , освен logMAR, се посочва и броя разпознати оптотипи. Нормалната ЗО е 0.0 logMAR. На всеки ред от таблицата съответства 0.1 logMAR.

Оценката на ЗО чрез таблиците на ETDRS може да се осъществи по два начина:

1) Пациентът започва да казва оптотипите от най-горния ред на таблицата докато достигне реда, в който не разпознае поне 3 оптотипа.

2) Пациентът започва да казва оптотипите от последния ред, в който разпознава всички оптотипи, и продължава надолу докато не разпознае поне 3 оптотипа на ред. Този начин се използва при по-висока ЗО.

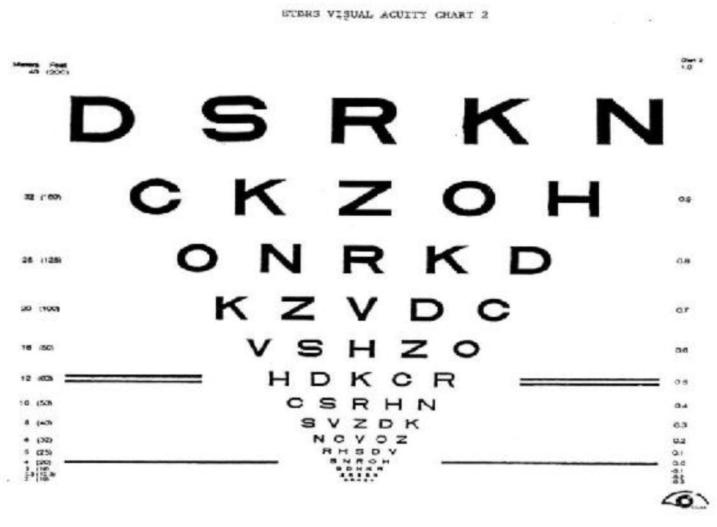
За да се направи цифрова оценка на ЗО в logMAR, се процедира по следния начин:

1) Определя се последния ред, в който пациента е разпознал всички оптотипи.

2) Определя се logMAR на този ред. Например на ред със ЗО 20/30 съответства 0.2 logMAR .

3) От стойността в logMAR единици на последния разпознат ред се изважда броя правилно разпознати оптотипи от следващия ред, умножени по 0.02 logMAR.
Например ако последният разпознат ред е 0.2 logMAR, и от следващия ред пациентът е разпознал правилно още 3 оптотипа, тогава 0.2 – 3 × 0.02=0.14 logMAR.

По този начин ЗО може да бъде определена с точност до стотни след запетаята, което е важно за статистическата обработка на резултатите от проучването.



Фигура 9 . Една от таблиците на ETDRS

В настоящето проучване се използват и двата начина за определяне на НКЗО по ETDRS (брой оптотипи и logMAR) с цел по-голяма прецизност при статистическата обработка на резултатите.

В **таблица 15** е представена средната НКЗО по ETDRS на пациентите при първичния преглед.

Таблица 15. Средна НКЗО в брой оптотипи и logMAR при първичния преглед

Средна НКЗО по ETDRS	IA подгрупа	IB подгрупа	IC подгрупа	II група
Брой оптотипи	31,5±10,8	28,4±12,74	16,7±10,68	24,3±13,13
logMAR	0,47±0,22	0,53±0,25	0,76±0,21	0,61±0,26

3.3.3. Измерване на ВОН

На всички пациенти беше измерено ВОН с апланационен Goldmann тонометър. При установяване на повишено ВОН > 21 mmHg, пациента беше изключван от проучването.

3.3.4. Биомикроскопия

Чрез биомикроскопия се извърши изследване на предния очен сегмент: конюнктива, склера, роговица, предна камера, зеница, ирис и леща. Не бяха включени в проучването пациенти с други очни заболявания- склерит, кератит, иридоциклит, роговични дистрофии, както и такива с катаракта над степен 2+ (по конвенционалната от 0 до 4 класификационна система) , поради повлияване на ЗО и възпрепятстване получаването на качествени ФА и ОСТ.

3.3.5. Стереоофталмоскопия

Чрез стереоофталмоскопия се извърши изследване на задния очен сегмент: стъкловидно тяло (за наличие на хемофталм и други мътнини) и ретина (за наличие на ДР и ДМЕ).

Изследването се извърши с +78 D леща за безконтактна фундобиомикроскопия, при мидриаза от поне 6 мм след еднократно накапване с Mydrum 1% и Phenylephrine 1%. Причината за прилагането на безконтактния метод , а не огледа с триогледалната леща на Goldmann, е неизползването на анестетик и контактен гел, които биха могли да опорочат извършваните впоследствие ФА и ОСТ. Причината за използването на +78 D леща, а не +90 D леща, е по-голямото увеличение, което позволява по- детайлно изследване на макулата.

При изследването на стъкловидното тяло се направи оценка на прозрачността му. При наличие на хемофталм или преретинна хеморагия (признаци за ПДР) , пациента беше изключван от проучването. Наличието на други мътнини в стъкловидното тяло (плътни синхизис сцинтиланс, опацитати), затрудняващи извършването на ФА и ОСТ, също беше критерий за изключване.

При изследването на ретината, бяха търсени белези за НПДР и ДМЕ. При НПДР се наблюдават следните белези: микроаневризми, интраретинни хеморагии (точковидни, петнисти, пламъковидни), твърди ексудати, влажни ексудати, интраретинни микроваскуларни аномалии (ИРМА), артериоларни аномалии („ сребърна жичка”), венозни аномалии. При установяване на неосъдове, преретинни хеморагии, фиброваскуларни пролиферации, тракционно отлепване на ретината (признаци за ПДР), пациентът беше изключван от проучването.

Основен стереоофталмоскопски белег за наличие на ДМЕ беше задебеляване на ретината, с или без наличие на твърди ексудати. При установяване на едем, беше направена оценка на неговата клинична значимост по класическите критерии на ETDRS: 1) всяко задебеляване на ретината, разпростиращо се до и в зоната с радиус 500μm от центъра на макулата; 2) наличие на твърди ексудати със съпътстващо задебеляване на ретината до и в зоната с радиус 500μm от центъра на макулата; 3) всяко задебеляване на ретината с размер поне 1 папилен диаметър, намиращо се в зоната с радиус 1 папилен диаметър от центъра на макулата [128].

При огледа на макулата , бяха търсени белези и за епиретинна мембрана. При установяване на такава, пациентът беше изключван от проучването.

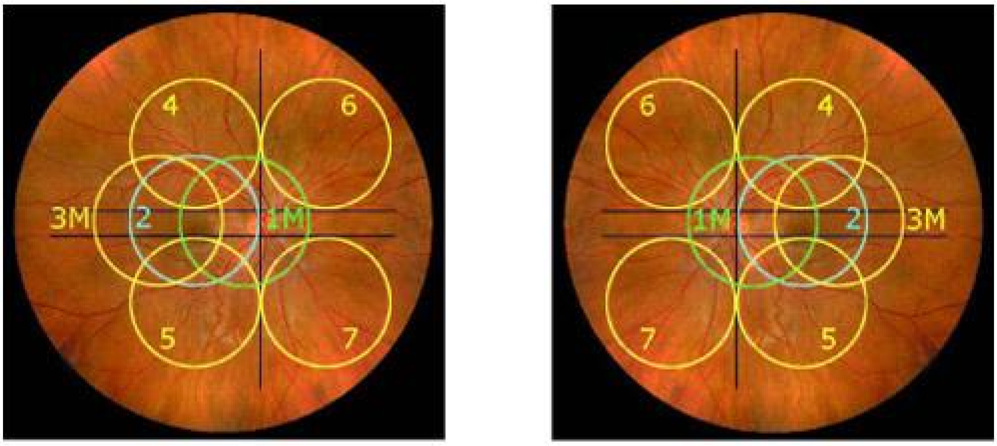
Отбелязано бе още и наличието или липсата на предшестваща лазертерапия на макулата: грид- МЛФ или темпорален бараж. В проучването бяха включвани само очи при които пигментираните лазерни коагулати са на разстояние > 500 μm от центъра на макулата.

3.3.6. Флуоресцеинова ангиография (ФА)

Цветна фундусова фотография, снимка на зелен филтър и ФА бяха направени на всички очи включени в проучването след стереоофталмоскопията, при мидриаза поне 6 мм. Използвана бе дигитална фундус- камера Visucam Lite (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

Преди извършването на ФА пациентите подписваха информирано съгласие.

След като бе направена една цветна фотография и една снимка на зелен филтър на макулата (поле F2 по ETDRS)(**фигура 10),** беше направена ФА. Контрастната материя натриев флуоресцеинат се инжектираше бързо в кубиталната вена или друга вена на антебрахиума. Първо се заснемаха ранните ангиографски фази (хориоидна, артериална, артерио-венозна и венозна) в поле F2, по възможност в двете очи. След това се снимаше в полета F1M, F3M, F4, F5, F6, F7 (**фигура 10**). И накрая бяха извършени късни снимки (в ретенционна фаза) на 3-4 минута и 6-10 минута отново в макулните полета F2 на двете очи.



Фигура 10. Стандартни полета за фундусова фотография по ETDRS

Чрез ФА беше направена цялостна оценка на ретината, както на задния полюс (полета F1M и F2) , така и на периферията (полета F3M, F4-F7).

В макулата бяха анализирани следните белези: промени във ФАЗ, загуба или дилатация на капиляри, артериоларни и венозни аномалии, характер на изтичане на флуоресцеин, кистоидни промени. Оформиха се следните видове едем:

• Фокален ДМЕ – характеризира се с фокално изтичане на флуоресцеин от единични или групички микроаневризми.

• Дифузен ДМЕ – характеризира се с дифузно изтичане на флуоресцеин от микроаневризми или дилатирани капиляри, със или без наличие на кистоидни пространства. Разделя се на 2 подвида:

- дифузен некистоиден- без наличие на кистоидни пространства
- дифузен кистоиден- с наличие на кистоидни пространства, които се оформят в късната ретенционна фаза на ФА (6-10мин.) под формата на ,,петалоидна фигура'' или ,,пчелна пита''.

• Исхемична макулопатия- може да бъде открита само на ФА и се характеризира с разреждане и оклузия на перифовейната капилярна мрежа, увеличаване на ФАЗ над 600µm в диаметър, неравномерни очертания на аваскуларната зона.

• Смесен ДМЕ – с ексудативна и исхемична компонента.

Пациентите с фокален едем бяха изключени от проучването, тъй като те се повлияват много добре от монотерапия с фокална МЛФ. Изключени бяха също така и очи с тежка исхемична макулопатия (ФАЗ над 1000µm).

В нашето проучване участваха болни с дифузен некистоиден и дифузен кистоиден ДМЕ (по данни от ФА) (**таблица 16**).

Таблица 16. Вид на ДМЕ по данни от ФА

Вид на ДМЕ	IA подгрупа	IB подгрупа	IC подгрупа	II група
Дифузен некистоиден	30	0	4	0
Дифузен кистоиден	0	30	26	30

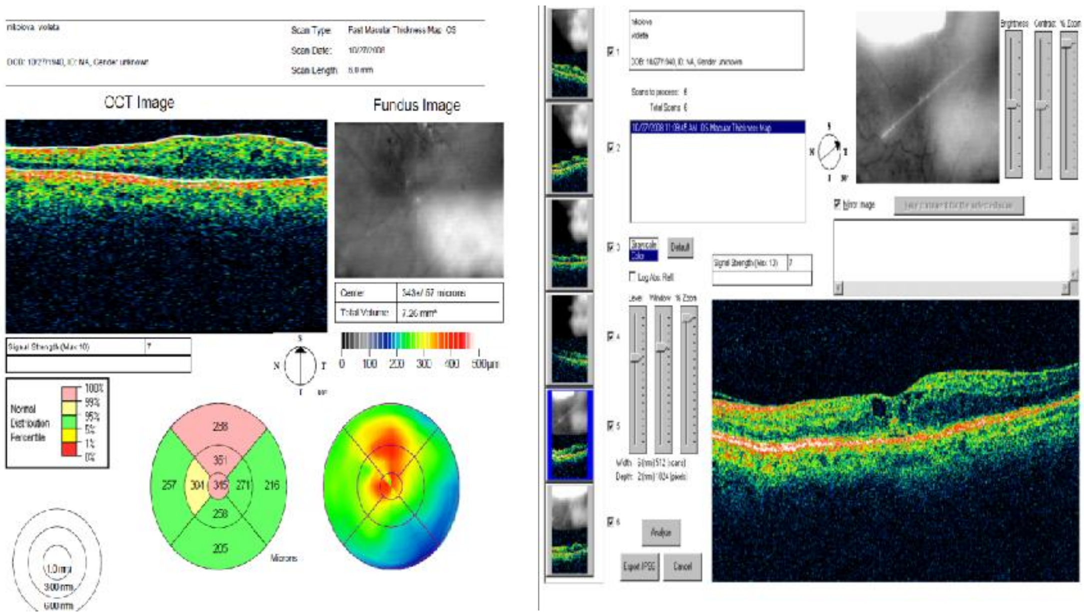
В ретинната периферия бяха наблюдавани следните белези: микроаневризми, интраретинни точковидни или петнисти хеморагии, ИРМА, венозни аномалии, артериоларни аномалии, микроисхемични полета (под ¼ папилени диаметъра), макроисхемични полета (над ¼ папилени диаметъра), неоваскуларизации, лазерни коагулати. Пациентите с неоваскуларизации бяха изключени от проучването.

3.3.7. Оптична кохерентна томография (ОСТ)

След ФА, на всички очи включени в проучването, беше направена ОСТ. Използван бе най-разпространеният time-domain апарат Stratus OCT модел 3000 със софтуерна версия 6.0.2.(Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

Чрез ОСТ бе направен количествен анализ (дебелина на макулата) и качествен анализ (морфология на макулата) . ОСТ калкулира ретинната дебелина автоматично чрез измерване на разстоянието между предната и задната хиперрефлективна граница на ретината, които се локализират посредством сегментационен алгоритъм [187]. Предната граница съответсва на вътрешната гранична мембрана и е добре отграничена поради контраста между нерефлективното стъкловидно тяло и ретината, а задната- при Stratus OCT е представена от интерфейса между вътрешните и външните сегменти на неврорецепторите (IS/OS) [31,367].

За изследване на макулната дебелина и морфология, бяха прилагани 2 скениращи протокола:,, Macular Thickness Map ‘’и ,,Fast macular Thickness’’(**фигура 11**).



Фигура 11. Fast macular thickness Macular Thickness Map

,,Macular Thickness Map’’ съдържа 6 радиерни B-scan линии, пресичащи се в центъра на фовеята, през 15º. Всеки B-scan е изграден от 512 A-scan точки (общо 3072 изследвани точки). Целият протокол се извършва автоматично за 7.3 секунди [59,367].

Поради голямата му разделителна способност, този протокол бе прилаган в нашето проучване с цел анализ на морфологията на макулата.

,,Fast Macular Thickness ‘’ съдържа 6 радиерни B-scan линии, всяка от по 128 A-scan точки (общо 768 точки), пресичащи се в центъра на фовеята.Извършва се автоматично за 1.92 секунди [59,367]. Разделителната способност е по-малка, но по-голямата бързина на изследването намалява артефактите от очните микродвижения, което улеснява софтуера при сегментацията. По тази причина това е най-често използваният скениращ протокол за количествена оценка на макулната дебелина.

Ретинната дебелина се представя в табличен вид или на топографска карта като псевдоцветно изображение [16,367]. Топографската карта е изградена по схемата на 9-те ETDRS макулни зони (**фигура 11**) . Централното фовейно поле е с радиус 500µm, перифовейният ринг е с радиус 1500µm, и парафовейният ринг е срадиус 3000µm. OCT апаратът представя дебелината в 9-те ETDRS зони и тоталната макулна дебелина, както и обема в 9-те ETDRS зони и тоталния макулен обем.

Нормалната дебелина за 9-те зони на макулната карта на Stratus 6.0.2 OCT е както следва: фовея (поле № 9) – 168-239µm, темпорална вътрешна зона (поле № 8) – 240-294µm, долна вътрешна зона (поле № 7) – 246-297µm, вътрешна назална зона (поле № 6) – 240-297µm, горна вътреша зона (поле № 5) – 243-296µm, външна темпорална зона (поле № 4) – 199-276µm, долна външна зона (поле № 3) – 107-256µm, външна назална зона (поле № 2) – 198-274µm, горна външна зона (поле №1) – 207-256µm.

При псевдоцветното изображение на топографската карта всеки цвят кодира определена дебелина, като бяло и червено представят най-голяма дебелина, а синьо и черно- най-ниска.

За извършването на статистическия анализ в нашето проучване беше взета под внимание и проследена дебелината в централното фовейно поле с радиус 500µm, или т.н. централна фовейна дебелина (ЦФД). Бяха включени пациенти със ЦФД >300µm. Средната ЦФД (в µm) на 4-те групи при първоначалния преглед беше следната:

IA подгрупа- 397,8±52,2
IB подгрупа- 440,3±104,8
IC подгрупа- 527,8±79
II група- 451,4±80,6

За дефиниране вида на ДМЕ на OCT, в настоящото проучване беше използвана класификацията на T. Otani и съавтори от 1999 година [318]. Според тази класификация на OCT нетракционния ДМЕ се определя като:

1) Дуфузен или „гъбовидно ретинно набъбване” (sponge-like swelling). ДМЕ изглежда така: увеличена дебелина на ретината с изглаждане на фовеалната депресия, нарушение на слоистия строеж, намалена интраретинна рефлективност, без оформяне на кисти. Може да има сухи ексудати (високорефлективни зони с нискорефлективни еха под тях), най- често във външните слоеве на ретината [317].

2) Кистоиден ДМЕ- характеризира се с наличие на ясно отграничени окръглени зони на липсваща рефлективност (черни полета), разположени най- често във външните слоеве на ретината. Според размера си кистите могат да бъдат: малки- с

хоризонтален диаметър под 300μm ; средни – с хоризонтален диаметър между 300 и 600μm ; големи- над 600μm. Големите кисти може да конфлуират и да придадат ретиносхистичен вид на макулата [12].

3) ДМЕ със серозно отлепване на невроепитела- представлява отлепване на невроепитела с наличие на субретинна течност (черна зона без ретинна рефлективност) под външната граница на отлепената ретина и над хиперрефлективната линия на пигментния епител. Патогенезата на този тип ДМЕ не е напълно изяснена.Счита се, че се среща по- често в съчетание с големи кистоидни пространства, както и при очи с макулна исхемия [234].

3.4. Методика

Преди лечението всички пациенти подписваха информирано съгласие за приложение на интавитреалния 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 (виж **3.4.1**.). След един месец (25-30 дни) беше направена макулна лазерна фотокоагулация (грид- МЛФ или темпорален бараж на макулата) или лазерната коагулация беше приближена към фовеолата при наличие на предшестващ лазер (виж **3.4.2.**). 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, OCT 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 апликации , като броя им се определяше от стойностите на НКЗО и ЦФД. Критериите за поставяне на нова инжекция бяха: НКЗО ≤ 50 оптотипа (по таблицата на ETDRS) и/или ЦФД > 250μm. Пациентите се проследяваха 6 месеца чрез гореизложените методи на изследване.

3.4.1. Техника на интравитреалната апликация

Интравитреалните апликации се извършваха в операционната зала при стерилни условия. След почистване на оперативното поле и трикратна топикална анестезия с Propacaine hydrochloride 0.5% (Alcain), 1.25мг/0.1мл интравитреален Bevacizumab беше инжектиран с 27-Gauge игла през парс плана (на 3.75мм от лимба) в долно-темпоралния квадрант. След апликацията се поставяха антибиотични капки и превръзка на окото. На следващия ден сутринта, след сваляне на превръзката, се назначаваха антибиотични капки за пет дни.

3.4.2. Техника на макулна лазерна фотокоагулация

При всички пациенти от I група беше приложена МЛФ един месец (25-30 дена) след ИБ, с 532 nm Nd:JAG лазер, чрез панфундоскоп, след еднократна топикална анестезия с Alcain.

При пациентите без предшестваща МЛФ, беше направена грид-МЛФ или темпорален бараж на макулата, съответно при наличие или липса на едем във папило-макулната зона. **Грид-МЛФ** беше извършена по модифицирана ETDRS- техника. Тя е комбинация от две техники: 1) грид- МЛФ, при която се коагулира цялата задебелена ретина, включително и папило-макулната зона (но на 500µm от ръба на папилата и центъра на макулата), с коагулати с петно 100-200µm, и 2) фокална МЛФ на пропускащите микроаневризми с коагулати с петно 50-100µm. Характерно е увеличаването на големината на петното от центъра към периферията. Около фовейната аваскуларна зона се правят 2-3 реда коагулати с петно 100µm на разстояние 100µm един от друг. Към периферията се продължава с петно 150-200µm на разстояние 200µm. **Темпорален бараж на макулата** беше направен по същата техника, без коагулация на папило-макулната зона.

При пациентите с предшестваща МЛФ (грид-МЛФ или темпорален бараж на макулата) на разстояние > 500µm, беше приближена МЛФ към фовеята, но не по-близо от 300µm от центъра на макулата.

3.5. Математико-статистически анализ на резултатите

Статистическият анализ беше извършен чрез пакет SPSS , софтуерна версия 16.0.1, (Professional Statistics Release, SPSS,Inc.).

3.5.1. Тест на Колмогоров- Смирнов

Тестът на Колмогоров-Смирнов се използва за определяне разпределението на извадките. Той представлява непараметричен тест за установяване на еднаквостта на извадките при непрекъснати вероятности на разпределение. Чрез него се проверява дали разпределението на изследвания фактор съответства на нормалното, равномерно, експоненциално разпределение.

Тестът на Колмогоров-Смирнов ни показва, че всички количествени променливи във всяка една от групите от нашето проучване имат нормално разпределение, поради което за обработка на данните бяха използвани параметрични методи.

3.5.2. Дисперсионен анализ

Дисперсионният анализ се отнася към методите за изследване на връзки и зависимости.

С еднофакторния дисперсионен анализ се проверява хипотезата за наличие/ отсъствие на статистически валидна зависимост между една зависима (резултативна) количествена променлива и една независима (факторна) категорийна променлива. Чрез тази проверка на хипотези може да се провери доколко влиянието на даден фактор-причина е статистически значимо или не.

В нашето проучване еднофакторния дисперсионен анализ се използва за установяване на зависимост между количествената променлива – динамика на НКЗО , и категорийните променливи- „АХ”, „инсулинозависимост” и” наличие на предшестваща макулна лазерфотокоагулация”. Чрез него се установява също дали динамиката на НКЗО и ЦФД е статистически значима.

Дисперсионният анализ беше извършен посредством ANOVA (Analisis of variance)- съвкупност от статистически модели и процедурите за тяхното изпълнение.

3.5.3. Корелационен анализ

Корелационният анализ се използва за изследване на зависимости между количествени променливи. Чрез него се установява дали между променливите съществува статистически валидна връзка, оценява се нейната сила (степен на проявление), определя се каква част от измененията в зависимата променлива се обуславя от настъпилите промени в независимите променливи.

Когато изследваната зависимост е линейна, тя се измерва чрез т.нар. коефициент на линейна корелация R (коефициент на Пирсън-Браве). Възможните значения на коефициента R са в границите от 0 до +1 при положителна корелация, и от 0 до -1 при отрицателна корелация. Ако R=0, липсва връзка между двете променливи. На стойности на R близки до ±1 съответстват силно изразени корелационни зависимости. Ако R е под 0,30 - връзката е слаба, при R от 0,31 до 0,70 – връзката е от средна степен, при R над 0,70 – връзката е силна.

Посредством този вид анализ в нашето проучване бяха определени следните зависимости: между НКЗО и ЦФД, между динамиката на НКЗО и факторите ‘’давност на ЗД’’ и ‘’стойност на HbA1C’’. Беше установена и статистическата значимост на динамиката на НКЗО и ЦФД.

3.5.4. Хи – квадрат анализ (χ^2)

Хи – квадрат анализа се използва за проверка на хипотези относно наличието на връзка между променливи от категориен тип.

Посредством този вид анализ в нашето проучване беше определена еднаквостта на групите по категорийните променливи „пол”, „АХ”, „инсулинозависимост” и „ наличие на предшестваща макулна лазерфотокоагулация”.

3.5.5. Т-тест на Стюдънт – Фишер

Т-теста на Стюдънт-Фишер се използва за намиране на статистически значима разлика между средните аритметични стойности на две групи.

Посредством този вид анализ в нашето проучване бяха сравнени динамиката на НКЗО и ЦФД при IB подгрупа и II група.

Забележка: Статистическият анализ на получените резултати е извършен от доц. М. Стойчева-Янчева, Катедра по социална медицина и здравен мениджмънт на МУ – София, сектор Биостатистика и Медицинска информатика.

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 с ≥ 10 оптотипа при 16 очи (53,3 %), без промяна (± 9 оптотипа) при 13 очи (43,4%), намаление с ≥ 10 оптотипа при 1 око (3,3%).

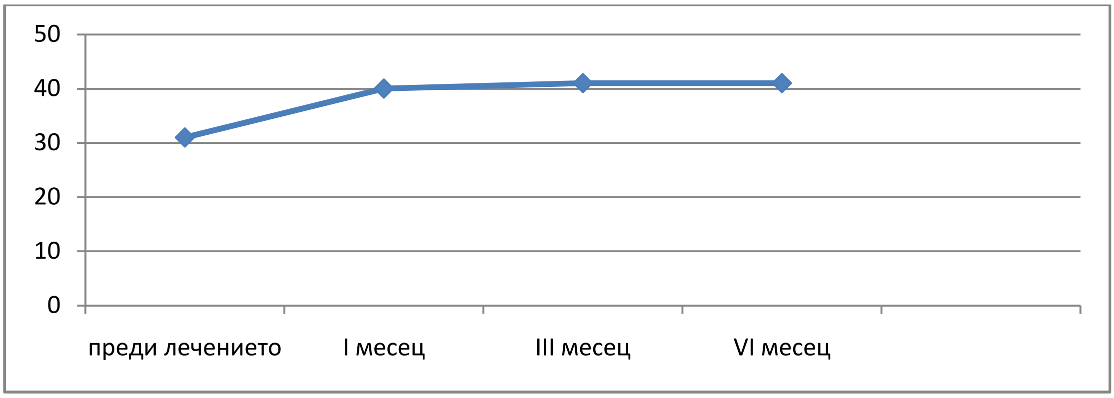
При 11 очи (39,3%) НКЗО на шестия месец беше ≥ 50 оптотипа.

Средната НКЗО се повишава още на първия месец от 31,5±10,8 оптотипа (0,47±0,22 logMAR) преди лечението до 40,7±11,3 оптотипа (0,28±0,22 logMAR), и се задържа така до шестия месец – 40,8±11,9 оптотипа (0,28±0,24 logMAR). Резултатите са представени на **таблица 17** и **фигури 12** и **13.**

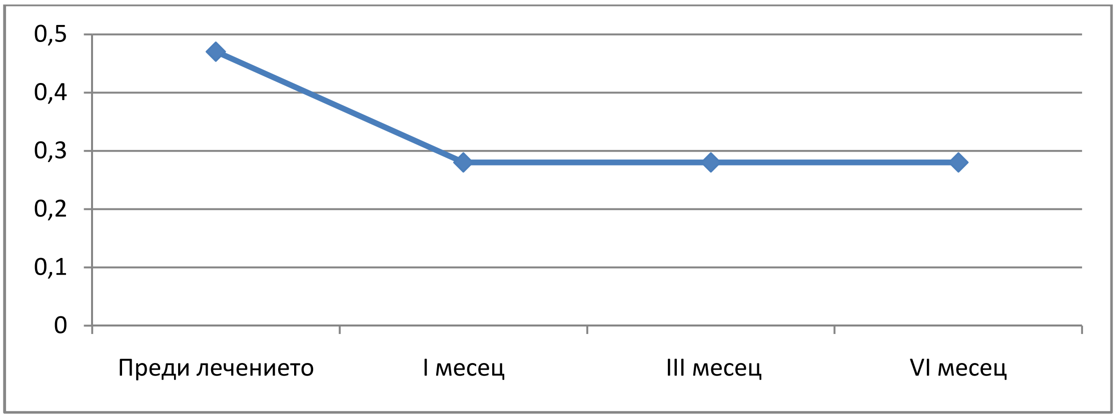
Таблица 17. Динамика на НКЗО при IA подгрупа

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

Фигура 12. Динамика на НКЗО в брой оптотипи при IA подгрупа



Фигура 13. Динамика на НКЗО в logMAR 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 - 50µm при 5 очи, намаление с 50-100µm при 8 очи, намаление с 100-150µm при 7 очи, намаление с над 150µm при 4 очи, без промяна (± 5µm) при 3 очи, увеличение с 5 - 50µm при 3 очи.

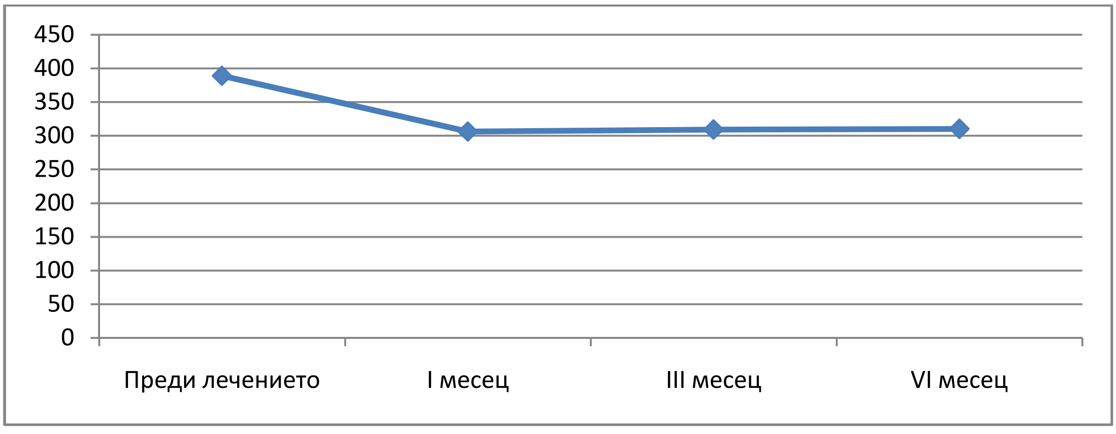
При 8 очи (26,7%) се достигна ЦФД < 250µm.

Средната ЦФД намалява от 389,03±49,1 µm преди лечението , на 310,5±72,5 µm на шестия месец (с 20%). Динамиката на ЦФД в хода на проследяване на I- ви , III-ти и VI- ти месец след лечението, е представена на **таблица 18** и **фигура 14**.

Таблица 18. Динамика на ЦФД при IA подгрупа

	Преди лечението	I месец	III месец	VI месец
ЦФД (µm)	389,03±49,1	306,57±50,4	309,03±62,5	310,5±72,5

Фигура 14. Динамика на ЦФД (µm) при IA подгрупа



4.1.3. Корелация между НКЗО и ЦФД в IA подгрупа

При извършения линеен корелационен анализ се откри статистически значима обратно-пропорционална корелационна връзка между динамиката на НКЗО (брой оптотипи) и динамиката на ЦФД (μm), с коефициент на корелация R = - 0.650 (P < 0,0001). Резултатите са представени на **таблица 19**. Статистически значимите стойности на коефициентите R и P са обозначени в червен цвят.

Таблица 19. Линеен корелационен анализ между НКЗО и ЦФД при IA подгрупа

НКЗО(брой опт.)	ЦФД (μm)	Коефициент на корелация (R)	Стойност на P
преди лечението	преди лечението	-0.587	0,001
I месец	I месец	-0,497	0,005
III месец	III месец	-0,615	< 0,0001
VI месец	VI месец	-0,699	< 0,0001

4.1.4. 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±10,8 оптотипа (0,47±0,22logMAR) преди лечението на 40,8±11,9 оптотипа (0,28±0,24 logMAR) на шестия месец, е статистически значимо (P = 0,002). Статистически значимо е и намалението на ЦФД от 389,03±49,1 μm преди лечението на 310,5±72,5 μm на шестия месец (P < 0,0001).

4.1.5. Корелация между динамиката на НКЗО (брой оптотипи) 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 макулна лазерфотокоагулация"(P = 0,564).

В **Приложение 1** е показан пример на пациент от IA подгрупа.

4.2. Резултати при IB подгрупа

4.2.1. Динамика на НКЗО при IB подгрупа

При изследване на НКЗО с ETDRS таблица, при пациентите от IB подгрупа (30 очи с кистоиден едем), на шестия месец се установиха следните резултати: повишение с ≥ 10 оптотипа при 3 очи (10%), без промяна (± 9 оптотипа) при 22 очи (73,3%), намаление с ≥ 10 оптотипа при 5 очи (16,7%).

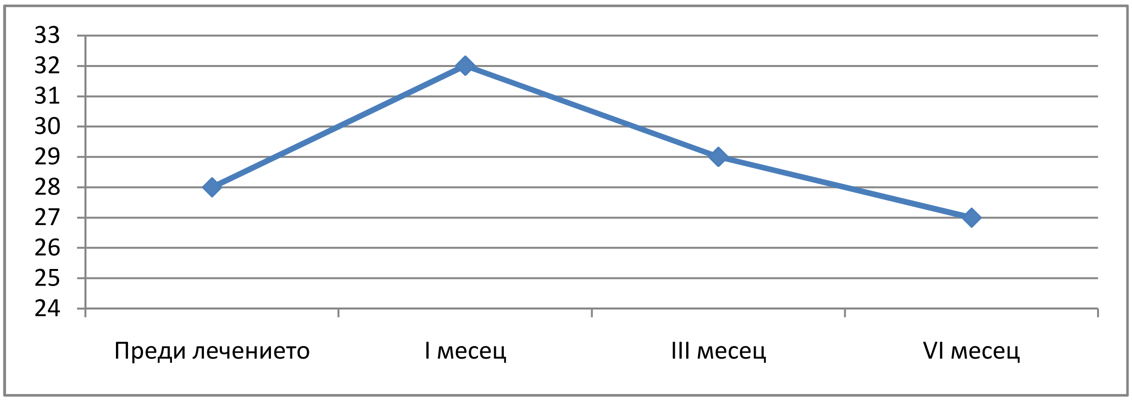
Не се постигна НКЗО ≥ 50 оптотипа.

Средната НКЗО се повиши на първия месец от 28,37±12,74 оптотипа (0,53±0,25 logMAR) преди лечението до 32,83±13,5 оптотипа (0,44±0,27 logMAR), но на шестия месец се върна до изходното ниво- 27,4±11.41 оптотипа (0,55±0,22 logMAR). Резултатите са представени на **таблица 20** и **Фигури 15** и **16**.

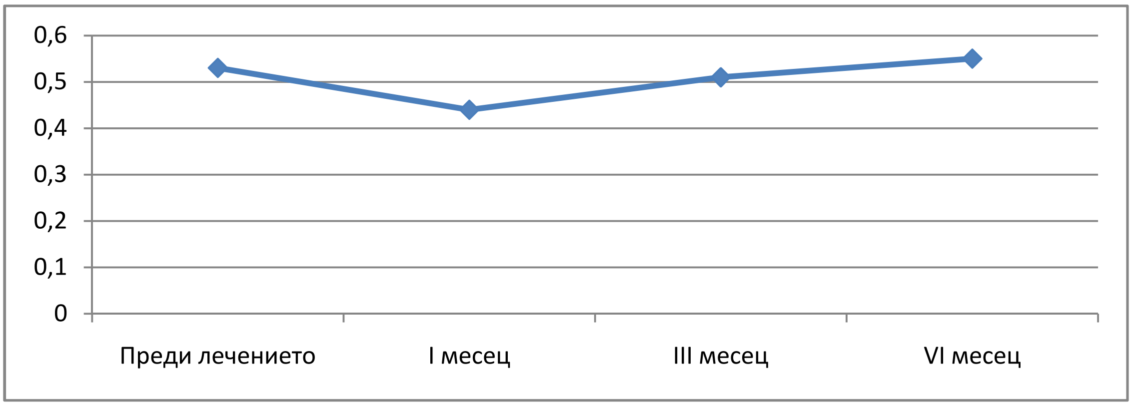
Таблица 20. Динамика на НКЗО при IB подгрупа

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

Фигура 15. Динамика на НКЗО в брой оптотипи при IB подгрупа



Фигура 16. Динамика на НКЗО в logMAR при IB подгрупа



4.2.2. Динамика на ЦФД при IB подгрупа

При изследване на ЦФД с ОСТ при пациентите от IB подгрупа, на шестия месец се установиха следните резултати: намаление с 5 - 50µm при 4 очи, намаление с 50-100µm при 3 очи, намаление с 100-150µm при 3 очи, намаление с над 150µm при 4 очи, без промяна (± 5µm) при 3 очи, увеличение с 5 - 50µm при 10 очи, увеличение с 100-150µm при 2 очи, увеличение с над 150µm при 1 око.

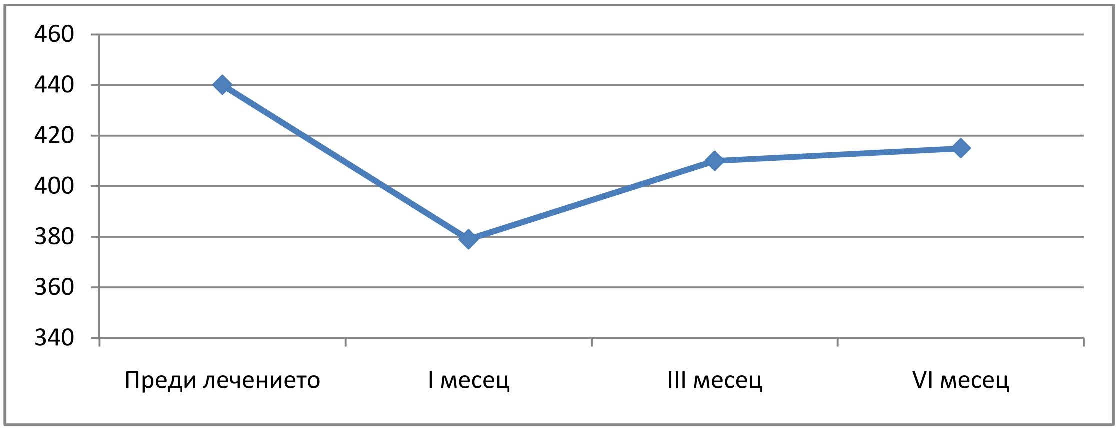
При 2 очи (6,7%) се достигна ЦФД < 250µm.

Средната ЦФД намалява от 440,3±104,8 µm преди лечението , на 415,8±95,6 µm на шестия месец (с 5,7%). Динамиката на ЦФД в хода на проследяване на I- ви , III-ти и VI- ти месец след лечението, е представена на **таблица 21** и **Фигура 17**.

Таблица 21. Динамика на ЦФД при IB подгрупа

	Преди лечението	I месец	III месец	VI месец
ЦФД (µm)	440,3±104,8	379,1±85,1	410,3±82,9	415,8±95,6

Фигура 17. Динамика на ЦФД (µm) при IB подгрупа



4.2.3. Корелация между НКЗО и ЦФД в IB подгрупа

При извършения линеен корелационен анализ се откри статистически значима обратно-пропорционална корелационна връзка между НКЗО (брой оптотипи) и ЦФД (μm), с коефициент на корелация R = - 0.462 (P < 0,0001). Резултатите са представени на **таблица 22**.

Таблица 22. Линеен корелационен анализ между НКЗО и ЦФД при IB подгрупа

НКЗО (брой оптотипи)	ЦФД (μm)	Коефициент на корелация (R)	Стойност на P
преди лечението	преди лечението	-0,596	0,001
I месец	I месец	-0,483	0,007
III месец	III месец	-0,359	0,051
VI месец	VI месец	-0,323	0,082

4.2.4. Статистическа значимост на динамиката на НКЗО и ЦФД при IB подгрупа

При извършения еднофакторен дисперсионен анализ се установи, че намалението на средната НКЗО от 28,37±12,74 оптотипа (0,53±0,25 logMAR) преди лечението на 27,4±11.41 оптотипа (0,55±0,22 logMAR) на шестия месец, не е статистически значимо (P = 0,349). Не е статистически значимо и намалението на ЦФД от 440,3±104,8 μm преди лечението на 415,8±95,6 μm на шестия месец (P = 0,09).

4.2.5. Корелация между динамиката на НКЗО (брой оптотипи) и факторите от общото състояние на пациентите от IB 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 макулна лазерфотокоагулация" (P = 0.035), но не и такава между динамиката на НКЗО и факторите „АХ"(P = 0,059) и „ инсулинозависимост"(P = 0,159).

В **Приложения 2** и **3** са показани примери на пациенти от IB подгрупа.

4.3. Резултати при IC подгрупа

4.3.1. Динамика на НКЗО при IC подгрупа

При изследване на НКЗО с ETDRS таблица, при пациентите от IC подгрупа (30 очи с едем със серозно отлепване на невроепитела), на шестия месец се установиха следните резултати: повишение с ≥ 10 оптотипа при 5 очи (16,7%), без промяна (±9 оптотипа) при 23 очи (76,7%), намаление с ≥ 10 оптотипа при 2 очи (6.6%).

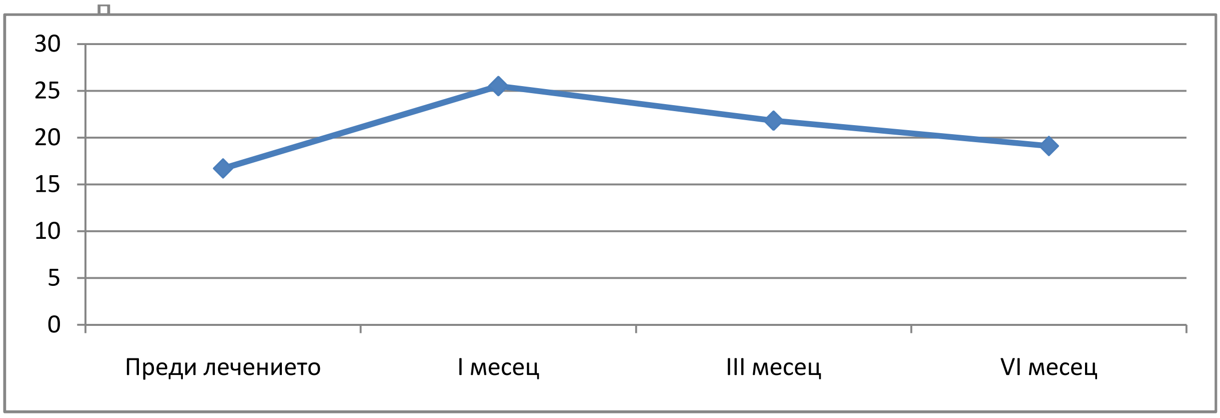
Не се постигна ЗО ≥ 50 оптотипа.

Средната НКЗО се повиши на първия месец от 16,7±10,68 оптотипа (0,76±0,21 logMAR) преди лечението до 25,5±15,1 оптотипа (0,59±0,30 logMAR), но на шестия месец се върна до изходното ниво- 19,1±12,9 оптотипа (0,72±0,25 logMAR). Резултатите са представени на **таблица 23** и **фигури 18** и **19**.

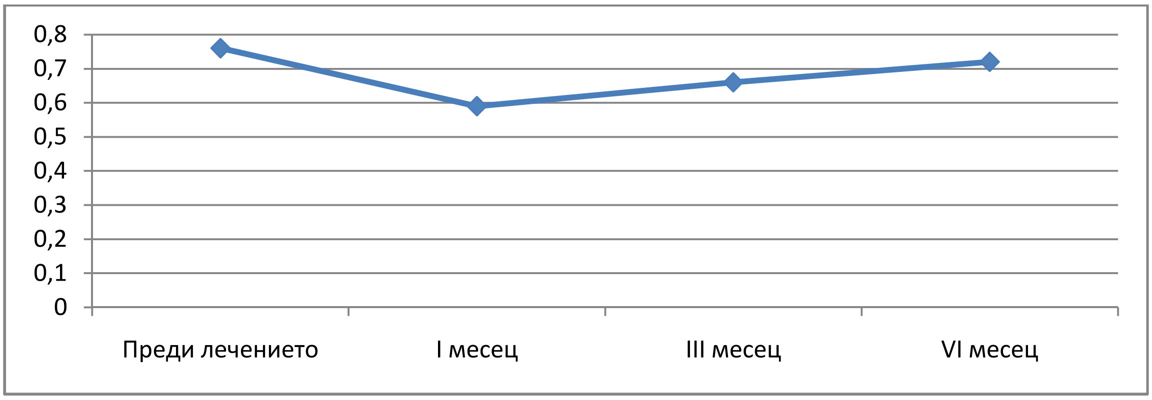
Таблица 23. Динамика на НКЗО при IC подгрупа

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

Фигура 18. Динамика на НКЗО в брой оптотипи при IC подгрупа



Фигура 19. Динамика на НКЗО в logMAR при IC подгрупа



4.3.2. Динамика на ЦФД при IC подгрупа

При изследване на ЦФД с ОСТ при пациентите от IC подгрупа, на шестия месец се установиха следните резултати: намаление с 5 - 50µm при 4 очи, намаление с 50-100µm при 6 очи, намаление с 100-150µm при 4 очи, намаление с над 150µm при 5 очи, без промяна (± 5µm) при 2 очи, увеличение с 5 - 50µm при 5 очи, увеличение с 50-100µm при 2 очи, увеличение с 100-150µm при 1 око, увеличение с над 150µm при 1 око.

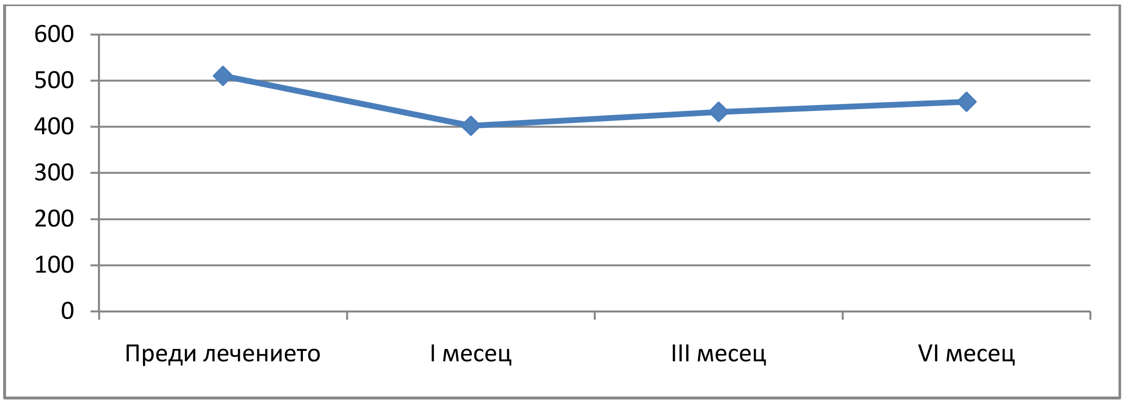
При 3 очи (10%) се достигна ЦФД < 250µm.

Средната ЦФД намалява от 510,5±75,5 µm преди лечението , на 454,2±122,1 µm на шестия месец (с 11%). Динамиката на ЦФД в хода на проследяване на I- ви , III-ти и VI- ти месец след лечението, е представена на **таблица 24** и **фигура 20**.

Таблица 24. Динамика на ЦФД при IC подгрупа

	Преди лечението	I месец	III месец	VI месец
ЦФД (µm)	510,5±75,5	402±120,4	432±127,3	454,2±122,1

Фигура 20. Динамика на ЦФД (µm) при IC подгрупа



4.3.3. Корелация между НКЗО и ЦФД в IC подгрупа

При извършения линеен корелационен анализ се откри статистически значима обратно-пропорционална корелационна връзка между НКЗО (брой оптотипи) и ЦФД (µm), с коефициент на корелация R = -0.749 (P < 0,0001). Резултатите са представени на **таблица 25**.

Таблица 25. Линеен корелационен анализ между ЗО и ЦФД при IC подгрупа

НКЗО (брой оптотипи)	ЦФД (µm)	Коефициент на корелация (R)	Стойност на P
преди лечението	преди лечението	-0,290	0,12
I месец	I месец	-0,766	<0,0001
III месец	III месец	-0,762	<0,0001
VI месец	VI месец	-0,742	<0,0001

4.3.4. 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±10,68 оптотипа (0,76±0,21 logMAR) преди лечението на 19,1±12,9 оптотипа (0,72±0,25 logMAR) на шестия месец, не е статистически значимо (P = 0,081). Статистически значимо е обаче намалението на ЦФД от 510,5±75,5µm преди лечението на 454,2±122,1 µm на шестия месец (P = 0,003).

4.3.5. Корелация между динамиката на НКЗО (брой оптотипи) 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 макулна лазерфотокоагулация"(P = 0.804) и „ инсулинозависимост"(P = 0,623).

В **Приложение 4** е показан пример на пациент от IC подгрупа.

4.4. Резултати при II група

4.4.1. Брой направени апликации ИБ

При пациентите от II група (30 очи с кистоиден едем на монотерапия с ИБ) се целеше достигане на НКЗО ≥ 50 оптотипа и/или ЦФД < 250μm.

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:

- При 1 око не се наложи повторна апликация поради достигане на един от посочените критерии (ЦФД < 250μm) на 1-вия месец и задържането му до 6-тия месец.
- При 1 око не се наложи повторна апликация на 1-вия и на 3-тия месец, но на 6-тия месец се получи отново влошаване на НКЗО и повишение на ЦФД.
- При 1 око трябваше да се направи 2-ра апликация на 3-тия месец, но пациента отказа категорично по финансови причини, вследствие на което, след подобрение на НКЗО и намаление на ЦФД, те се върнаха до изходното ниво на 6-тия месец.
- При 2 очи (на един пациент), пациента отказа да се направи 2-ра апликация поради много малък ефект на 1-вия месец (НКЗО и при двете очи се повиши с 2 оптотипа), след което на 6-тия месец НКЗО на едното око намаля с 4 оптотипа, а на другото се върна до изходното ниво.

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 ≥ 50 оптотипа.

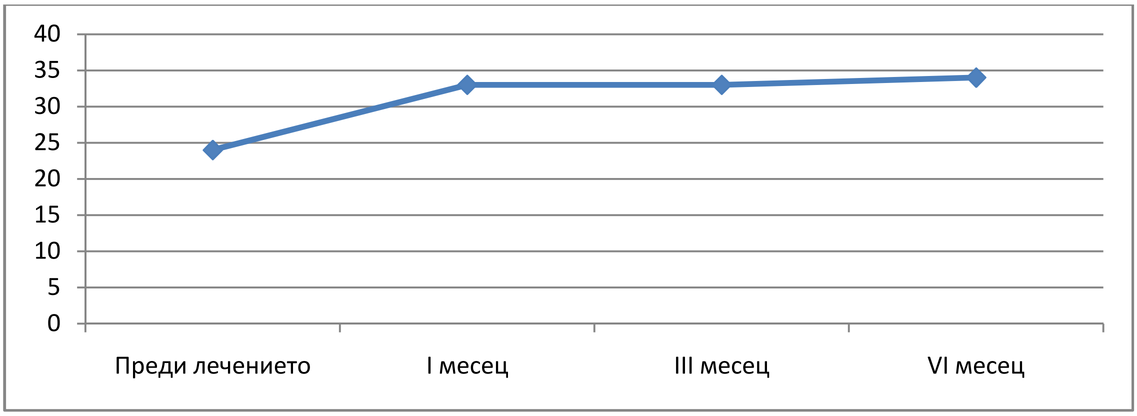
Крайният анализ на НКЗО показва, че при 17 очи (56,7%) тя остава стабилна (±9 оптотипа) , при 13 очи (43,3%) се повишава с ≥ 10 оптотипа. Не се наблюдава влошаване на НКЗО с ≥ 10 оптотипа.

Средната НКЗО се повиши на първия месец от 24,3±13,1 оптотипа (0,61±0,26 logMAR) преди лечението до 33,4±14 оптотипа (0,43±0,28 logMAR), и продължи леко да се повишава до шестия месец – 34,6±15,5 оптотипа (0,41±0,31 logMAR). Резултатите са представени на **таблица 26** и **фигури 21** и **22**.

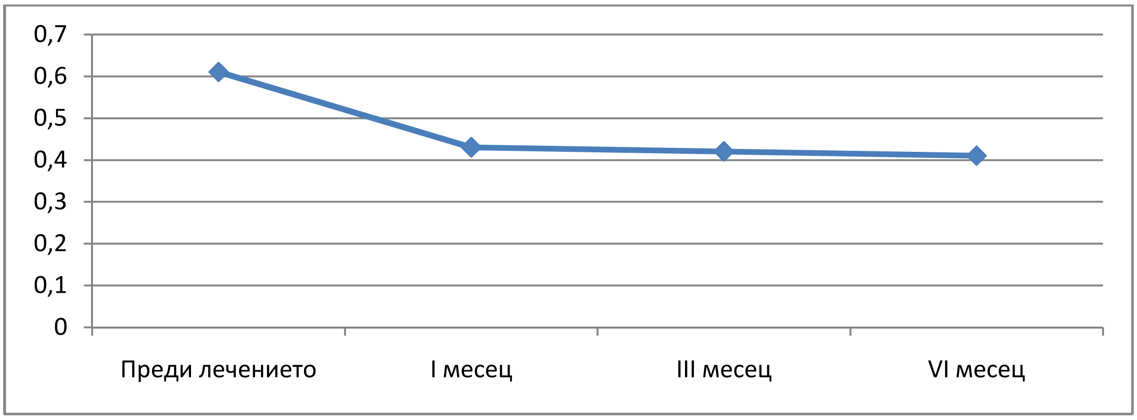
Таблица 26. Динамика на НКЗО при II група

НКЗО по ETDRS	Преди лечението	I месец	III месец	VI месец
Брой оптотипи	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 оптотипа		8 очи (26,7%)	11 очи (36,7%)	13 очи (43,3%)
Повишение с 5-9 оптотипа		13 очи (43,3%)	11 очи (36,7%)	8 очи (26,7%)
± 4 оптотипа		9 очи (30%)	7 очи (23,3%)	8 очи (26,7%)
Намаление с 5-9 оптотипа		0 очи	0 очи	1 око (3,3%)
Намаление с ≥10 оптотипа		0 очи	1 око (3,3%)	0 очи

Фигура 21. Динамика на НКЗО в брой оптотипи при II група



Фигура 22. Динамика на НКЗО в logMAR 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.

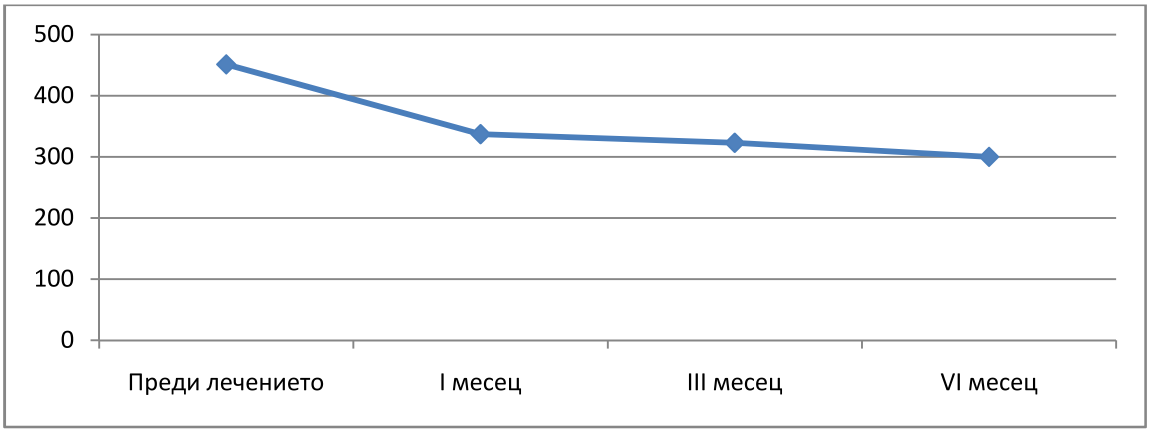
При 13 очи (43,3%) се достигна ЦФД < 250µm.

Средната ЦФД намалява от 451,7±91,1 µm преди лечението , на 300,03±102,5 µm на шестия месец (с 33,3%). Динамиката на ЦФД в хода на проследяване на I- ви , III-ти и VI- ти месец след лечението, е представена на **таблица 27** и **фигура 23**.

Таблица 27. Динамика на ЦФД при II група

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

Фигура 23. Динамика на ЦФД при II група



4.4.4. Корелация между НКЗО и ЦФД в II група

При извършения линеен корелационен анализ се откри статистически значима обратно-пропорционална корелационна връзка между НКЗО (брой оптотипи) и ЦФД (µm), с коефициент на корелация R = -0.616 (P < 0,0001). Резултатите са представени на **таблица 28**.

Таблица 28. Линеен корелационен анализ между НКЗО и ЦФД при II група

ЗО (брой оптотипи)	ЦФД (µm)	Коефициент на корелация (R)	Стойност на P
преди лечението	преди лечението	-0,726	<0,0001
I месец	I месец	-0,676	<0,0001
III месец	III месец	-0,582	0,001
VI месец	VI месец	-0,520	0,003

4.4.5. 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±13,1 оптотипа (0,61±0,26 logMAR) преди лечението на 34,6±15,5 оптотипа (0,41±0,31 logMAR) на шестия месец, е статистически значимо (P = 0.027). Установи се и статистически значимо намаление на ЦФД от 451,7±91,1 µm преди лечението на 300,03±102,5 µm на шестия месец (P < 0,0001).

4.4.6. Корелация между динамиката на НКЗО (брой оптотипи) 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 макулна лазерфотокоагулация"(P = 0,207) и „ инсулинозависимост"(P = 0,575).

В **Приложение 5** е показан пример на пациент от II група.

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 макулна лазерфотокоагулация (P = 0,440). За установяване на еднаквостта на групите по категорийните променливи „ пол", „АХ", „ инсулинозависимост" и „ предшестваща макулна лазерфотокоафулация" се използва метода Хи-квадрат. Резултатите от сравнителния анализ са представени на **таблица 29**.

Таблица 29. 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
AX (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 макулна лазерфотокоагулация (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 80µm(P < 0,0001). При пациентите с кистоиден едем (IB подгрупа) НКЗО остава без промяна (-1 оптотип) (P = 0,349), а ЦФД намалява с 25µm(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 56µm(P = 0,003).

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

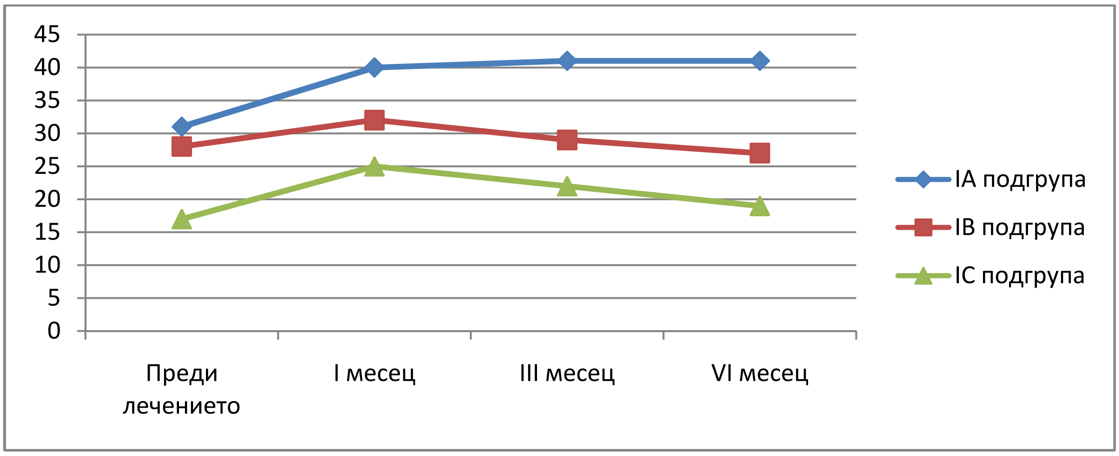
Крайната редукция на ЦФД е с 20%, 5,7% и 11% съответно при IA, IB и IC подгрупи.

Сравнителните резултати са представени на **таблица 30** и **фигури 24** , **25** и **26**.

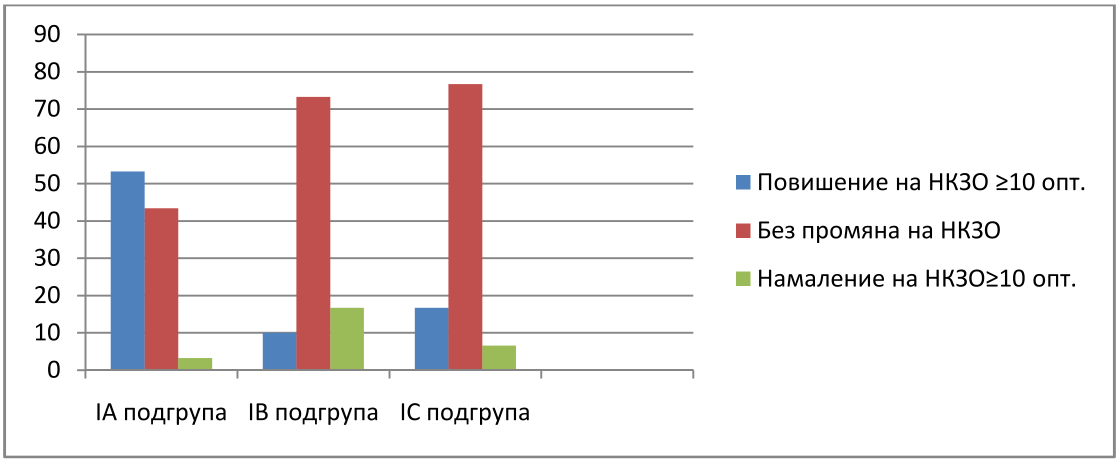
Таблица 30. Сравнение на динамиката на НКЗО и ЦФД при IA, IB и IC подгрупи

	IA подгрупа	IB подгрупа	IC подгрупа	Стойност на P между групите
Преди лечението				
НКЗО (брой 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
I месец				
НКЗО (брой 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
III месец				
НКЗО (брой 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
VI-т месец				
НКЗО (брой 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
Средна промяна (0 - VI месец)				
НКЗО (брой 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

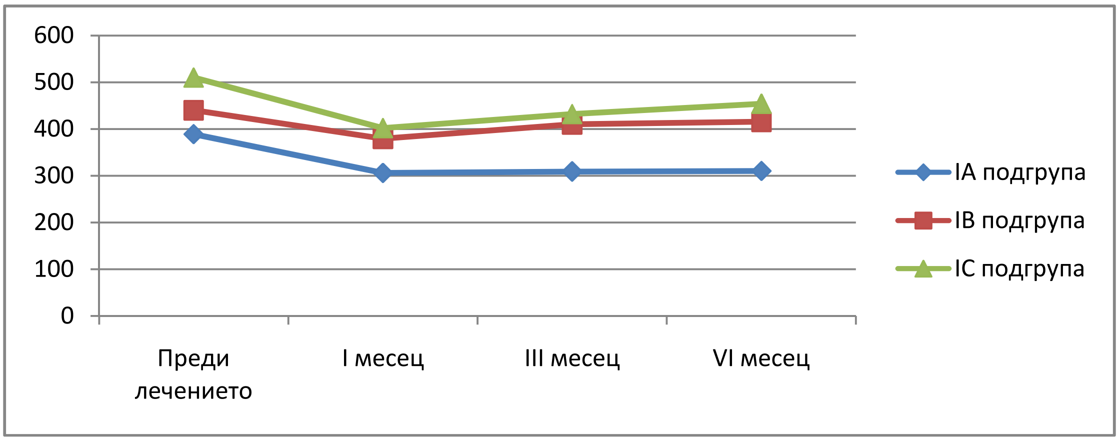
Фигура 24. Сравнение на динамиката на НКЗО в брой оптотипи при IA, IB и IC подгрупи



Фигура 25. Процентно разпределение на промяната на НКЗО при IA, IB и IC подгрупи



Фигура 26. Сравнение на динамиката на ЦФД (µm) при IA, IB и IC подгрупи



4.5.3. Сравнение на корелационната връзка между НКЗО и ЦФД при IA, IB и IC подгрупи

Линейния корелационен анализ установи статистически значима обратно-пропорционална корелационна връзка между НКЗО (брой оптотипи) и ЦФД (µm) и при трите групи, като най-силна е връзката при IC подгрупа (R = -0.749, P < 0,0001), следвана от IA подгрупа (R = - 0.650, P < 0,0001). Най-слаба е корелационната връзка при IB подгрупа (R = - 0.462, P < 0,0001).

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

При извършения еднофакторен дисперсионен анализ се установи 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 (на 1-вия, 3-тия и 6-тия месец) (**таблица 30**).

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 30**).

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 IB подгрупа (кистоиден ДМЕ на комбинирано лечение-анти-VEGF+МЛФ) и II група (кистоиден ДМЕ на монотерапия с анти-VEGF)

4.6.1. Сравнение на факторите от общото състояние на пациентите от IB подгрупа и II група

При проведения еднофакторен дисперсионен анализ не се установи статистически значима разлика между IB подгрупа и II 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 макулна лазерфотокоагулация (P = 0,297). Статистически значима беше разликата само по стойността на HbA1C (P = 0,015). Резултатите от сравнителния анализ са представени на **таблица 31**.

Таблица 31. Сравнение на факторите от общото състояние на пациентите от IB подгрупа и II група

Фактори	IB подгрупа	II 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 (години)	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 макулна лазертерапия (брой очи)	15 (50%)	19(63,3%)	0,297

4.6.2. Сравнение на динамиката на НКЗО и ЦФД при IВ 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 ИБ тя се повишава. След 6-месечно проследяване се установяват различни резултати при двете групи. При пациентите с кистоиден едем на комбинирано лечение (IB подгрупа) НКЗО остава без промяна (-1 оптотип) (P = 0,349), а ЦФД намалява с 25µm (P = 0.09). При очите с кистоиден едем на монотерапия с ИБ (II група) НКЗО се повишава с 10 оптотипа (P = 0.027), а ЦФД намалява със 151µm (P < 0,0001).

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

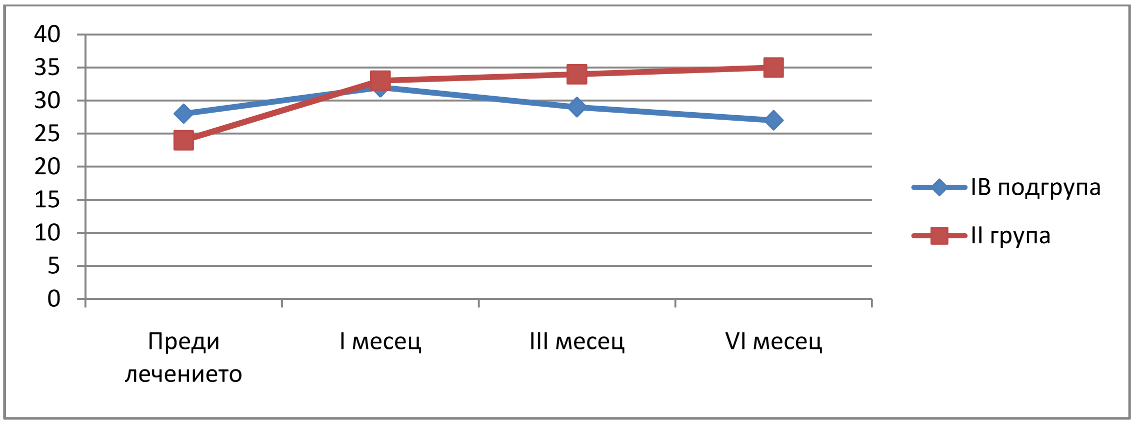
Крайната редукция на ЦФД е с 5,7% при IB подгрупа и с 33,3% при II група.

Сравнителните резултати са представени на **таблица 32** и **фигури 27**,**28** и **29**.

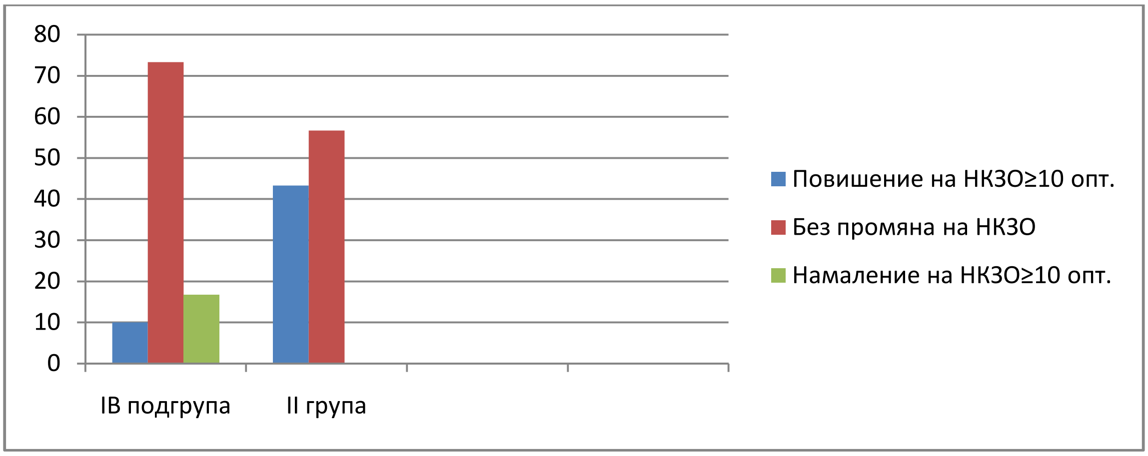
Таблица 32. Сравнение на динамиката на НКЗО и ЦФД при IB подгрупа и II група

	IB подгрупа	II група	Стойност на P между групите
Преди лечението			
НКЗО (Брой оптотипи)	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
I-ви месец			
НКЗО (Брой оптотипи)	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
III-ти месец			
НКЗО (Брой оптотипи)	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
VI-ти месец			
НКЗО (Брой оптотипи)	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
Средна промяна (0 - VI месец)			
НКЗО (брой оптотипи)	-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

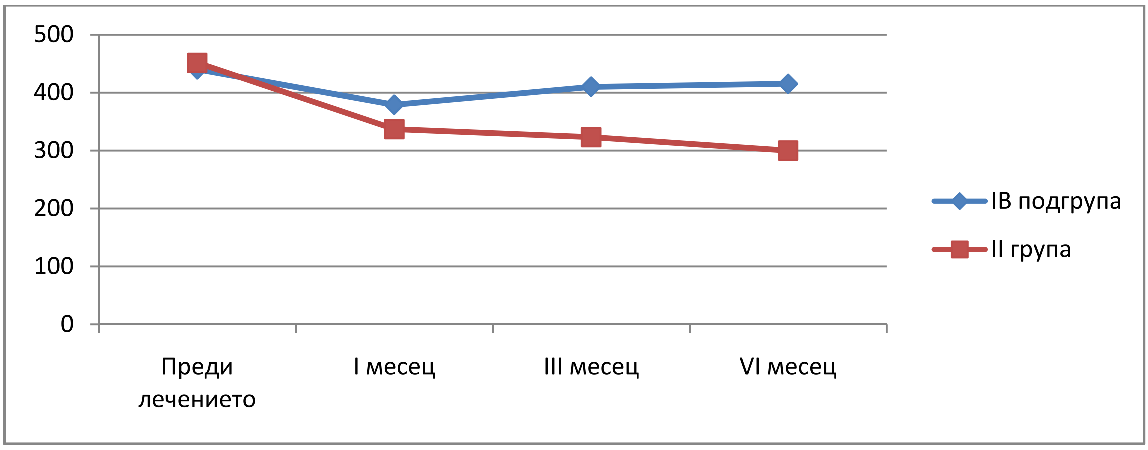
Фигура 27. Сравнение на динамиката на НКЗО в брой оптотипи при IB подгрупа и II група



Фигура 28. Процентно разпределение на промяната на НКЗО при IB подгрупа и II група



Фигура 29. Сравнение на динамиката на ЦФД (μm) при IB подгрупа и II група



4.6.3. Сравнение на корелационната връзка между НКЗО и ЦФД при IB подгрупа и II група

Линейния корелационен анализ установи статистически значима обратно-пропорционална корелационна връзка между НКЗО (брой оптотипи) и ЦФД (μm) и при двете групи, като тя е значително по-силна при II група (R = -0.616, P < 0,0001) в сравнение с IB подгрупа (R = - 0.462, P < 0,0001).

4.6.4. 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 32**).

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 32**).

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

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 33**) .

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 макулна лазерфотокоагулация" само при IB подгрупа (**таблица 34**).

Таблица 33. 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 = 0.361 P = 0,05	R = 0.416 P = 0,022	R = 0,454 P = 0,012	R = 0,264 P = 0,158

Таблица 34. Корелация между динамиката на НКЗО и факторите „АХ”, ‘’предшестваща макулна лазерфотокоагулация” 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 макулна лазерфотокоагулация	P = 0,564	P = 0,035	P = 0,804	P = 0,207
Инсулинозависимост	P = 0,910	P = 0,159	P = 0,623	P = 0,575

5. ОБСЪЖДАНЕ

ДМЕ е основна причина за увреждане на централното зрение при диабетно болни и води до зрителна инвалидизация когато терапията му е ненавременна и неадекватна. До преди 15 години имаше само три средства за намаляване на риска от загуба на зрението от ДМЕ: лазерната фотокоагулация [126], интензивния гликемичен контрол [99] и контрола на кръвното налягане [421]. Поради отчитане на факта, че голям процент от пациентите с ДМЕ лекувани с МЛФ, не показват подобрение на ЗО [106,126,251], започват да се прилагат други лечебни средства: фармакологични, хирургични, комбинирана терапия, генна терапия и др.

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. Избор на ОСТ- класификация на нетракционния ДМЕ

ОСТ дава възможност да се направи in vivo хистологичен срез на макулата с цел изграждане на качествена и количествена оценка на ДМЕ. До момента са предложени няколко класификации на ДМЕ, базирани на ОСТ критерии [218,318,328]. В настоящото проучване прилагаме публикуваната от T. Otani и съавтори през 1999г. класификация, която разграничава три морфологични типа нетракционен ДМЕ: дифузен едем или„ гъбовидно задебеляване”, кистоиден едем и едем със серозно отлепване на невроепитела [318]. Много други автори също изполват предложената от T. Otani класификация, с цел изследване повлияването на трите типа едем от различни терапевтични схеми [82,219,220,238,253,378,379,383,439]. Някои автори прибавят и четвърти, смесен тип ДМЕ [253,379].

5.2. Избор на фармакологично средство. Защо VEGF-инхибитор?

Едни от първите ефективни фармакологични средства, прилагани за лечение на ДМЕ, са интравитреалните КС. Много автори [52,173,186,202,269] установяват, че интравитреалния Triamcinolone acetonide има краткотраен положителен ефект върху дифузния и персистиращия след лазертерапия ДМЕ, но приложението му води до локални усложнения като повишено ВОН и катаракта [95,203]. Стероидните импланти подобряват ДМЕ за по-дълготраен период от време, но също повишават ВОН и водят до развитие на катаракта [58,75,76,181,334].

Новите медикаменти като липолитични средства, анти-TNF-α средства, имуносупресори, протеини, антибиотици, генна терапия и други, са все още в процес на клинични изпитания с цел доказване на тяхната ефективност и безопасност за лечение на ДМЕ [77,125,260,310,372,437].

Използването на антитела, блокиращи VEGF, е едно сравнително ново средство, с вече доказана ефективност по отношение на ДМЕ и все по-широко приложение поради добрата му поносимост и ниския риск от системни и очни усложнения [73,74,115,155,270,309,422]. Много клинични проучвания показват, че интравитреалните инхибитори на VEGF са по-ефективни от плацебо- терапията и от лазерната фотокоагулация за подобряването на ЗО и редукцията на ЦФД при пациенти с ДМЕ [29,39,108,109,110,115,116,117,275,281,282,307,308,309,325,390,392,400,404,427].

Знае се, че VEGF играе ключова роля в патогенезата на ДМЕ [124,137,143,215], но той не е единствения фактор, и само неговото инхибиране не е достатъчно за повлияването му [35,160,162,163,164,284,285,358]. Необходими са допълнителни изследвания с цел разрешаване на някои важни въпроси като оптимална дозировка, продължителност на лечението, безопасност при дългогодишно приложение, комбиниране с други средства, зависимост на лечението от морфологията на едема.

5.3. 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 [312,396,397,440], докато анти-VEGF медикаментите блокират въздействието на растежния фактор върху ретинните съдове.

Комбинираното лечение с интравитреален анти- VEGF медикамент последван от МЛФ, е една от алтернативите за лечение на дифузния нетракционен ДМЕ. Теоретично това лечение би трябвало да е по-ефективно от самостоятелното приложение на антирастежен фактор или МЛФ. От една страна, натрупаната течност във външните ретинни слоеве при ДМЕ възпрепятства лазера да достигне с достатъчно силна мощност до ретинния пигментен епител. Приложението на анти-VEGF редуцира едема и позволява по-добра пенетрация на лазерния лъч. От друга страна е известно, че самостоятелната интравитреална апликация на анти- VEGF води до бързо, но краткотрайно (около 6 седмици) редуциране на ДМЕ, докато ефекта от МЛФ е по-късен и по-дълготраен [106,107]. Комбинирането им, т.е. приложението на МЛФ на четвъртата седмица след интравитреалната апликация, когато едемът е максимално редуциран [38,326], би трябвало да стабилизира ефекта от лечението, както и да намали броя на последващите интравитреални инжекции. Редукцията на броя на анти-VEGF апликациите след комбинирано лечение с МЛФ е потвърден от много автори [117,216,308,394]. Други не установяват разлика в броя на приложените анти- VEGF инжекции при двата метода на лечение: монотерапия с анти- VEGF и комбинирането и с МЛФ [142].

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 [105,253,282,307,313,393]. 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) [110].

5.4. 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 разглеждат ефекта от комбинираното приложение на анти-VEGF медикамент и МЛФ за лечение на нетракционния ДМЕ без да конкретизират ОСТ морфологията му. За да се направи ефективен алгоритъм за третирането му, е необходимо да се отговори на много въпроси, един от които е да се анализира зависимостта между морфологичните характеристики на едема и терапевтичния отговор.

Една от задачите на настоящото проучване е именно да се установи има ли зависимост между морфологията на ДМЕ и комбинираното лечение с анти-VEGF медикамент и МЛФ. За целта са сформирани три групи пациенти с различна морфология на ДМЕ - дифузен, кистоиден и със серозно отлепване на невроепитела. На всички пациенти е приложено едно и също лечение – еднократно ИБ комбиниран с МЛФ един месец след инжекцията.

На 6-тия месец се установява, че процента на очите подобрили НКЗО с ≥ 10 оптотипа е най-голям при дифузния едем (53,3%), а е най-малък при кистоидния едем (10%). Процента на очите без промяна (± 9 оптотипа) е почти еднакъв при кистоидния едем (73,3%) и едема със серозно отлепване (76,7%), а този на очите с намаление на НКЗО с ≥ 10 оптотипа е най-голям при кистоидния едем (16,7%) и най-малък при дифузния едем (3,3%).

Редукцията на ЦФД е значително по-голяма при пациентите с дифузен едем (с 20%), следвана от тази при едема със серозно отлепване (с 11%), и е най-малка при кистоидния едем (с 5,7%).

От нашите резултати може да се направи заключение, че при дифузния ДМЕ комбинираното лечение с анти- VEGF и МЛФ води до статистически значимо повишение на НКЗО и намаление на ЦФД 6 месеца след лечението. При кистоидния едем и едема със серозно отлепване на невроепитела, обаче, въпреки намалението на ЦФД в различна степен, НКЗО остава непроменена.

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 [40,105,142,282,307,313,393,394]. 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 [253]. 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 други терапевтични методи: самостоятелно приложение на лазерна фотокоагулация, интравитреален Triamcinolone acetonide и интравитреален Bevacizumab. N. Kim и съавтори установяват , че фокалната лазерна фотокоагулация повлиява по- добре ЗО и ЦФД при дифузния ДМЕ отколкото при кистоидния едем [220]. Проучване на C.Lee и R.Olk намира,че кистоидния ДМЕ отговаря по-лошо на грид лазерна фотокоагулация [251]. От друга страна са налице проучвания, които демонстрират , че лечението с инравитреален Triamcinolone acetonide води до най-добри резултати при кистоидния ДМЕ в сравнение с дифузния едем и едема със серозно отлепване на невроепитела [221,378,383]. Най-много и различни са заключенията по отношение на самостоятелното приложение на интравитреален Bevacizumab. Някои автори [219,430,379] установяват най-добро повлияване на ЗО при дифузния ДМЕ, други [353,439] при кистоидния ДМЕ. Повечето автори свързват едема със серозно отлепване на невроепитела с най-лоша зрителна прогноза [219,385, 353, 439]. A. Koytak и съавтори и H. Cheema и съавтори не намират статистически значима разлика между трите групи ДМЕ по отношение на промяната на ЗО [82,238]. По отношение на ЦФД след лечение с Bevacizumab, във всички публикации се докладва за редукцията и в различна степен при трите типа едем, като в някои се отбелязва по-голяма степен на редукция при дифузния едем [219], в други – при дифузния и кистоидния едем [379], в трети – при кистоидния едем [353,439], в четвърти - при кистоидния едем и едема със серозно отлепване на невроепитела [238].

От гореизложените публикации относно повлияването на трите типа ДМЕ от монотерапия с МЛФ и от монотерапия с интравитреален Bevacizumab, може да се направят следните обобщения: 1) единодушно е мнението, че МЛФ повлиява по-добре дифузния тип ДМЕ; 2) 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. През последните години бяха публикувани проучвания, в които се посочва, че освен от общия морфологичен тип на ДМЕ, зрителната функция и терапевтичния отговор зависят от някои важни допълнителни характеристики като наличие на твърди ексудати, наличие на макулна исхемия, от големината и локализацията на кистоидните пространства, от интегритета на външните неврорецепторни слоеве [16,90,199,264,380].

Твърдите ексудати могат да бъдат признак на хроничен, персистиращ едем, но могат да се образуват и при абсорбцията на едема [319]. В дисертационния труд на Д. Колева се посочва, че наличието на твърди ексудати се свързва с по-ниска ЗО и по-голяма дебелина на ретината, както и че се срещат по-често при кистоидния едем и едема със серозно отлепване [16].Лазертерапията повлиява по различен начин твърдите ексудати [98,319]. Самостоятелното приложение на интравитреален Triamcinolone acetonide , както и субретинната инфузия на Triamcinolone acetonide и Bevacizumab показват относително добро повлияване на твърдите ексудати и на зрителната функция [44,351]. Според S. Jeon и W. Lee, самостоятелното лечение с итравитреален Bevacizumab не води до подобрение на ЗО [199].

Установено е, че кистоидният едем и едемът със серозно отлепване на невроепитела се асоциират с по-голяма степен на макулна исхемия (по-голям размер на фовеалната аваскуларна зона) в сравнение с дифузния едем [16,294].Тя е белег на по-тежък ДМЕ, свързва се с по-ниска ЗО и недобра прогноза след лечение с анти-VEGF [90,302]. В публикация от 2013г. N. Feucht и съавтори съобщават за увеличение на размера на фовеалната аваскуларна зона с 19.7% един месец след приложение на интравитреален Bevacizumab [148]. Други автори не установяват връзка между степента на макулната исхемия и промяната на ЗО след лечението с антирастежен фактор [235,282].

За определяне тежестта на ДМЕ и прогнозата след лечението, имат значение както големината , така и локализацията на кистоидните пространства, които се наблюдават при кистоидния едем и едема със серозно отлепване на невроепитела [16]. С увеличаване размера на кистите се понижава ЗО и се влошава прогнозата [16,328]. Най-честата локализация на кистоидните пространства е във външния плексиформен слой, но при по-голяма давност на ДМЕ се откриват такива и във вътрешните ретинени слоеве [320,420]. В дисертационната си работа Д. Колева прави сравнителен анализ между очи с и без наличие на кистоидни пространства във вътрешните ретинени слоеве и установява статистически значими по-ниска ЗО, по-голяма дебелина на макулата и вероятно по-лоша прогноза при очите с кисти във вътрешните ретинени слоеве [16].

През последните години, с въвеждането на спектралната оптична кохерентна томография, започна анализа на интегритета на външните невроретинени слоеве и тяхното значение за резултата от лечението на ДМЕ. Д. Колева посочва в дисертационния си труд, че при очи с ДМЕ и деструктирани неврорецепторни слоеве, ЗО е по-ниска и ретинената дебелина е по-голяма в сравнение с очите с интактни неврорецептори, и разликите са статистически значими [16]. Освен това се установява статистически достоверна връзка между наличието на увредени външни неврорецепторни слоеве и наличието на макулна исхемия, на кистоидни пространства, на твърди ексудати и на серозно отлепване на невроепитела [16]. Счита се, че една от причините за неповлияване на ЗО при значителна резорбция на едема , е нарушения интегритет на неврорецепторите [321,359,374]. А някои автори стигат до извода, че степента на засягане на външните невроретинени слоеве може да бъде прогностичен фактор по отношение на възстановяването на ЗО след лечението на ДМЕ [264,295,380].

В обобщение , кистоидният едем и едемът със серозно отлепване на невроепитела се асоциират с по-ниска ЗО, с по-голяма дебелина на макулата, с по-голяма степен на макулна исхемия, с наличие на кистоидни пространстава, с наличие на твърди ексудати и с нарушен интегритет на външните неврорецепторни слоеве [16]. Всички тези характеристики се свързват с недобра прогноза след лечение. Това обяснява резултатите от настоящото проучване, а именно, че дифузния ДМЕ отговаря с повишение на ЗО след комбинирано лечение с анти-VEGF медикамент и МЛФ, а при кистоидния едем и едема със серозно отлепване ЗО остава без промяна.

Някои автори разглеждат още един фактор, който определя прогнозата от лечението на ДМЕ, и това е неговата хроничност (давност > 2 години). B. Mushtaq и съавтори и M. Shimura и съавтори свързват хроничния ДМЕ с кистоидния тип ДМЕ [296,379], което означава, че по морфологията на едема можем да съдим за неговата давност.Може да се предположи, че дифузния едем е с по-малка давност, т.е. не е хроничен, и затова терапевтичните резултати при него са по-добри от тези на кистоидния едем и едема със серозно отлепване на невроепитела.

Хроничният ДМЕ, според други автори, се дължи на повишеното ниво и на други цитокини освен VEGF [120]. Това обяснява недостатъчното повлияване от анти-VEGF и много доброто повлияване от стероиден имплант на ДМЕ с по-голяма давност [67,75,76] .

В литературата са публикувани проучвания, които разглеждат зависимостта между резултата от лечението и стойността на ЦФД на едема преди лечението, а не морфологията му. Според настоящата работа ЗО и ЦФД се повлияват в по-голяма степен при първоначална ЦФД < 400μm. Нашите резултати се различават от тези на останалите автори. Някои установяват, че при ЦФД > 400μm преди монотерапия с анти-VEGF или комбинирано лечение с анти-VEGF и МЛФ, ЗО и ЦФД се повлияват в по-голяма степен отколкото при ЦФД < 400μm [105,108,282,391]. Други стигат до извода, че редукцията на ЦФД е по-голяма при първоначална ЦФД > 400μm , но повишението на ЗО не се различава при двете групи [296].

По отношение на показателя стойност на НКЗО преди лечението, ние установяваме, че ЗО и ЦФД се повлияват в по-голяма степен при по-висока първоначална НКЗО. Нашите резултати съвпадат с тези от проучването BOLT [385], но не съвпадат с тези от RESTORE, в което стигат до извода, че по-ниската НКЗО преди лечението води до по-голямо повишение на ЗО след комбинирано лечение [282].

RESTORE демонстрира влиянието и на други изходни характеристики върху формирането на крайната ЗО от комбинираното лечение с анти-VEGF медикамент и МЛФ, и това са наличието на предшестваща МЛФ, вида на ДМЕ (фокален или дифузен), тежестта на диабетната ретинопатия (по ETDRS) и наличието на ретинна исхемия[282]. Авторите на проучването установяват, че при липса на предшестваща МЛФ, при фокалния тип ДМЕ и при по-тежка степен на диабетна ретинопатия, повишението на ЗО след комбинираната терапия е в по-голяма степен. Наличието/ липсата на ретинна исхемия не оказва съществена разлика в повишението на ЗО.

В едно от най-новите проучвания от 2014г., K. Lee и съавтори изследват със SD-OCT още един фактор освен морфологията, който би могъл да окаже влияние върху лечението на ДМЕ, и това е мътността на интраретинната течност. Анализирайки я чрез цветни хистограми от фотошоп програма, те установяват, че при по-мътна течност интравитреалния Triamcinolone Acetonide има по-добър ефект върху ЦФД от интравитреалния Bevacizumab, и предполагат, че в тази по-мътна интраретинна течност има повече медиатори на възпалението [252].

В настоящото проучване се направи сравнителен анализ за търсене на връзка между типа на ДМЕ, НКЗО и ЦФД, и се установи статистически значима разлика по отношение на НКЗО и ЦФД между дифузния,кистоидния и едема със серозно отлепване на невроепитела, както преди лечението така и през всички етапи на проследяване (на 1-вия, 3-тия и 6-тия месец), без да има статистически значима разлика между трите групи по отношение на факторите от общото състояние на пациентите (пол, възраст, наличие на АХ, давност на ЗД, стойност на HbA1C, инсулинозависимост, предшестваща МЛФ). При сравнението на НКЗО между трите типа едем се оказва, че тя е най-висока при дифузния едем и най-ниска при едема със серозно отлепване на невроепитела. При сравнението на ЦФД се установява, че тя е най-малка при очите с дифузен едем , а при едема със серозно отлепване е най-голяма.Нашите резултати потвърждават тези на други автори, които свързват наличието на дифузен едем с по-висока ЗО и по-малка дебелина на ретината в сравнение с кистоидния едем и този със серозно отлепване на нероепитела [16,209,218,441].Някои автори, обаче, не установяват статистически значима разлика между трите групи по отношение на ЗО, а само по отношение на ЦФД [238].

Обяснението на гореизложените резултати най-вероятно се дължи на патофизиологичната теория, че трите морфологични типа ДМЕ могат да бъдат последователни етапи при напредване на патологичния процес [253]. Смята се, че дифузния ДМЕ е начален и се дължи на интрацелуларно натрупване на течност в Мюлеровите клетки [442]. Те отделят цитотоксини , които водят до увреждане на КРБ и екстравазално натрупване на течност. При персистиране на едема Мюлеровите клетки и прилежащите неврони се увреждат и некротизират, в резултат на което се получават кистоидни пространства [151,442]. В крайните фази кистоидните пространства разрушават ретинната тъкан и макулата придобива ретиносхистичен вид с увреждане на фоторецепторите [209,420,442]. Ето защо наличието на кистоиден макулен едем е признак за по-напреднал патологичен процес, при който функционалното увреждане е по-изразено и ЗО е по-ниска в сравнение с дифузния макулен едем. Едемът със серозно отлепване на невроепитела, обаче, е все още с неизяснена патогенеза и прогноза за ЗО. Становищата на различните автори се различават. Някои са на мнение, че серозното отлепване е краен стадий в развитието на ДМЕ и го свързват с тежък едем и много ниска ЗО [32,59,218,327,328]. Няколко публикации сравняващи отговора на лечение между трите морфологични типа ДМЕ демонстрират , че при едема със серозно отлепване на невроепитела ЗО се подобрява в най-малка степен [219,220,378,379,439]. Други автори стигат до заключението, че то е преходен етап от развитието на ДМЕ, не е признак за по-лоша прогноза по отношение на ЗО и има добър терапевтичен отговор [167,209,318,323,382]. Предполага се , че се дължи на дисфункция на РПЕ, който не успява да абсорбира течността, и тя се натрупва в субретинното пространство [385].

Налице ли е обратно-пропорционална корелация между промяната на ЦФД и НКЗО? В нашето проучване такава корелация се установява и при трите групи , но тя е силно изразена само при пациентите с дифузен едем и с едем със серозно отлепване на невроепитела. При групата с кистоиден едем корелацията между анатомичния и функционалния отговор на лечението е слабо изразена.Тези резултати не съвпадат с тези на S. Lee и съавтори, които установяват слаба корелация между ЦФД и НКЗО и при трите типа едем [253].Слаба корелация между анатомичния и функционалния отговор на комбинирано лечение с анти-VEGF и МЛФ е описана и от други автори, но без да е конкретизиран типа ДМЕ според ОСТ [108,307].

В настоящото обсъждане трябва да се отбележи фактът, че комбинираното лечение с анти- VEGF медикамент и МЛФ се прилага по различни схеми от различните автори. При някои автори терапевтичната схема не се различава от нашата (една анти-VEGF апликация+ един сеанс МЛФ), други продължават с последващи инжекции или МЛФ сеанси.Тази разлика в схемата и продължителността на лечение, както и в периода на проследяване, е вероятно една от причините за разликата в терапевтичните резултати постигнати в отделните проучвания.

Настоящото проучване за влиянието на ОСТ-морфологията на ДМЕ върху прогнозата от комбинираното лечение с анти-VEGF медикамент и МЛФ има един недостатък, и той е сравнително краткият период на проследяване от 6 месеца.Известно е, че ефектът от МЛФ е по-късен и по-дълготраен [106,107].Ето защо е възможно да настъпи промяна в резултатите на трите групи след по-продължителен период на проследяване.

В заключение, 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 подобрение 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. От гореизложените резултати може да се направи извода, че морфологията на ДМЕ според ОСТ предсказва ефективността от комбинираното лечение. Необходимо е проучване с по-дълъг период на проследяване, което да потвърди тези резултати.

Настоящото проучване показва и необходимостта от допълнителни изследвания с цел установяване на връзка между резултата от лечението и ултраструктурните характеристики на ДМЕ, а именно нарушения интегритет на външните неврорецепторни слоеве, наличието на сухи ексудати, големината и разположението на кистоидните пространства, макулната исхемия. Целта е алгоритъмът на лечението на ДМЕ да бъде съобразен с тях и индивидуализиран за всеки пациент.

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

Една от задачите на настоящото проучване е да се сравнят два метода на лечение - комбинирано лечение с анти-VEGF и МЛФ, и монотерапия с анти-VEGF , при нетракционен ДМЕ с еднаква ОСТ-морфология (кистоиден). За целта са сформирани две групи пациенти с кистоиден тип ДМЕ. Първата група е третирана с комбинирано лечение - еднократно интравитреален Bevacizumab, последван от МЛФ на първия месец. Втората група е на монотерапия с интравитреален Bevacizumab - една, две или три апликации (при необходимост).

На 6-тия месец се установява, че процента на очите подобрили НКЗО с ≥ 10 оптотипа е по-голям при групата на монотерапия с анти-VEGF (43,3%) в сравнение с групата на комбинирано лечение (10%). Процента на очите без промяна (± 9 оптотипа) е съответно 56,7% и 73,3% , а този на очите с намаление на НКЗО с ≥ 10 оптотипа е 0% и 16,7%.

Редукцията на ЦФД е значително по-голяма при пациентите на монотерапия с анти-VEGF (33,3% срещу 5,7%).

Резултатите 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.

Настоящите резултати по отношение на монотерапията с анти-VEGF съвпадат с тези на много други автори, които обаче не уточняват морфологичния тип ДМЕ , който е третиран [39,40,281,345,390].

Малко са авторите, които изследват как монотерапията с анти- VEGF повлиява кистоидния тип ДМЕ. Нашите резултати съвпадат с тези на M. Roh и P. Wu – много добро анатомично и функционално повлияване [353,439]. Други автори установяват по-добри резултати при дифузния тип ДМЕ [219,379].

В настоящото проучване, при групата на монотерапия с анти- VEGF, 40% от очите се нуждаят от втора , а 43,3% от трета интравитреална апликация за 6-месечния период на проследяване. Тези проценти не съвпадат с тези установени в проучването на J. Arevalo и съавтори (20,5%- втора и само 7,7% -трета интравитреална апликация) за същия срок на проследяване [38].Тази разлика в процентите може да се обясни с факта, че в споменатото проучване не е уточнен типа ДМЕ според ОСТ.

Няколко клинични проучвания сравняват ефекта от комбинирано приложение на анти-VEGF медикамент и МЛФ, и монотерапия с анти-VEGF, за лечение на ДМЕ. Такива са RESTORE [282], READ-2 [307], REVEAL [313], в които се прилага анти-VEGF медикамента Ranibizumab, както и проучванията на I. Scott и съавтори (DRCRN) [105], H.Faghigi и съавтори [142], S.Lee и съавтори [253] и K. Solaiman и съавтори [393,394], J. Arevalo съавтори [40], в които се прилага интравитреален Bevacizumab. Тези проучвания не могат да бъдат сравнени с настоящото, поради факта, че в нито едно от тях не е уточнен типа ДМЕ според ОСТ, а нашите пациенти са с кистоиден тип едем. Освен това, или схемата на монотерапия с анти-VEGF, или тази на комбираното лечение, се различават от нашите схеми. Най-често анти-VEGF апликацията при комбинираното лечение не е еднократна, при нужда след МЛФ се прилагат повторни инжекции (PRN –схема). Единствено в проучването на K. Solaiman и съавтори [393] схемата на комбинираното лечение съвпада с нашата, но групата на монотерапия с анти-VEGF е третирана само с една апликация (ние третираме с една , две или три апликации при нужда). Това обяснява разликата в крайните резултати между това проучване и настоящото. На шестия месец K. Solaiman и съавтори не установяват статистически значимо подобрение на НКЗО и при двете групи (ние установяваме такова при групата на монотерапия с анти-VEGF), а ЦФД е статистически значимо намалена само при пациентите на комбинирано лечение (ние установяваме такова при групата на монотерапия с анти-VEGF). Базирани на тези резултати, K. Solaiman и съавтори стигат до извода, че след 6-месечно проследяване комбинираното лечение с еднократна анти-VEGF апликация и последваща МЛФ превъзхожда лечението с еднократна анти-VEGF инжекция, но само в анатомичен план [393].

В друго проучване K. Solaiman и съавтори сравняват същите два метода на лечение, но с повтарящи се анти- VEGF апликации (PRN). Те демонстрират липса на статистически значима разлика в постигнатите зрителни резултати, но подчертават, че за 12-месечен период при групата на комбинирано лечение броя на инжекциите е значително по-малък [394].

Първото клинично проучване, което сравнява монотерапия с анти-VEGF и комбинирано приложение на анти-VEGF и МЛФ, е на I.Scott и съавтори (DRCRN) от 2007г. [105]. Те, за разлика от нас, не установяват съществени различия в крайните резултати на двете групи, но схемите на лечение се различават от нашите: приложени са задължително две интравитреални апликации на първата и шестата седмица, като при групата на комбинирано лечение е прибавена МЛФ на третата седмица.

В проучването READ-2 схемите на лечение също са по-различни от нашите [307]. При пациентите на монотерапия с анти-VEGF медикамент той е приложен в началото, на 1-вия , 3-тия и 5-тия месец (а не при нужда както ние го прилагаме). Комбинираното лечение се състои в анти-VEGF, последван не от един ,а от два сеанса МЛФ на първата седмица и на третия месец.Крайните резултати на шестия месец съвпадат с настоящите: мототерапията с анти-VEGF води до по-голямо повишение на НКЗО (+7.2 букви) от комбинираното лечение (+3,8 букви), но разликата в резултатите от двата метода не е статистически значима, каквато е в настоящото проучване. Съвпадение се наблюдава и в процента на очите подобрили НКЗО с ≥ 10 букви на 6-тия месец при групите на монотерапия с анти-VEGF (46% в READ-2 и 43,3% в нашето проучване). При групите на комбинирано лечение, обаче, резултатите от двете проучвания по отношение на същия процент се различават (30% в READ-2 и 10% в нашето проучване). Разлика се установява и в крайната редукция на ЦФД. В READ-2 тя е статистически значима и при двете групи (50% при монотерапията с анти-VEGF и 45% при комбинираното лечение), докато в сегашното проучване тя е статистически значима само при групата на монотерапия с анти-VEGF (33.3% спрямо 5,7%).

Други две клинични проучвания, RESTORE и REVEAL, стигат до заключението, че НКЗО се повишава, а ЦФД намалява и при двете групи пациенти, без да се наблюдават съществени различия в крайните резултати [282,313]. Причината за несъвпадението с нашите резултати е, от една страна по-дългия срок на проследяване (12 месеца), и от друга, приложението на PRN- схема за анти- VEGF апликациите.

H. Faghigi и съавтори стигат до същото заключение като RESTORE и REVEAL, като те проследяват пациентите 6 месеца, но схемата на терапия също се различава от тази в настоящото проучване: комбинираното лечение е извършено в един ден, а анти-VEGF инжекциите са приложени по PRN- схема [142].

6 месеца са проследени двете групи пациенти и в проучването на S. Lee и съавтори, като схемата на интравитреалните апликации е също PRN. Те установяват, че въпреки значителното понижение на ЦФД, НКЗО и при двете групи след известно

повишение се възвръща до изходното ниво [253]. Тези резултати отново се различават от нашите (НКЗО при групата на монотерапия с анти- VEGF остава повишена).

Монотерапията с анти-VEGF инжекции води до по-добри зрителни и анатомични резултати от комбинираното лечение в проучването на J. Arevalo и съавтори [40]. Това заключение съвпада с настоящото, с тази разлика, че те установяват значително повишение на НКЗО и редукция на ЦФД и при двата метода на лечение, а ние установяваме такова само при първия метод. Причината за несъвпадението е отново PRN- схемата на лечение с анти-VEGF, както и по-дългия срок на проследяване (24 месеца).

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 [253].

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 подобрение на ДМЕ нито във функционален, нито в анатомичен план, другите автори установяват добър анатомичен отговор и повишение на зрителната острота в различна степен.

Налице ли е обратно-пропорционална корелационна връзка между промяната на ЦФД и НКЗО при двете групи? Безспорно е налице такава, и то силно изразена, при пациентите на монотерапия с анти-VEGF. Този извод съвпада с тези на много други автори [40,142,282,313,353,439], докато други установяват умерена корелация [385]. При кистоидния едем на комбинирано лечение, както вече споменахме, корелацията между анатомичния и функционалния отговор на лечението е слабо изразена, и това се описва и от други автори [108,253,307].

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 [106,107].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) [110].

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.

До изработването на критериите за прилагане на МЛФ при кистоидния нетракционен ДМЕ, препоръчваме стриктно наблюдение на пациентите и повторни интравитреални апликации на анти-VEGF при благоприятно, но недостатъчно повлияване на едема.

5.6. Фактори от страна на общото състояние на пациентите

В настоящото проучване се изследва зависимостта между динамиката на НКЗО и факторите от общото състояние на пациентите: „ давност на ЗД", „стойност на HbA1C'', „АХ", „ инсулинозависимост" и „наличие на предшестваща макулна лазерфотокоагулация".

Нашите резултати не показаха зависимост между фактора „давност на ЗД" и динамиката на НКЗО при всички групи пациенти, за разлика от тези на M. Shimura и съавтори, които установяват, че ефикасността от монотерапията с анти-VEGF зависи от давността на ЗД при групите с дифузен и с кистоиден ДМЕ, но не и при тази със сероно отлепване на невроепитела [379]. В проучването BOLT също не намират зависимост между давността на ЗД и динамиката на зрителната острота [385]. В много други проучвания, обаче, е доказано, че пациентите с дългогодишна давност на заболяването представляват рискова група за прогресия на ДМЕ [225,292], както и за хронифицирането му и по-трудното повлияване от лечение [296].

В нашето проучване се установи зависимост между фактора „стойност на HbA1C" и динамиката на НКЗО при трите групи на комбинирано лечение (IA – с дифузенн едем, IB- с кистоиден едем и IC- с едем със серозно отлепване на невроепитела). В няколко широкомащабни раздомизирани проучвания с голям брой изследвани пациенти е доказана зависимостта между стойностите на HbA1C и риска от прогресия на ДМЕ [225,402]. Според едно от тях, намаляването на Hb A1C със 1 % води до намаление на риска от развитие на ДР и ДМЕ с 35 % [402]. Diabetes Control and Complications Trial установява намаляване на прогресирането на ДР при 54 % от пациентите , които са подложени на интензивен метаболитен контрол, и 58 % редуциране на риска от развитие на ДМЕ [99]. В проучване върху български псевдофакични пациенти със ЗД също е доказана корелация между стойностите на HbA1C и постоперативните промени в макулната дебелина [4].

Според нашите резултати наличието на „АХ" не оказва влияние върху динамиката на НКЗО и при двата метода на лечение на нетракционния ДМЕ. А. Георгиева установява зависимост между наличието на АХ и постоперативната екзацербация на ДМЕ [4]. Много други автори също установяват връзка между повишеното систолно артериално налягане и задълбочаването на ДМЕ [28,41,227,230,231,232,276,428], а няколко проучвания демонстрират позитивния ефект от контрола на системната хипертензия върху прогресирането на ДР и ДМЕ [81,421,331,332,386].

По отношение на фактора „ инсулинозависимост", в настоящото проучване не се установи наличие на корелация с динамиката на НКЗО при всички изследвани групи. В достъпната литература не са открити проучвания, в които е направен анализ на зависимостта между динамиката на зрителната острота и посочения фактор от общото състояние на пациентите.

Факторът „ наличие на предшестваща макулна лазерфотокоагулация” оказва влияние върху динамиката на НКЗО при пациентите с кистоиден едем на комбинирано лечение, според нашите резултати. Авторите на клиничното проучване RESTORE установяват също такава зависимост. Според техните резултати, при липса на предшестваща макулна лазертерапия, повишението на ЗО след комбинираната терапия е в по-голяма степен [282].

Друг фактор от общото състояние с доказано отношение към ДМЕ като „хиперлипидемията” не беше изследван в настоящото проучване и може да бъде бъдещ обект на изследване. Доказано е, че наличието на твърди ексудати е с 50% повече при диабетици с повишени тотален холестерол и триглицериди [228]. K. Sen и съавтори и E. Rechtman и съавтори установяват, че адекватното понижение на холестерола в кръвта с медикаменти (статини) може да доведе до забавяне прогресията на ДМЕ и намаляване на отлагането на сухи ексудати [347,371].

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 изключитела 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 кистоидния - 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. ПРИНОСИ

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) повливат 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.

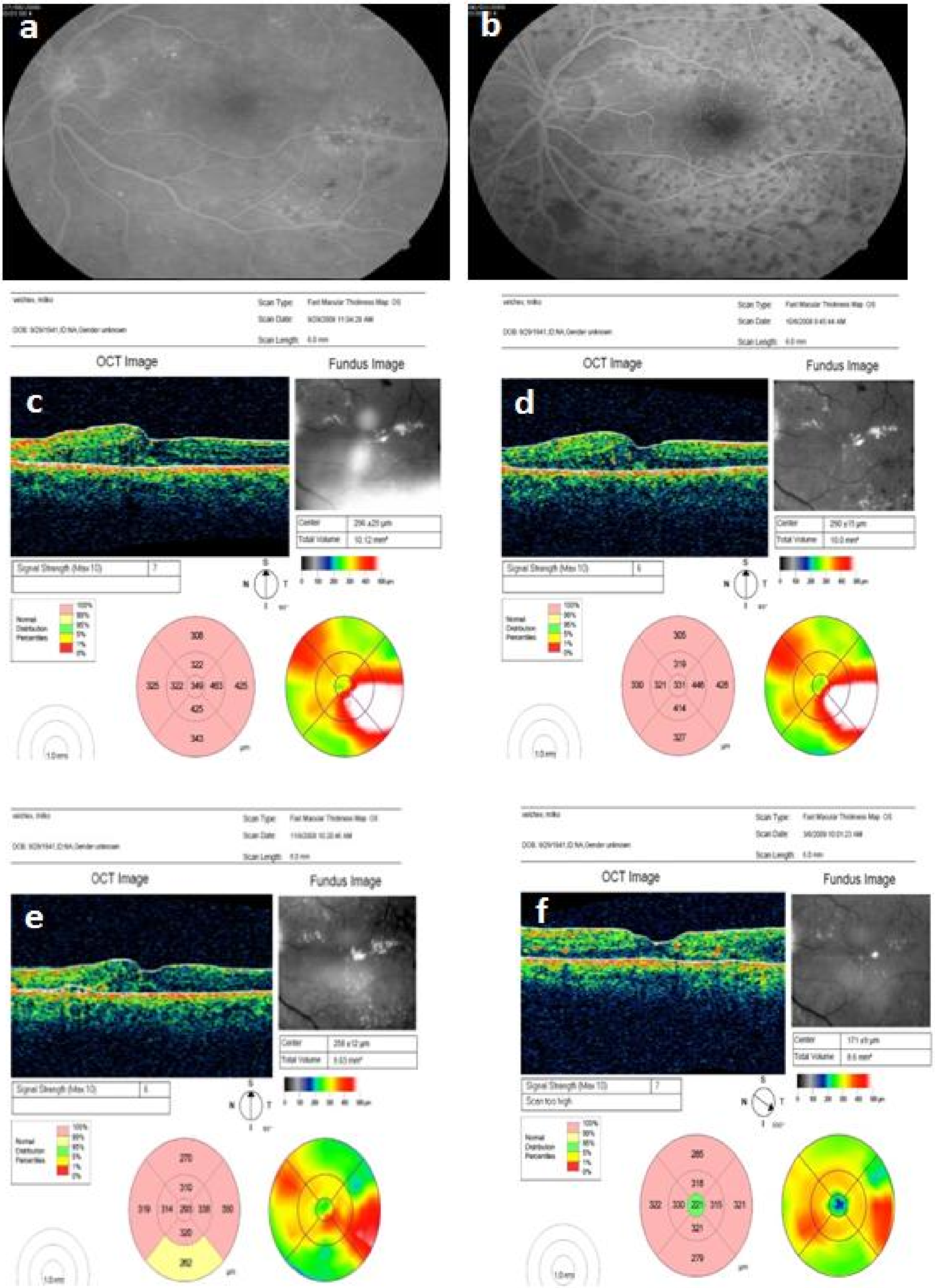
3. Приноси с потвърдителен характер

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.

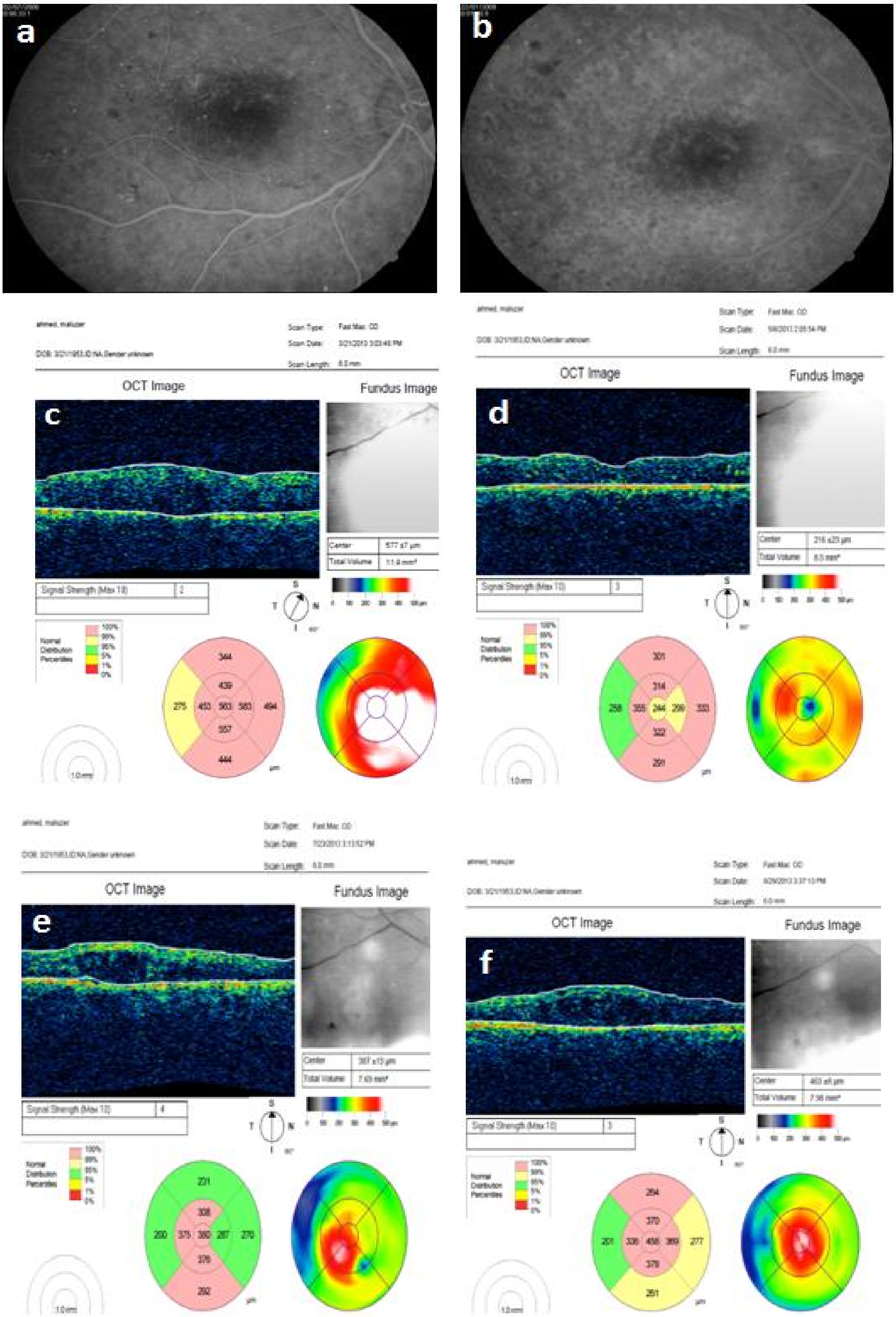
3.2. Получен е доказателствен материал в подкрепа на становището, че е необходимо да се изработят критерии за приложението на МЛФ при пациентите с кистоиден тип нетракционен ДМЕ, които са на монотерапия с анти-VEGF медикамент.

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.

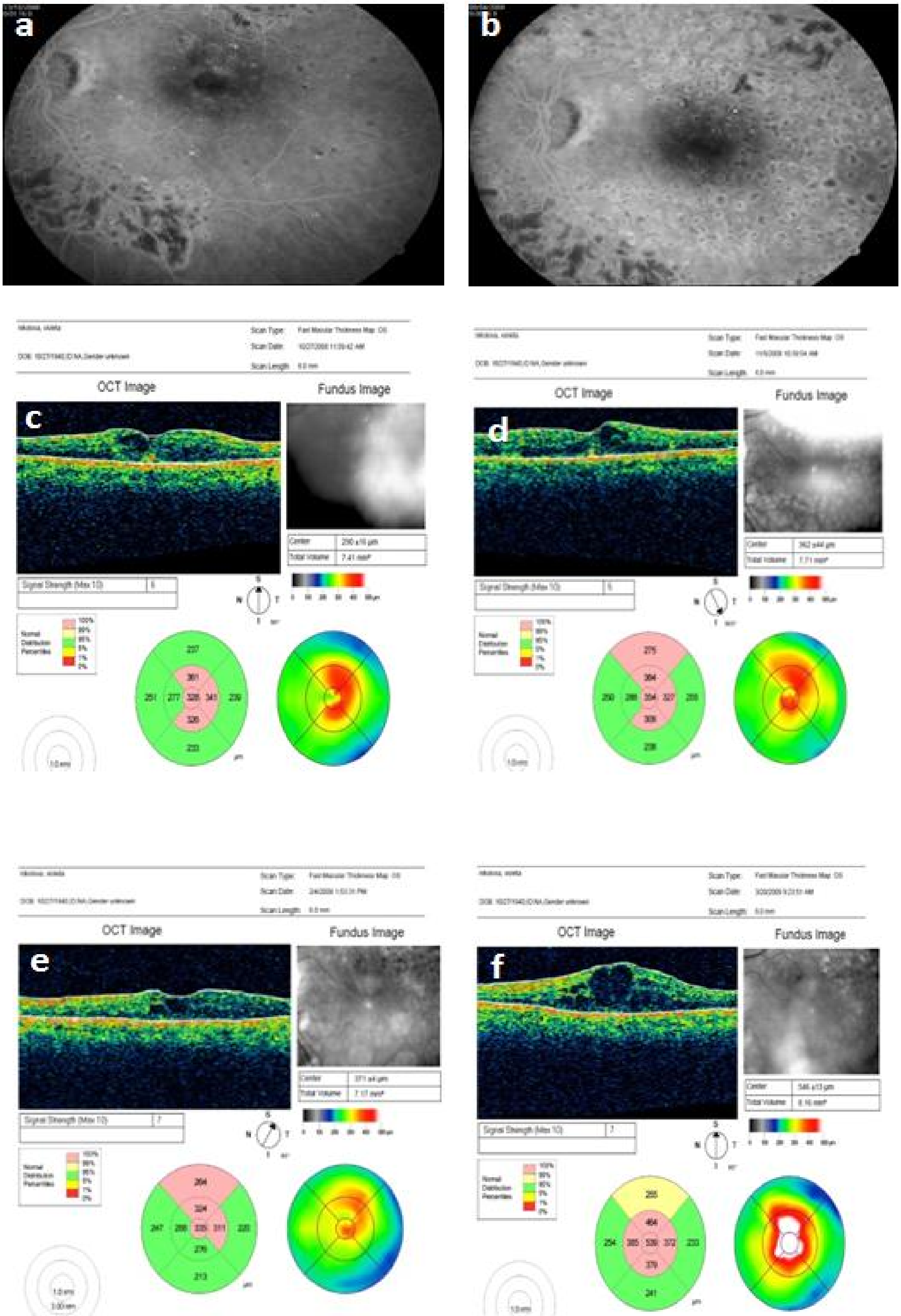
8. ПРИЛОЖЕНИЯ



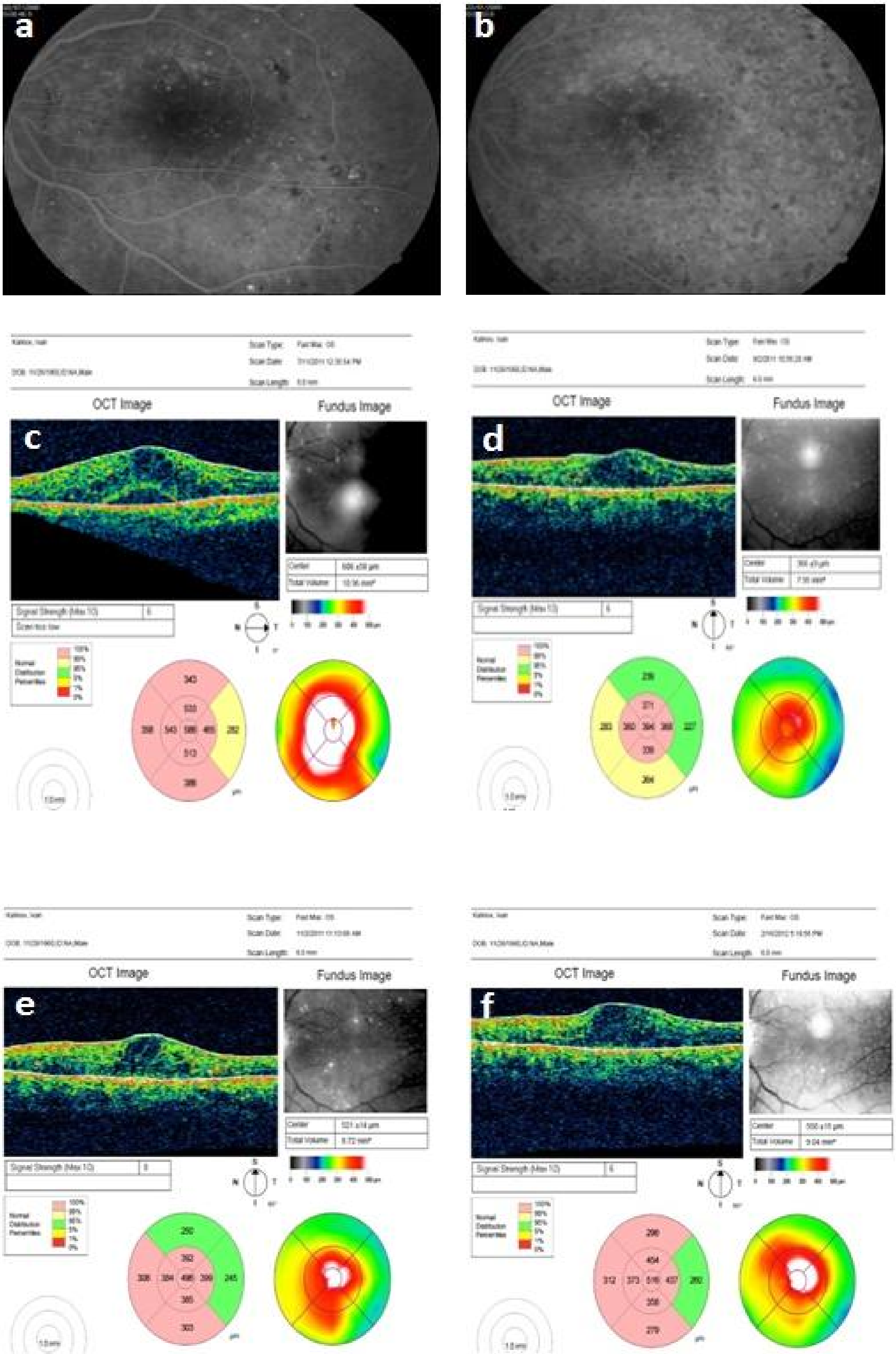
Приложение 1. ЛО на 61 год. мъж с 12 годишен ЗД, дифузен тип ДМЕ на комбинирано лечение (анти-VEGF+ МЛФ): a) ФА преди лечението; b) ФА на 6-ти месец; c) OCT преди лечението ЦФД=349µm, НКЗО=46 опт.; d) OCT на 1-ви месец ЦФД=331µm, НКЗО=50 опт.; e) OCT на 3-ти месец ЦФД=293µm, НКЗО=52 опт.; f) OCT на 6-ти месец ЦФД=222µm, НКЗО=52 опт.



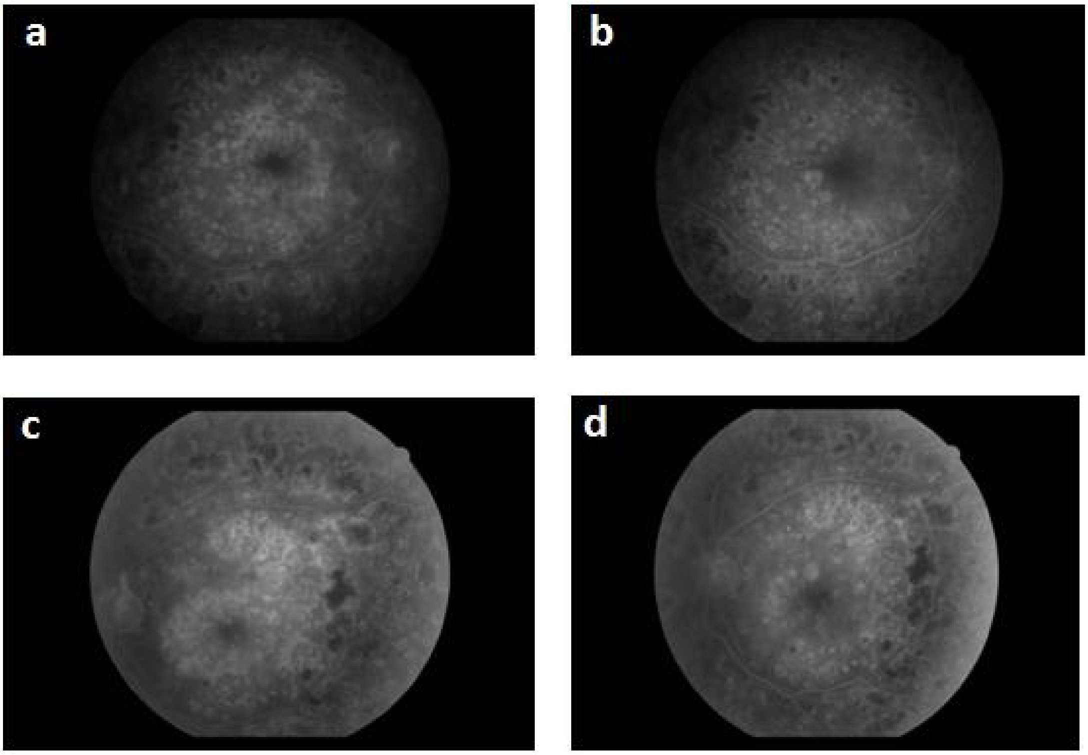
Приложение 2. ДО на 60 год. жена с 16 годишен ЗД, кистоиден тип ДМЕ на комбинирано лечение (анти-VEGF+ МЛФ): a) ФА преди лечението; b) ФА на 6-ти месец; c) ОСТ преди лечението ЦФД=563μm, НКЗО=10 опт.; d) ОСТ на 1-ви месец ЦФД=244μm, НКЗО=19 опт.; e) ОСТ на 3-ти месец ЦФД=380μm, НКЗО=15 опт.; f) ОСТ на 6-ти месец ЦФД=458μm, НКЗО=10 опт.

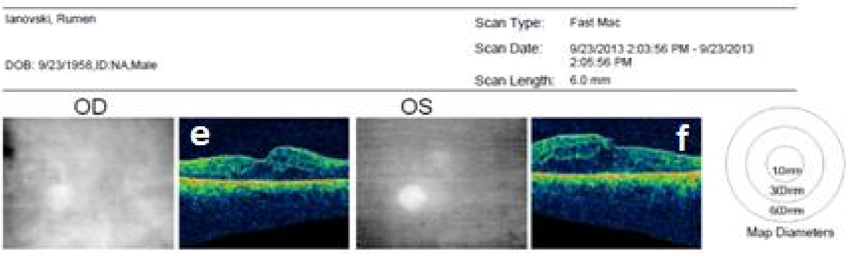


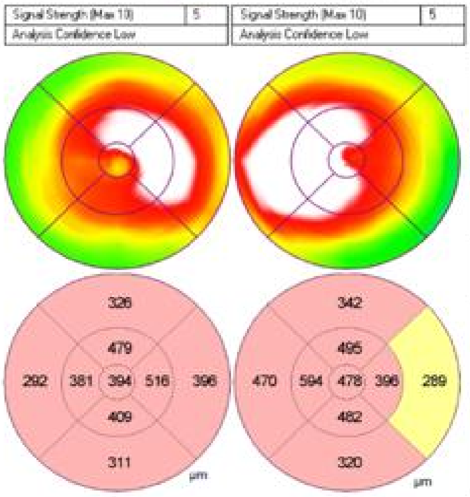
Приложение 3. ЛО на 68 год. жена с 15 годишен ЗД, кистоиден тип ДМЕ на комбинирано лечение (анти-VEGF+ МЛФ): a) ФА преди лечението; b) ФА на 6-ти месец; c) ОСТ преди лечението ЦФД=328μm, НКЗО=40 опт.; d) ОСТ на 1-ви месец ЦФД=354μm, НКЗО=40 опт.; e) ОСТ на 3-ти месец ЦФД=335μm, НКЗО=41 опт.; f) ОСТ на 6-ти месец ЦФД=539μm, НКЗО=30 опт.



Приложение 4. ЛО на 52 год. мъж със ЗД открит преди 3 год., ДМЕ със серозно отлепване на невроепитела ,на комбинирано лечение (анти-VEGF+ МЛФ): a) ФА преди лечението; b) ФА на 6-ти месец; c) ОСТ преди лечението ЦФД=586µm, НКЗО=36 опт.; d) ОСТ на 1-ви месец ЦФД=396µm, НКЗО=43 опт.; e) ОСТ на 3-ти месец ЦФД=496µm, НКЗО=40 опт.; f) ОСТ на 6-ти месец ЦФД=516µm, НКЗО=36 опт.

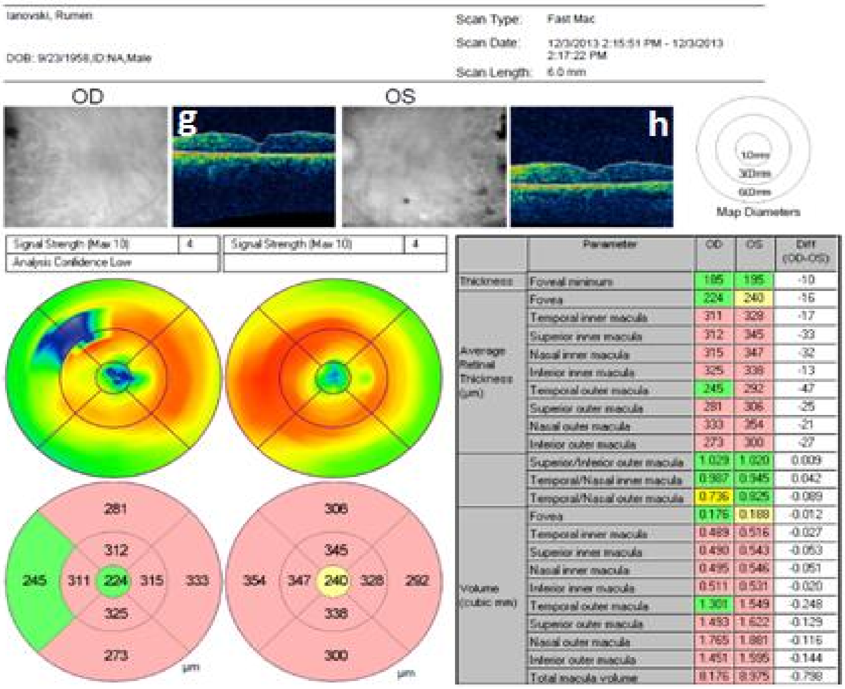


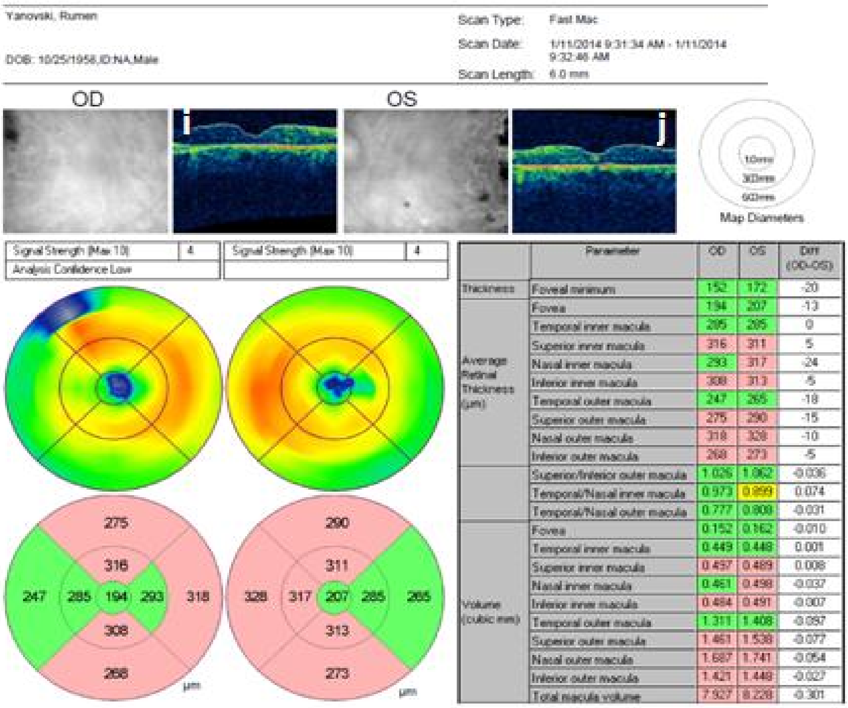




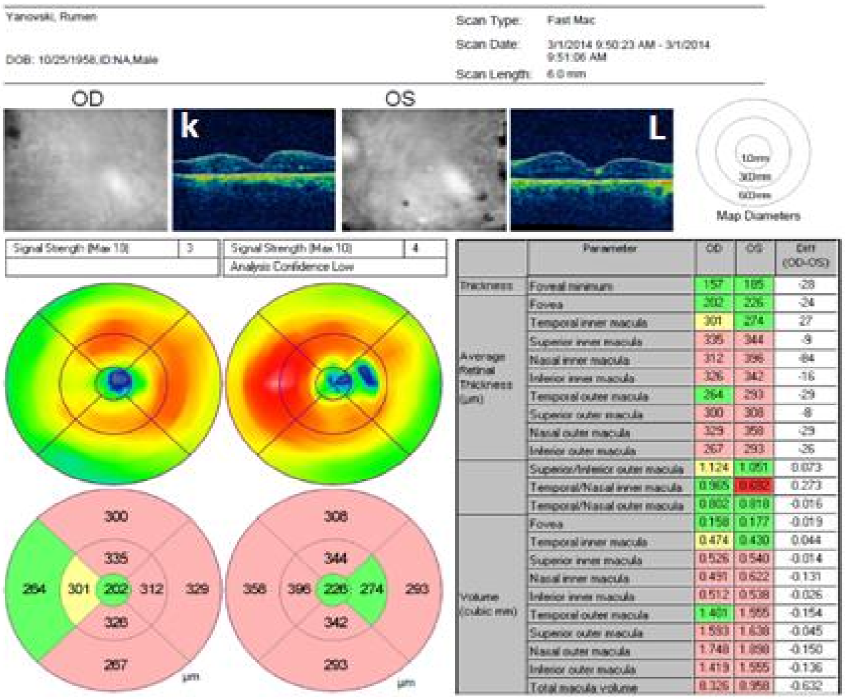
	Parameter	OD	OS	Diff (OD-OS)
Thickness	Foveal minimum	339	435	-96
Average Retinal Thickness (µm)	Fovea	394	478	-84
	Temporal inner macula	381	396	-15
	Superior inner macula	479	495	-16
	Nasal inner macula	516	594	-78
	Inferior inner macula	409	482	-73
	Temporal outer macula	292	289	3
	Superior outer macula	326	342	-16
	Nasal outer macula	396	470	-74
	Inferior outer macula	311	320	-9
	Superior/Inferior outer macula	1.048	1.069	-0.021
	Temporal/Nasal inner macula	0.738	0.667	0.071
	Temporal/Nasal outer macula	0.737	0.615	0.122
Volume (cubic mm)	Fovea	0.309	0.375	-0.066
	Temporal inner macula	0.599	0.623	-0.024
	Superior inner macula	0.752	0.778	-0.026
	Nasal inner macula	0.811	0.933	-0.122
	Inferior inner macula	0.643	0.757	-0.114
	Temporal outer macula	1.551	1.532	0.019
	Superior outer macula	1.733	1.814	-0.081
	Nasal outer macula	2.104	2.496	-0.392
	Inferior outer macula	1.651	1.701	-0.050
	Total macula volume	10.156	11.014	-0.856

Приложение 5. Двете очи на 55 год. мъж с 10 годишен ЗД, кистоиден тип ДМЕ на монотерапия с анти-VEGF (ДО- една апликация, ЛО- две апликации): a) ДО-ФА преди лечението; b) ДО-ФА на 6-ти месец; c) ЛО- ФА преди лечението; d) ЛО- ФА на 6-ти месец; e) ДО-ОСТ преди лечението ЦФД=394µm, НКЗО=26 опт.; f) ЛО- ОСТ преди лечението ЦФД=478µm, НКЗО=23 опт.





Приложение 5. Двете очи на 55 год. мъж с 15 годишен ЗД, кистоиден тип ДМЕ на монотерапия с анти-VEGF(ДО- една апликация, ЛО- две апликации): g) ДО-ОСТ на 1-ви месец ЦФД=224μm, НКЗО=42 опт. ; h) ЛО- ОСТ на 1-ви месец ЦФД=240μm, НКЗО=30 опт. ; i) ДО- ОСТ на 3-ти месец ЦФД=194μm, НКЗО=32 опт. ; j) ЛО- ОСТ на 3-ти месец ЦФД=207μm, НКЗО=32 опт.



Приложение 5. Двете очи на 55 год. мъж с 15 годишен ЗД, кистоиден тип ДМЕ на монотерапия с анти-VEGF(ДО- една апликация, ЛО- две апликации): к) ДО-ОСТ на 6-ти месец ЦФД=202µm, НКЗО=33 опт. ; L) ЛО- ОСТ на 6-ти месец ЦФД=226µm, НКЗО=35 опт.

9. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

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).

Научни съобщения 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.

10. БИБЛИОГРАФИЯ

1.Баракова М. Макулни увреждания при диабетната ретинопатия и възможности за тяхното повлияване с различни техники на аргонлазерна коагулация. Дисертационна работа за присъждане на ОНС „Доктор",София, 1993г.

2.Василева П, Маджарова Б, Цекова Р, Пройнова М. Епидемиология на диабетната ретинопатия. Български офталмологичен преглед 1996;1:3-4.

3.Георгиева А, Телбизова К, Петкова И. Корелация между морфологичните особености на макулата и зрителната острота при пациенти с диабетен макулен едем. Български офталмологичен преглед 2011, бр.2:14-20.

4.Георгиева А. Състояние на макулата и рискови фактори за развитие на макулен едем след факоемулсификация при болни със захарен диабет. Дисертационна работа за присъждане на ОНС „Доктор",София 2011г.

5.Гугучкова Пр, Видинова Хр., Павлова С. Диагностични възможности на оптичната кохерентна томография (ОСТ). Български офталмологичен преглед 2004, бр.2:15-21.

6.Дъбов Б. Витреоретинална хирургия. Стено, Варна, 2002г.

7.Дъбов Б. Роля на парс плана витректомията при рубеоза на ириса. Български офталмологичен преглед 2006;LV(1):33-34.

8.Електронен каталог на ендокринолозите в България 2011. Диабет тип 2.

http://www.endokrinolog.bg/info/view/5.

9.Златарова З, Христозов К, Докова К. Честота и рискови фактори за диабетна ретинопатия сред пациенти с декомпенсиран захарен диабет. Български офталмологичен преглед 2011;бр.2:21-25.

10.Колева- Георгиева Д, Сивкова Н. Първи резултати от скрининг за макулни увреждания при млади диабетици с тип I захарен диабет. Български офталмологичен преглед 2006;бр.1:25-29.

11.Колева- Георгиева Д, Сивкова Н. Роля на цитокините в патогенезата на диабетната ретинопатия. Български офталмологичен преглед 2007;бр.3:44-53.

12.Колева- Георгиева Д, Сивкова Н. Оптична кохерентна томография: оценка на витреомакулните взаимоотношения при диабетния макулен едем. Български офталмологичен преглед 2008; бр.2:8-15.

13.Колева- Георгиева Д, Сивкова Н. Диагностика на диабетния макулен едем: сравнение между оптичната кохерентна томография и рутинните методи (стереоофталмоскопия и флуоресцеинова ангиография).Реферативен бюлетин по офталмология 2009;бр.2:21-30.

14.Колева- Георгиева Д, Сивкова Н. Принципи на оптичната кохерентна томография и нейните възможности за клинична оценка на диабетния макулен едем. Български офталмологичен преглед 2010;бр.3:3-17.

15.Колева-Георгиева Д, Сивкова Н. Предложена комплексна класификация на диабетния макулен едем по оптично-кохерентно томографски и флуоресцеин ангиографски критерии. Български офталмологичен преглед 2011;бр.1:13-23.

16.Колева-Георгиева Д. Клинична оценка на диабетния макулен едем чрез спектрална оптична кохерентна томография. Дисертационна работа за присъждане на ОНС „Доктор”, Пловдив ,2011г.

17.Николова Н, Танев В, Илиева Е, Вълков Й. Ангиофлуорографски промени при болни с диабетна ретинопатия по време на бременност. IV Нац. Конгрес по офталмология, Благоевград,27-28.09.1985.

18.Петкова И, Илиева Е, Холевич М, Телбизова К. Първи резултати от интравитреално приложение на триамцинолон ацетонид за лечение на диабетния макулен едем. Реферативен бюлетин по офталмология 2006, бр.2:23-26.

19.Петкова И, Телбизова К, Илиева Е, Георгиева А. Лечение на тракционен диабетен макулен едем. Български офталмологичен преглед 2012;бр.3:29-35.

20.Сивкова Н, Колева-Георгиева Д, Иванова А. Приложение на Avastin при пациенти с ретинална венозна оклузия.Trakia Journal of Sciences 2008;6(2) Suppl 2:259-63.

21.Танев В., Илиева Е, Холевич М, Николова Н, Вълков Й, Баракова М. Диабетна ретинопатия /ДР/. Български офталмологичен преглед 1998,бр.1:32-36.

22. Танев В. Илиева Е, Вълков Й, Николова Н, Холевич М. Флуоресцеинова ангиография на очното дъно. София 1990 Изд. Медицина и физкултура. 7-15,31-35.

23.Холевич М, Танев В, Николова Н, Илиева Е, Захариева Л. Hb A1C при пролиферативна и непролиферативна форма на диабетна ретинопатия.Симпозиум- Съвременното лечение на захарния диабет и неговите усложнения, Плевен, 27-28.05.1988.

24.Холевич М, Андреев А, Панчева Т, Караджов Е. Бараж на макулата при непролиферативна форма на диабетна ретинопатия със зелен и инфрачервен диоден лазер (сравнителни резултати). Български офталмологичен преглед 2000,бр.1:29-31.

25.ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, DanisRP,Gangaputra S, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010;363(3):233-244.

26.Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 1994;118:445-450.

27.Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory desease? Br J Ophthalmol 2002;86:363-365.

28.Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 2000;321:412-419.

29.Ahmadieh H, Ramezani A, Shoeibi N, et al. Intravitreal Bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo- controlled, randomized clinical trial. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008;246:483-9.

30.Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med 1994;331:1480-7.

31.Alasil T, Keane P, et al. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in diabetic macular edema. Ophthalmology 2010;117:2379-86.

32.Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. Int Ophthalmol 2005;26:93-9.

33. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33 Suppl 1:S62-69.

34.Antcliff RJ, Marshal J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. Semin Ophthalmol 1999;14:223-232.

35.Antoanetti DA, Lieth E, Barber AJ, Gardner TW: Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopahy. Semin Ophthalmol 1999;14:240-248.

36.Apte RS, Modi M, Masonson H, et al. Pegaptanib 1-year systemic safety results from a safety- pharmacokinetic trial in patients with neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2007; 114: 1702-12.

37.Arevalo JF, Garcia-Amaris RA, Roca JA, et al. Primary intravitreal bevasizumab for the management of pseudophakic cystoids macular edema: pilot study of the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. J Cataract Refract Surg 2007;33:2098-2105.

38.Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiros-Mercado H, Sanchez JG, Lihten Wu, et al. Primary intravitreal Bevasizumab(Avastin) for diabetic macular edema:results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up.Ophthalmology 2007;114;743-50.

39.Arevalo JF, Sanchez JG, Lihteh Wu, et al. Primary intravitreal Bevacizumab (Avastin) for diffuse diabetic macular edema: results from the Pan- American Collaborative Retina Study Group at 24-months follow-up.Ophthalmology 2009;116:1488-1497.

40. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, Diaz-LIopis M, Gallego-Pinazo R, et al. Intravitreal bevacizumab plus grid laser photocoagulation or intravitreal bevacizumab or grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: results of the Pan-american Collaborative Retina Study Group at 24 months. Retina 2013;33(2):403-413.

41.Aroca PR, Salvat M, Fernandez J, Mendez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. J Diabetes Complications 2004;18:211-215.

42.Asrani S, Zeimer R, Goldberg MF, Zou S. Application of rapid scanning retinal thickness analysis in retinal deseases. Ophthalmology 1997;104:1145-51.

43.Atmaca LS, Idil A, Gunduz K. Dye laser treatment in proliferative diabetic retinopathy and maculopathy. Acta Ophthalmol Scand 1995;73:303.

44.Avci R, Kaderli B. Intravitreal triamcinolone injection for chronic diabetic macular edema with severe hard exudates. Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol 2006;244:28-35.

45.Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2006;113:363-372.

46.Avery RL, Castellarin Aa, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovasular age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2014;98(12):1636-1641.

47.Bakbak B, Ozturk BT, Gonul S, et al. Comparison of the effect of unilateral intravitreal bevacizumab and ranibizumab injection on diabetic macular edema of the fellow eye. J Ocul Pharmacol Ther 2013;29:728-732.

48.Bandello F, Polito A, Del Borrello M, Zemella N, Izola M. “Light” versus “classic” laser treatment for clinically significant diabetic macular edema. Br J Ophthalmol 2005;89:864-870.

49.Bandello F, Parodi M, Lanzetta P, et al. Diabetic macular edema; Coscas G (ed):Macular edema. Dev Ophthalmol 2010;47:73-110.

50.Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46(8):2916-24.

51.Barteselli G, Kozak I, El-Emam S, et al. 12-month results of the standardized combination therapy for diabetic macular edema: intravitreal bevacizumab and navigated retinal photocoagulation. Br J Ophthalmol 2013; doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304488.

52.Batioglu F, Ozmert E, Parmak N, et al. Two-year results of intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of diabetic macular edema. Int Ophthalmol 2007;27:299-306.

53.Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. Ophthalmology 2003;110:681-686.

54.Bek T. Diabetic maculopathy caused by disturbances in retinal vasomotion, a new hypothesis. Acta Ophthalmol Scand 1999;77:376-380.

55.Bhagat N, Grigorian RA,Tutela A,Zarbin MA . Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment . Surv Ophthalmol 2009;54(1):1-32.

56.Blumenkrantz MS, Yellachich D, Andersen DE, et al. Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. Retina 2006;26:370-376.

57.Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC, Calucci D, Cardillo JA, Costa RA. Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:3845-3849.

58.Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Ozurdex MEAD Study Group. Three- year randomized sham-contolled trial of dexamethason intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology 2014;121(10):1904-1914.

59.Brancato R, Lumbroso B. OCT interpretation. Guide to optical coherence tomography interpretation, 1st ed. Roma, Italy: I.N.C. 2004;7-37.

60.Bresnik GH. Diabetic macular edema: a review. Ophthalmology 1986.989-97.

61.Bresnik GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmology 1983;90:1301-17.

62.Bressler NM, Edwards AR, Antoszyk AN, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Retinal thickness on Stratus optical coherence tomography in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2008;145(5):894-901.

63. Bressler S. Diabetes Control and Complications Trial: An ophthalmologist's understanding ; Supplement to Retina today , jan-feb 2009;15-17.

64.Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema; Ophthalmic research 2004;36:241-249.

65.Brinkmann R, Roider J, Birngruber R. Selective retina therapy (SRT): a review on methods, techniques, preclinical and fisrt clinical results. Bull Soc Belge Ophthalmol 2006;302:51-69.

66.Brown JC, Solomon SD, Bressler S, et al. Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2004;122:330-335.

67.Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-months results from two phase III trials: RISE and RIDE. Ophthalmology 2013;120(10):2013-2022.

68.Browning D, McOwen M, Bowen R, O'Marah T. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography; Ophthalmology 2004;111(4):712-715.

69.Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Optical coherence tomography measurements and analysis methods in optical coherence tomography studies of diabetic macular edema. Ophthalmology 2008;115:1366-71.

70. Browning DJ, Altawel MM, Bressler NM, et al. Diabetic macular edema: What is focal and what is diffuse. Am J Ophthalmol 2008;146:649-655.

71.Callanan D, Gupta S, Ciulla TA, et al. Efficacy and safety of combination therapy with dexamethasone intravitreal implant (DEX implant) plus laser photocoagulation versus monotherapy with laser for treatment of diffuse diabetic macular edema (DDME)[abstract]. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:E-Abstract 3968.

72.Campbell RJ, Coupland SG, Buhrmann RR, et al. Optimal optical coherence tomography-based measures in the diagnosis of clinically significant macular edema:retinal volume vs retinal thickness. Arch Ophthalmol 2007;125:619-623.

73. Campbell RJ,Gill SS, Bronskill SE, et al. Adverse events with intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors:nested case-control study. BMJ 2012;345:e4203.

74.Campbell RJ, Bell CM, Paterson JM, et al. Stroke rates after introduction of vascular endothelial growth factor inhibitors for macular degeneration:a time series analysis. Ophthgalmology 2012;119:1604-1608.

75.Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011;118(4):626-635.

76.Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, et al. FAME Study Group. Sustained delivery Fluocinolone Acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema.Ophthalmology 2012;119(10):2125-2132.

77. Campochiaro PA, Channa R, Berger BB, Heier JS, Brown DM, et al. Treatment of diabetic macular edema with a designed ankyrin repeat protein that bind vascular endothelial growth factor : a phase I/II study. Am J ophthalmol 2013;155:697-704.

78.Cardillo JA, Melo LA Jr, Costa RA, et al. Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. Ophthalmology 2005;112:1557-1563.

79.Catier A, Tadayoni R, Massin P, et al. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2005;140:200-206.

80.Chan CK, Mohamed S, Lee VI, Lai TI, Shanmugam MP, Lam DS. Intravitreal dexametasone for diabetic macular edema: a pilot study;Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2010;41(1):26-30.

81.Chaturvedi N, Porta M ,Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT – Prevent 1) and progression (DIRECT- Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomized, placebo- controlled trials. Lancet. 2008;372:1394-1402.

82.Cheema HR, Al Habash A, Al-Askar E. Improvement of visual acuity based on optical coherence tomography patterns following intravitreal bevacizumab treatment in patients with diabetic macular edema. Int J Ophthalmol 2014;7(2):251-255.

83.Chen W, Huang X, Ma X-w, et al.Enzymatic vitreolysis with recombinant microplasmin and tissue plasminogen activator.Eye 2008;22:300-307.

84.Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. Lancet 2010;376(9735):124-136.

85.Chew EY, Klein ML, Ferris FL III, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudates in diabetic retiniopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. Arch Ophthalmol 1996;114:1079-1084.

86.Chhablani J, Kozak I, Barteselli G, et al. A novel navigated laser system brings new efficacy to the treatment of retinovascular disorders. Oman J Ophthalmol 2013;6:18-22.

87.Chieh JJ, Roth DB, Lin M, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. Retina 2005; 25:828-834.

88. Chilelli NC, Burlina S, Lapolla A. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications of diabetes: a "glycoxidation-centric" point of view. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2013;23(10):913-919.

89.Chun DW,Heier JS,Topping TM, et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center- involving clinically significant diabetic macular edema.Ophthalmology 2006;113:1706-12.

90.Chung EJ, Roh MI, Kwon OW, et al. Effects of macular ischaemia on the outcome of intravitreal Bevacizumab therapy for diabetic macular edema. Retina 2008;28:957-63.

91.Cooper ME, Vranes D, Youssef S, et al. Increased renal expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 in experimental diabetes. Diabetes 1999;48:2229-2239.

92.Coscas G, Cunha-Vaz J, Soubrane G. Macular edema: definition and basic consepts. Dev Ophthalmol 2010;47:1-9.

93.Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy . Ophthalmology 1993;100:862-867.

94. Cunha-Vaz J, Coscas G. Diagnosis of macular edema.Ophthalmologica 2010;224 Suppl 1:2-7.

95.Cunningham MA, Edelman JL, Kaushal S. Intravitreal steroids for macular edema: the past, the present and the future. Surv of Ophthalmol 2008;53:139-149.

96.Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegabtanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. Ophthalmology 2005;112:1747-1757.

97.Da T, Verkaman AS. Aquaporin-4 gene disruption in mice protects against imprairéd retinal function and cell death after ischemia. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45:4477-4483.

98.Deak GG, Bolz M, Kriechbaum K, et al.; Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. Effect of retinal photocoagulation on intraretinal lipid exudates in diabetic macular edema documented by optical coherence tomography. Ophthalmology 2010;117(4):773-779.

99.Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes in the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.

100. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1997;46:271-286.

101.Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA 2002;287:2563-2569.

102.Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Krzystolik MG, Strauber SF, Aiello LP, Beck RW, Berger BB, et al. Reproducibility of macular thickness and volume using Zeiss optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology 2007;114:1520-1525.

103.Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. Ophthalmology 2007;114:525-36.

104.Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Chew E, Strauber S, Beck R, Aiello LP, Antoszyk A, et al. Randomized trial of peribulbar triamcinolone acetonide with and without focal photocoagulation for mild diabetic macular edema: a pilot study. Ophthalmology 2007;114:1190-1196.

105. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CJ, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal Bevacizumab for diabetic macular edema. Ophthalmology 2007;114:1860-1867.

106.Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmology 2008;115(9):1447-1449.

107. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 2009;127:245-251.

108. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology 2010;117:1064-1077.

109. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL, et al. Expanded two-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011;118(4):609-614.

110. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Elman MJ, Qin H, Aiello LP,et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results.Ophthalmology 2012;119:2312-2318.

111.Dithmar S, Holz FG. Fluorescence angiography in ophthalmology.Springer Medizin Verlag 2008. Heidelberg. 1-18;131-134.

112.Dixon JA, Oliver SC, Olson JL, Mandava N. VEGF Trap- eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Expert. Opin. Invest. Drugs, 2009;18(10):1-8.

113.Do DV, Nguyen QD, Shah SM, et al. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap- Eye in patients with diabetic macular oedema. Br J Ophthalmol 2009;93:144-149.

114.Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The da VINCI study : Phase 2 primary results of VEGF trap-eye in patients with diabetic macular edema.Ophthalmology 2011;118:1819-1826.

115.Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema.Ophthalmology 2012;119:1658-1665.

116.Do DV. Intravitreal afliberept injection (IAI) for diabetic macular edema (DME): 12-month results of VISTA-DME and VIVID-DME. Paper presented at: *the 2013 Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology*; November 16-19, 2013; New Orleans, LA.

117.Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, Channa R, Sepah YJ, et al. READ-2 study group. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. JAMA Ophthalmol 2013;131(2):139-145.

118.Dobrowska DH, Lossinsky AS, Tarnawski M, et al. Increased blood-brain barrier permeability and endothelial abnormalities induced by vascular endothelial growth factor. J Neurocytol 1998;27:163-173.

119.Do Carmo A, Ramos P, Reis A, et al. Breakdown of the inner and outer blood retinal barrier in streptozotocin- induced diabetes. Exp Eye Res. 1998;67(5):569-75.

120.Dong N, Xu B, Wang B, Chu L. Study of 27 aqueous humor cytokines in patients with type 2 diabetes with or without retinopathy. Mol Vis 2013;19:1734-1746.

121.Dorin G. Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation. Semin Ophthalmol 2003;18:147-153.

122.Dru S. Dace, Rajendra S. Apte. Diabetic retinopathy and inflammation; Retina today sept-oct 2008;63-65.

123.Duh EJ, Yang HS, Suzuma I, et al. Pigment epithelium- derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43:821-829.

124.Dvorak HF, Brown LF, Detmar MP, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. Am J Pathol 1995;146:1029-1039.

125.Dugel PU, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. A randomized, dose-escalation study of subconjunctival and intravitreal injections of Sirolimus in patients with diabetic macular edema.Ophthalmology 2012;119:124-131.

126.Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: ETDRS Report number 1. Arch Ophthalmol 1985;103:1796-1806.

127.Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS Report number 2. Ophthalmology 1987;94(7):761-64.

128. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group.Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. Ophthalmology 1991;98:741-756.

129.Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report number 9. Ophthalmology 1991;98:766-85.

130. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified Airlie house classification. ETDRS Report number 10.Ophthalmology 1991;98:786-806.

131.Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Classification of diabetic retinopathy from flourescein angiograms. ETDRS Report number 11. Ophthalmology 1991;98:807-822.

132.Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group.Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effects to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS Report number 19; Arch Ophthalmol. 1995;113:1144-1155.

133.Edelman JL, Lutz P, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueos barrier breakdown. Exp Eye Res 2005;80:249-258.

134.Elbendary AM, Shahin MM. Intravitreal diclofenac versus inravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of diabetic macular edema. Retina 2011;31:2058-2064.

135.Eliott D, Dugel PU, Cantrill HL,et al. I-vation TA:18 month results from phase I safety and preliminary efficacy study. Annu Meet Assoc Res Vis Ophthalmol, Ft Lauderdale, 2008.

136.Erol N, Gursoy H, Kimyon S, Topbas S, Colak E. Vision, retinal thickness, and foveal avascular zone size after intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. Adv Ther 2012;29(4):359-369.

137.Esser S, Lampugnani MG, Corada M, et al. Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells. J Cell Sci 1998;111:1853-1865.

138.Estabrook EJ, Madhusudhana KC, Hannan SR, Newsom RS. Can optical coherence tomography predict the outcome of laser photocoagulation for diabetic macular edema? Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2007;38:478-483.

139.Eurorean Medicines Agency. EPAR summary for the public: Lucentis (Ranibizumab).EMA / 712908/2011. EMEA/H/C/000715.2011 http:// www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000715/WC500043548.pdf

140. Evaluation of the siRNA PF-04523655 versus Ranibizumab for the Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration (MONET Study).http://www.aaojournal.org/article/s0161-6420(12)00311-9 (accessed June 11, 2012).

141.Faghihi H, Roohipoor R, Mohammadi SF, et al. Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. Eur J Ophthalmol 2008;18:941-8.

142. Faghihi H, Esfahani MR, Harandi ZA, et al. Intravitreal bevacizumab vs. combination of intravitreal bevacizumab plus macular photocoagulation in clinically significant diabetic macular edema: 6 months results of a randomized clinical trial. Iranian J Ophthalmol 2010;22:21-26.

143.Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr Rev 2004;25:561-611.

144.Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov 2004;3:391-400.

145.Ferris FL III, Kassoff A, Bresnik GH and Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. Am J Ophthalmol 1982;91(1):91-96.

146.Ferris FL, Patz A. Macular edema: a complication of diabetic retinopathy. Surv Ophthalmol 1984;28(suppl):452-461.

147.Ferris FL III, Davis MD. Treating 20/20 eyes with diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 1999;117:675-676.

148.Feucht N, Schonbach EM, Lanzi I, et al. Changes in the foveal microstructure after intravitreal bevacizumab application in patients with retinal vascular desease. Clin Ophthalmol 2013;7:173-178.

149.Fialho SL, Behar-Cohen F, Silva-Cunha A. Dexamethasone- loaded poly(epsilon-caprolactone) intravitreal implants: a pilot study. Eur J Pharm Biopharm 2008;68:637-646.

150.Figueira J, Khan J, Nunes S, et al. Prospective randomized contolled trial comparing subthreshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular edema. Br J Ophthalmol 2009;93:1341-1344.

151.Fine BS, Brucker AJ. Macular edema and cystoid macular edema. Am J Ophthalmol. 1981;92:466-81.

152.Fong DS, Segal PP, Myers F, et al. Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRS report number 23. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol 1997;115:873-877.

153.Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 2007;125:469-480.

154.Ford JA, Elders A, Shyangdan D, et al. The relative clinical effectiveness of ranibizumab and bevacizumab in diabetic macular oedema:an indirect comparison. BMJ 2012;345:e5182.

155. Ford JA, Lois N, Royle P, Clar C, Shyangdan D, et al. Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2013;3:e002269 doi:10.1136/bmjopen-2012-002269.

156.Forooghian F, Stetson PF, Meyer SA, et al. Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema. Retina 2010;30(1):63-70.

157.Friberg TR, Karatza EC. The treatment of macular desease using a micropulsed and continuous wave 810 nm diode laser. Ophthalmology 1997;104:2030-8.

158.Framme C, Walter A, Prahs P, Theisen-Kunde D, Brinkmann R. Comparison of threshold irradiances and online dosimetry for selective retina treatment (SRT) in patients treated with 200 nanoseconds and 1.7 microseconds laser pulses. Lasers Surg Med 2008;40:616-624.

159. Framme C, Schweizer P, Imesch M, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Behavior of SD-OCT-detected hyperreflective foci in the retina of anti-VEGF- treated patients with diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53(9):5814-5818.

160.Fukumura D, Gohongi T, Kadambi A, Izumi Y, Ang J, Yun J, Yun CO, Buerk DG, Huang PL, Jain RK. Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor – induced angiogenesis and vascular permeability. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:2604-2609.

161.Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. Ophthalmology 2003;110:1690-1696.

162. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macuar edema. Ophthalmology 2005;112:806-816.

163.Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, et al. Vitreous levels of pigment epithelium- derived growth factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. Ophthalmology 2006;113:294-301.

164.Fung AE, Rosenfeld, PJ, Reichel E. The international Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the Internet to assess drug safety worldwide. Br J Ophthalmol 2006;90:1344-9.

165.Gandorfer A, Putz E, Welge-Lussen U, Grutrick M, Ulbig M, Kampic A. Ultrastructure of the vitreoretinal interface following plasmin assisted vitrectomy. Br J Ophthalmol 2001;85:6-10.

166.Gandorfer A, Rohleder M, Kampik A : Epiretinal pathology of vitreomacular traction syndrome. Br J Ophthalmol 2002;86:902-909.

167.Gaucher D, Sebah C, Erginay A, et al. Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2008;145:289-296.

168. Genentech, Inc. Avastin (Bevacizumab) solution for intravenous infusion prescribing information.2012-2013. http://www.gene.com./download/pdf/avastin_prescribing.pdf

169.Genentech, Inc. Lucentis (Ranibizumab injection) prescribing information. 2013. http://www.gene.com./download/pdf/lucentis_prescribing.pdf

170.Giansanti F, Ramazzotti M, Vannozzi L, et al. A pilot study on ocular safety of intravitreal infliximab in a rabbit model. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:1151-1156.

171.Gibran SK, Cullinane A, Jugkim S, Cleary PE. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema.Eye 2006;20:720-724.

172. Gillies MC. What we don’t know about Avastin might hurt us. Arch Ophthalmol 2006;124:1478-1479.

173.Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM,et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. Two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. Ophthalmology 2006;113:1533-1538.

174. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema.The BEVORDEX study. Ophthalmology 2014;121:2473-2481.

175.Glassman AR, Beck RW, Browning DJ, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Study Group. Comparison of optical coherence tomography in diabetic macular edema with and without reading center manual grading from a clinical trials perspective. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:560-6.

176.Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). Retina 2002;22:759-67.

177.Gottfredsdottir MS, Stefansson E, Jonasson F, et al. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 1993;115:64-67.

178.Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. for the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation Clinical Trial Group. Pegabtanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2004;351:2805-2816.

179.Grant MB, Afzal A, Spoerri P, Pan H, Shaw LC, Mames RN. The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Expert Opin Invest Drugs 2004;13:1275-1293.

180.Guyer DR, D”Amico DJ, Smith CW. Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 1992;113:652-656.

181. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, , Williams GA, et al. Randomized controlled trial of an intravitreous dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 2010;128:289-296.

182.Hamilton P. Selective laser retinal pigment epithelium treatment for diabetic macular edema. Retina Subspecialty Day AAO Annu Meet, New Orleans ,2007.

183.Han DP, Mieler WF, Burton TC. Submacular fibrosis after photocoagulation for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 1992;113:513-521.

184.Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW, Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloids membrane. Am J Ophthalmol 1996;21:405-413.

185.Haritoglou C, Kook D, Neubauer a, et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. Retina 2006;26:999-1005.

186.Hauser D, Bukelman A, Pokroy R, et al. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema: comparison of 1,2 and 4 mg. Retina 2008;28:825-830.

187.Hee MR, Poliafito CA, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. Ophthalmology 1998;105(2):360-370.

188.Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR , et al. Ranibizumab for treatment of neovascular age- related macular degeneration : a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. Ophthalmology 2006; 113:633.e1-4.

189.Hermel M, Schrage NF: Efficacy of plasmin enzymes and chondroitinase ABC in creating posterior vitreous separation in the pig: a masked, placebo- controlled in vivo study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007;245;399-406.

190.Higgins KE, Meyers SM, Jaffe MJ, Roy MS, de Monasterio FM. Temporary loss of foveal contrast sensitivity associated with panretinal photocoagulation. Arch Ophthalmol 1986;104:997-1003.

191.Hsu J. Drug delivery methods for posterior segment desease. Curr Opin Ophthalmol 2007;18:235-239.

192.Hu M, Huang G, Karasina F, Wong VG. Verisome, a novel injectable, sustained-release, biodegradable, intraocular drug delivery system and triamcinolone acetonide. Annu Meet Assoc Res Vis Ophthalmol, Ft Lauderdale, 2008.

193.International Diabetes Federation. Fact sheet: Diabetes and eye desease. http://www.idf.org/fact-sheets/diabetes-eye-disease Accessed April 12, 2012.

194.Ishida S, Usui T, Iamashiro K. VEGF 164 is proinflamatory in the diabetic retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:2155-2162.

195.Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. Retina 2006;26:279-284.

196.Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. Am J Ophthalmol 2004;137:156-169.

197.Jain AT, Blumenkranz MS, Paulus Y, Wiltberger MW, Andersen DE, Huie P, Palanker D. Effect of pulse duration on size and character of the lesion in retinal photocoagulation. Arch Ophthalmol 2008;126:78-85.

198. Jampol LM, Bressler NM, Glassman AR. Revolution to a new standart treatment of diabetic macular edema. JAMA 2014;311(22):2269-2270.

199.Jeon S, Lee WK. Effect of intravitreal bevacizumab on diabetic macular edema with hard exudates. Clin Ophthalmol 2014;8:1479-1486.

200.Jin K, Zhu Y, Sun Y, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. Proc Nati Acad Sci U S A 2002;99:11946-11950.

201.Johnson MW. Etiology and treatment of macular edema. Am J Ophthalmol. 2009;147:11-21.

202.Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, Degenring R. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 2003;121:57-61.

203.Jonas JB, Kreissig I,Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinilone acetonide. Br J Ophthalmol 2003;87:24-27.

204.Jonas JB, Kreissig I,Degenring R. Endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. Ophthalmology 2003;121:1663-1664.

205.Jorge R, Nepomuceno AB, Takaki E, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of refractory diabetic macular edema [abstract]. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:E-Abstract 347.

206. Joussen A. Is inflammation really so important in the pathogenesis of diabetic retinopathy?; European vitreoretinal update 2009.

207.Joussen AM, Smyth N, Niessen C. Pathophysiology of diabetic macular edema. Dev Ophthalmol 2007;39:1-12

208.Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. Am J Ophthalmol 2001;131:44-49.

209.Kang SW, Park CJ, Ham DI. The correlation between flourescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2004;137:313-322.

210.Kang SW, SA HS, Cho HY, Kim JI. Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema.Arch Ophthalmol.2006;124(5):653-658.

211.Kanski JJ. Retinal vascular disease. Diabetic retinopathy. In clinical ophthalmology: a systematic approach. 5th ed. 2003 Blutterworth Heinemann Elsevier Science p.439-454.

212.Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischemic conditions: basic concepts, clinical features and management. Prog Retin Eye Res 2008;27:622-647.

213.Keech A, Mitchell P, Summanen P, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized contolled trial. Lancet. 2007;370:1687-1697.

214.Kemp A, Preen DB, Morlet N, et al. Myocardial infarction after intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors: a whole population study. Retina 2013;33(5):920-927.

215.Kent D, Vinores SA, Campochiaro PA. Macular edema (the role of soluble mediators). Br J Ophthalmol 2000;84:542-545.

216. Kernt M, Ulbig M, Kampik A, Neubauer AS. Navigated laser therapy for diabetic macular edema. European Ophthalmic Review 2013;7(2):127-130.

217. Kernt M. Combination of ranibizumab and navigated retinal photocoagulation in diabetic macular edema, compared to ranibizumab mono-therapy: twelve montn results. Acta Opthalmologica 2013;doi:10.1111/j.1755-3768.2013.4712.x

218.Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2006;142(3):405-412.

219.Kim M, Lee P, Kim Y, et al. Effect of intravitreal bevacizumab based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema.Ophthalmologica 2011;226(3):138-144.

220. Kim NR,Kim YJ, Chin HS, Moon YS. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macular edema: prediction of visual outcome after focal laser photocoagulation.Br J Ophtalmol 2009;93(7):901-905.

221. Kim YG, Yu SY, Kwak HW. The effect of intravitreal triamcinolone acetonide injection according to the diabetic macular edema type. J Korean Ophthalmol Soc. 2005;46:64-89.

222.King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025, prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998;21:1414-1431.

223.Kinyoun J, Barton F, Fisher M, Hubbard L, Aiello L, Ferris FL III. The ETDRS Research Group. Detection of diabetic macular edema: ophthalmoscopy versus photography-Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. Ophthalmology 1989;96:746-750.

224.Klein R, Klein BE, Davis MD. Is cigarette smoking associated with diabetic retiniopathy? Am J Epidemiol 1983;118:228-238.

225.Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IV: diabetic macular edema. Ophthalmology. 1984;91:1464-1474.

226.Klein R, Klein BE, Moss SE: Visual impairment in diabetes. Ophthalmology 1984;91(1):1-8.

227.Klein R, Moss SE, Klein BE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XI: The incidence of macular edema. Ophthalmology 1989;96:1501-1510.

228. Klein BE, Moss SE, Klein R, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudates. Ophthalmology 1991;98:1261-1265.l

229.Klein R, Moss SE, Klein BE. Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? Ophthalmology 1993;100:1140-1146.

230.Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV: The long-term incidence of macular edema. Ophthalmology 1995;102:7-16.

231.Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinophy:X VII. The 14- year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. Ophthalmology 1998;105(10):1801-1815.

232.Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinophy .23. The twenty-five- year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. Ophthalmology 2009;116:497-503.

233.Koleva-Georgieva D, Sivkova N. Types of diabetic macular edema, assessed by optical coherence tomography. Folia Medica 2008;L(3):30-40.

234.Koleva-Georgieva D, Sivkova N. Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;247(11):1461-9.

235.Kook D,Wolf A, Kreutzer T, et al. Long-term effect of intravitreal Bevacizumab (Avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. Retina 2008;28:1053-60.

236.Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. Ophthalmology 2014; 121(11):2247-2254.

237.Kostraba JN, Klein R, Dorman JS, et al. The Epidemiology of Diabetes Complications Study. 4. Correlates of diabetic background and proliferative retinopathy. Am J Epidemiol 1991;133:381-391.

238.Koytak A, Altinisik M, Sogutlu Sari E, Artunay O, Umurhan Akkan JC, Tuncer K. Effect of a single intravitreal bevacizumab injection on different optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. Eye (Lond) 2013;27(6):716-721.

239. Kozak I, Oster SF, Cortes MA, et al. Clinical evaluation and treatment accuracy in diabetic macular edema using navigated laser photocoagulator NAVILAS. Ophthalmology 2011;118:1119-1124.

240.Kristinsson JK, Gottfredsdottir MS, Stefansson E. Retinal vessel dilatation and elongation precedes diabetic macular edema. Br J Ophthalmol 1997;81:274-278.

241.Kumar A, Sinha S, Azad R, Sharma YR, Vohra R. Comparative evaluation of vitrectomy and dye-enhanced ILM peel with grid laser in diffuse diabetic macular edema. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007;245:360-368.

242.Kuppermann BD, Thomas EL, de Smet MD, Grillone LR: Pooled efficacy results from two multinational randomized controlled clinical trials of a single intravitreous injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrase) for the management of vitreous hemorrhage. Am J Ophthalmol 2005;140:573-584.

243.Lam DS, Lai TY, Lee VY, et al. Efficacy of 1.25 mg intravitreal Bevacizumab for diabetic macular edema: six- month results of a randomized controlled trial. Retina 2009;29:292-9.

244.Lam DS,Chan CK, Mohamed S, et al. Intravitreal triamcinilone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema: six-month outcomes. Ophthalmology 2007;114:2162-2167.

245.Lanzetta P, Polito A, Veritti D. Subthreshold laser. Ophthalmology 2008;115:216-216.e1.

246.Lattanzio R, Brancato R, Pierro L, et al. Macular thickness measured by optical coherence tomography(OCT) in diabetic patients. Eur J Ophthalmol 2002;12:482-7.

247.Laursen ML, Moeller F, Sander B, Sjoelie AK. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular edema. Br J Ophthalmology 2004;88:1173-1179.

248.Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LA Jr, Dare A, Farah ME, Belfort R Jr. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52(7):4314-4323.

249.Lazic R, Lukic M, Boras I, Draca N, Vlasic M, Gabric N, Tomic Z. Treatment of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor–Resistant Diabetic Macular Edema With Dexamethasone Intravitreal Implant. Retina 2014;34:719-724.

250.Leal EC, Manivannan A, Hosoya K, et al. Inducible nitric oxide synthase isoform is a key mediator of leukostasis and blood- retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48:5257-5265.

251.Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. Ophthalmology 1991;98(10):1594-1602.

252.Lee K, Chung H, Park Y, Sohn J. Efficacy of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor or steroid injection in diabetic macular edema according to fluid turbidity in optical coherence tomography. Korean J Ophthalmol 2014;28(4):298-305.

253.Lee SJ, Kim ET, Moon YS. Intravitreal bevacizumab alone versus combined with macular photocoagulation in diabetic macular edema. Korean J Ophthalmol 2011;25(5):299-304.

254.Lee SN, Chhablani J, Chan CK, et al. Characterization of microaneurysm closure after focal laser photocoagulation in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2013;155:905-912.

255.Lewen RM. Subretinal neovascularization complicating laser photocoagulation of diabetic maculopathy. Ophthalmic Surg 1988;19:734-737.

256.Lewis H, Schachat AP, Haimann MH, Jeo JH, Quinlan P, Murphy RP, et al. Choroidal neovascularization after laser photocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmology 1990;97:503-510.

257.Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. Ophthalmology 1992;99:753-759.

258.Lim JW, Lee HK, Shin MC. Comparison of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus triamcinolone in diabetic macular edema: a randomized clinical trial. Ophthalmologica 2012;227:100-106.

259.Loewenstein A. Management of Diabetic Macular Edema in 2014. EURORETINA , London 2014.

260.Luthe R. Old drug could be new DME treatment.Oral minocycline proves effective. Retinal Physician 2012;8.

261.Luttrull JK, Musch DC, Mainster MA. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular edema. Br J Ophthalmol 2005;89:74-80.

262.Luttrull JK, Spink CA. Serial optical coherence tomography of subthreshold diode micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging 2006;37:370-375.

263.Lynch SS, Cheng CM. Bevacizumab for neovascular ocular deseases. Ann Pharmacother 2007;41:614-625.

264.Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RMS, et al. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment/outer segment and visual acuity in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2010;150:63-67.

265.Malecaze F, Clamens S, Simorre-Pinatel V, et al. Detection of vascular endothelial growth factor messenger RNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1994;112:1476-1482.

266.Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity:trends,risk factors and policy implications. Nature Reviews Endocrinology 2013;9:13-27.

267.Manousaridis K, Talks J. Macular ischaemia: a contraindication for anti-VEGF treatment in retinal vascular desease? Br J Ophthalmol 2012;96:179-184.

268.Manzano RP, Peyman GA, Khan P, Kivilcim M. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). Retina 2006,26:257-261.

269.Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. Ophthalmology 2002;109:920-927.

270.Martin D, Maguire MG, Ying GS et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2011;364:1897-1908.

271.Mason JO, Albert MA, Mays A, Vail R. Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of bevacizumab. Retina 2006;26:839-841.

272.Massin P, Erginay A, Haouchine B, et al. Retinal thickness in healthy and diabetic subjects measured using optical coherence tomography mapping software. Eur J Ophthalmol 2002;12:102-8.

273.Massin P, Duguid G, Erginay A, et al. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. Am J Ophthalmol 2003;135:169-177.

274.Massin P, Girach A, Erginay A, Gaudric A. Optical coherence tomography: a key to the future management of patients with diabetic macular edema. Acta Ophthalmol Scand 2006;84:466-74.

275.Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study). Diabetes Care 2010;33(11);2399-2405.

276.Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, et al. Risk of progression of retinopathy and visual loss related to tight control of blood pressure in type 2 diabetes mellitus (UKPDS 69). Arch Ophthalmol 2004;122:1631-1640.

277.Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. Retina 2006;26:270-274.

278. Meyer-Schwickerath G. Light coagulation. St Louis:CV Mosby Co;1960.

279. Meyer-Schwickerath G, Gerke E. Bjerrum Lecture: Treatment of diabetic retinopathy with photocoagulation. Acta Ophthalmol 1983;61:756-768.

280. Michaelides M, Fraser-Bell S, Hamilton R, et al. Macular perfusion determined by fundus fluorescein angiography at the 4-month time point in a prospective randomized trial of intravitreal bevacisumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema.(BOLT Study): report 1. Retina 2010;30:781-786.

281.Michaelides M, Kaines A, Hamilton R, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT Study) 12 –month data: report 2. Ophthalmology 2010;117(6):1078-1086.

282.Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema.Ophthalmology 2011;118:615-625.

283.Miyake K, Shirasawa E, Hikita M. Active transport system of prostaglandins: Clinical implications and consideretions. J Cataract Refract Surg 1992;18:100-105.

284.Miyake K, Ibaraki N : Prostaglandins and cystoids macular edema. Surv Ophthalmol 2002;47:203-218.

285.Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)- induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). Am J Pathol 2000;156:1733-1739.

286.Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin- induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:10836-10841.

287.Miyamoto K, Ogura I. Pathogenetic potential of leucocytes in diabetic retinopathy. Semin Ophthalmol 1999;14:233-239.

288.Moorman CM, Hamilton AM. Clinical applications of the micropulse diode laser. Eye 1999;13(Pt2):145-150.

289.Morgan CM, Schatz H. Atrophic creep of the retinal pigment epithelium after focal macular photocoagulation. Ophthalmology 1989;96:96-103.

290.Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. Am J Ophthalmol 2003;136:791-796.

291.Moss SE, Klein R, Klein BE. Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. Ophthalmology 1996;103:1438-1442.

292.Moss SE, Klein R, Klein BE. The incidence of visual lossin a diabetic population. Ophthalmology 1988;95:1340-8.

293.Muqit MM, Sanhvi C, McLauchlan R, Delgado C, Young LB, Charles SJ, Marcellino GR, Stanga PE.Study of clinical applications and safety for Pascal (R) laser photocoagulation in retinal vascular disorders. Acta Ophthalmol 2012;90:155-161.

294.Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, et al. Foveal cystoid spaces are associated with enlarged foveal avascular zone and microaneurysms in diabetic macular edema.Ophthalmology 2011;118(2):359-367.

295. Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, et al. Association of pathomorphology , photoreceptor status and retinal thickness with visual acuity in diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2011;151:310-317.

296. Mushtaq B, Crosby NJ, Dimopoulos A, Lip PL, Stavrou P, et al. Effect of initial retinal thickness on outcome of intravitreal bevacisumab therapy for diabetic macular edema. Clin Ophthalmol 2014;8:807-812.

297.Muzino S, Nishiwaki A, Morita H, Miyake T, Ogura Y. Effects of periocular administration of triamcinolone acetonide on leukocyte-endothelium interactions in the ischemic retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48:2831-2836.

298.Nakano T, Ohara O, Teraoka H, et al. Glucocorticoids suppress group II phospholipase A2 production by blocking mRNA synthesis and post-transcriptional expression. J Biol Chem 1990;265:12745-12748.

299. Namperumalsamy P; Guidelines for Diabetic Retinopahy Screening in a Large Population. Retina Today 2008;3:44-47.

300.Nauck M, Roth M, Tamm M, et al. Induction of vascular endothelial growth factor by platelet- activating factor and platelet- derived growth factor is downregulated by corticosteroids. Am J Resp Cell Mol Biol 1997;16:398-406.

301.Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud A, Papakonstantinou E, Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. Euro J Pharmacol 1998;341:309-315.

302.Neubauer AS, Kook D, Haritoglou C, et al. Bevacizumab and retinal ischemia. Ophthalmology 2007;114:2096.

303.Neubauer AS, Langer J, Liegl R, et al. Navigated macular laser decreases retreatment rate for diabetic macular edema: a comparison with conventional macular laser. Clin Ophthalmol 2013;7:121-128.

304.New and in-development treatments for diabetic macula edema.http://www.retinalphysician.com/article.aspx?article=101898 (accessed April 4,2009).

305.Ng EW, Shima DT, Calias P, et al. Pegabtanib, a targeted anti- VEGF aptamer for ocular vascular desease. Nat Rev Drug Discov 2006;5:123-132.

306.Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema.Am J Ophthalmol 2006;142:961-969.

307.Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. READ- 2 Study Group. Primary end point(six months) results of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. Ophthalmology 2009;116:2175-2181.

308. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. READ- 2 Study Group. Two year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. Ophthalmology 2010;117(11):2146-2151.

309.Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology 2012;119:789-801.

310. Nguyen QD, Schaschar RA, Nduaka CI, Sperling M, et al. MONET Clinical Study Group. Evaluation of the siRNA PF-04523655 versus ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration (MONET Study).Ophthalmology 2012;119(9):1867-1873.

311.Noma H, Mimura T, Yasuda K, Shimura M. Role of inflammation in diabetic macular edema. Ophthalmologica 2014;232(3):127-135.

312.Ogata N, Ando A, Uyama M, Matsumura M. Expression of cytokines and transcription factors in photocoagulated human retinal pigment epithelial cells. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2001;239:87-95.

313.Ohji M, Ishibashi TSr, REVEAL study group. Efficacy and safety of ranibizumab 0.5 mg as monotherapy or adjunctive to laser versus laser monotherapy in Asian patients with visual imperment due to diabetic macular edema: 12-month results of the REVEAL study [abstract]. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:E-Abstract 4664.

314.Oliveira Neto HL, Andrade RE, Casella M, et al. A randomized clinical trial to compare the efficacy and safety of isolated or combined intravitreal injection of triamcinolone acetonide and bevacizumab for diabetic macular edema ATEMD protocol- a Brazilian clinical trial [abstract]. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:E-Abstract 5331.

315.Oosthuyse B, Moons L, Storkebaum E, et al. Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. Nat Genet 2001;28:131-138.

316.Ornek K, Ornek N. Intravitreal bevacisumab treatment for refractory diabetic macular edema. J Ocul Pharmacol Ther 2008;24:403-7.

317.Ota M, Nishijima K, Sakato A, et al. Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with diabetic maculopathy accompanying macular detachment. Ophthalmology 2010;117(10):1996-2002.

318.Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 1999;127:688-693.

319.Otani T, Kishi S. Tomographic findings of foveal hard exudates in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2001;131:50-54.

320.Otani T, Kishi S.Correlation between optical coherence tomography and fluorescein angiography findings in diabetic macular edema. Ophthalmology 2007;114:104-107.

321.Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. Retina 2010;30:774-780.

322.Ozdek S, Bahceci UA, Gurelik G, Hasanreisoglu B. Posterior subtenon and intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. J Diabetes Complications 2006;20:246-251.

323.Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu SA. Regression of serous macular detachment after intravitreal triamcinolone acetonide in patients with diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2005;140:251-5.

324.Ozerdem U, Mach-Hofacre B, Cheng L,et al. The effect of prinomastat (AG3340), a potent inhibitor of matrix metalloproteinases, on a subacute model of proliferative vitreoretinopathy. Curr Eye Res 2000;20:447-453.

325.Ozkiris A. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for primary treatment of diabetic macular oedema. Eye 2009;23:616-620.

326.Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, et al. Intravitreal triamcinolone versus Bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular edema (IBEME study). Br J Ophthalmol 2008;92:76-80.

327.Panozzo G, Gusson E, Parolini B, et al. Role of OCT in the diagnosis and follow-up of diabetic macular edema. Semin Ophthalmol 2003;18:82-84.

328.Panozzo G, Parolini B, Gusson E, et al. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. Semin Ophthalmol 2004;19:13-20.

329.Paques M. Beyond thickness, the structure: neuronal remodeling after macular edema; European vitreoretinal updates 2009.

330.Parenti A, Morbidelli L, Cui XL, Douglas JG, Hood JD, Granger HJ, Ledda F, Ziche M. Nitric oxide is an upstream signal of vascular endothelial growth factor- induced extracellular signal- regulated kinase ½ activation in postcapillary endothelium. J Biol Chem 1998;273:4220-4226.

331.Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes; N Engl J Med 2008;358:2560-2572.

332.Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial); a randomize controlled trial. Lancet.2007;370:829-840.

333.Patel JI, Hykin PG, Schadt M, et al. Diabetic macular edema: pilot randomized trial of pars plana vitrectomy vs macular argon photocoagulation. Eye (Lond) 2006;20:873-881.

334.Pearson PA, Comstock TL, Ip M, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. Ophthalmology 2011;118:1580-1587.

335.Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, McHugh D, Stanford MR, Marshall J. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52(5):2741-2748.

336.Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA et al . Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. Am J Ophthalmol 2000;130:178-186.

337.Persico I, Mathis A. RPS: From the podium to the practice. Retinal Physician 2009;5:32-41.

338.PKC- DMES Study Group. Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty- month results of the randomized PKC- DMES clinical trial.Arch Ophthalmol. 2007;125:318-324.

339.PKC-DRS2 Group, Aiello LP, Davis MD, et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. Ophthalmology 2006;113:2221-2230.

340. PKC-DRS Study Group. The effects of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the protein kinase K B inhibitor diabetic retinopathy study (PKCDRS) multicenter randomized clinical trial. Diabetes.2005;54:2188-97.

341.Podoleanu AG. Optical coherence tomography. Br J Radiology 2005;78:976-988.

342. Pruente C. Efficacy and safety of ranibizumab in two treat and extend versus PRN regimes in patients with visual impairment due to diabetic retinopathy: 24 months results of RETAIN study. Paper presentation at ARVO Annual Meeting;May 3-8;2014; Orlando,Fla.

343.Quam T, Qingwen X, Joussen AM, et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42:2408-2413.

344.Quiram PA,Leverenz VR, Baker RM, Dang L,Giblin FJ,Trese MT: Microplasmin-induced posterior vitreous detachment affects vitreous oxygen levels.Retina 2007;27:1090-1096.

345. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2–year prospective randomized contolled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. Arch Ophthalmol 2012;130:972-979.

346.Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: Novel therapeutic targets. MEAJO 2012;19(1):52-59.

347.Rechtman E, Harris A, Garzozi HJ, Ciulla TA. Pharmacologic therapies for diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Clin Ophthalmol 2007;1:383-391.

348.Regeneron Phramaceuticals, Inc. Eylea (Aflibercept) injection prescribing information.2013. http://www.regeneron.com/Eylea/eylea-fpi.pdf

349.Resinkoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bulletin of the World Health Organization 2004;82:844-852.

350.Rinaldi M, Chiosi F, dell'Omo R, et al. Intravitreal pegabtanib sodium (Macugen) for treatment of diabetic macular oedema: a morphologic and functional study. Br J Clin Pharmacol 2012;74(6):940-946.

351.Rizzo S, Ebert FG,Bartolo ED, et al. Suprachoroidal drug infusion for the treatment of severe subfoveal hard exudates. Retina 2012;32(4):776-784.

352.Roh MI, Kim JH, Song J, Lim J, Kwon OW. Effect of intravitreal Bevacizumab injection on aqueous humor cytokine levels in clinically significant macular edema. Ophthlamology 2009;116:80-86.

353.Roh MI, KimJH, Kwon OW. Features of optical coherence tomography are predictive of visual outcomes after intravitreal bevacizumab injection for diabetic macular edema. Ophthalmologica 2010;224(6):374-80.

354.Romero P, Baget M, Mendez I, et al. Diabetic macular edema and its relationship to renal microangiopathy: a sample of type 1 diabetes mellitus patients in a 15-year follow-up study. J Diabetes Complications 2007;21:172-180.

355.Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355:1419-31.

356.Roth DB, Chien J, Spirn M, et al. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. Arch Ophthalmol 2003;121:1663-1664.

357.Royal College of Ophthalmology Diabetic Retinopathy Guidelines,2012; http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451&sectionTitle=Clinical+Guidelines

358.Saishin Y, Saishin Y, Takahashi K, Melia M, Vinores SA, Campochiaro PA. Inhibition of protein kinase C decreases prostaglandin-induced breakdown of the blood-retinal barrier. J cell Physiol. 2003;195:2102-19.

359.Sakamoto A, Nishijima K, Kita M ,et al. Association between foveal fotoreceptor status and visual acuity after resolution of diabetic macular edema by pars plana vitrectomy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;247(10):1325-30.

360.Sakata K, Funatsu H, et al. Relationship of macular microcirculation and retinal thickness with visual acuity in diabetic macular edema. Ophthalmology 2007;114:2061-2069.

361.Sakuma T, Tanaka M, Mizota A, Inoue J, Pakola S: Safety of in vivo pharmacologic vitreolysis with recombinant microplasmin in rabbit eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:3295-3299.

362.Sanghvi C, McLauchlan R, Delgado C, Young LB, Charles SJ, Marcellino GR, Stanga PE. Initial experience with Pascal photocoagulator: a pilot study of 75 procedures. Br J Ophthalmol 2008;92:1061-1064.

363.Satake S, Kuzuya M, Miura H, et al. Up-regulation of vascular endothelial growth factor in response to glucose deprivation.Biol Cell 1998;90:161-168.

364.Schatz H, Madeira D, McDonald HR, Johnson RN. Progressive enlargement of laser scars following grid-laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 1991;109:1549-1551.

365.Schaudig UH, Glaefke C, Scholz F, Richard G. Optical coherence tomography for retinal thickness measurement in diabetic patients without clinically significant macular edema. Ophthalmic Surg Lasers 2000;31:182-6.

366. Schmidt-Erfurth U, Lang EG, Holz FG, et al. RESTORE Extension Study Group. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE Extension Study. Ophthalmology 2014;121:1045-1053.

367.Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of ocular deseases. 2nd ed. Thorofare, USA. SLACK Inc. 2004; Principles of OCT 3-21; Interpretation of the OCT image 21-57.

368.Schuyler D. What ophthalmologists need to know about imaging in diabetic macular edema.Eurotimes, may 2009;14:9.

369.Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. Eye 1992;6:541-52.

370.Sebag J, Buckingham B, Charles MA, Reisesr K. Biochemical abnormalities of vitreous in humans with proliferative diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1992;110:1472-1476.

371.Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. Diabetes Res Clin Pract 2002;56:1-11.

372.Sfikakis PP, Grigoropoulos V, Emfietzoglou I, et al. Infliximab for diabetic macular edema refractory to laser photocoagulation: a randomized, double-blind placebo-controlled, crossover, 32-week study. Diabetes Care 2010;33:1523-1528.

373.Shah PK,Narendran V, Tawansy K, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive retinopathy of prematurity. Indian J Ophthalmol 2007;55:75-76.

374.Shah SP, Patel M, Thomas D, et al. Factors predicting outcome of vitrectomy for diabetic macular oedema: results of a prospective study. Br J Ophthalmol 2006;90:33-36.

375.Shahar J, Avery RL, Heilweil G, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). Retina 2006;26:262-269.

376.Shima DT, Adamis A, Ferara N, et al. Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells. Mol Med 1995;1:182-193.

377.Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2008;145:854-61.

378.Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, et al. Visual outcome after intravitreal triamcinolone acetonide depends on optical coherence tomographic patterns in patients with diffuse diabetic macular edema. Retina 2011;31:748-754.

379.Shimura M, Yasuda K, Yasuda M, Nakazawa Y. Visual outcome after intravitreal bevacizumab depends on the optical coherence tomographic patterns of patients with diffuse diabetic macular edema. Retina 2013;33(4):740-7.

380.Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2012;250:61-70.

381.Shoeibi N, Ahmadieh H, Entezari M, Yaseri M. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema: long-term results of a clinical trial. J Ophthalmic Vis Res 2013;8(2):99-106.

382.Shukla D, Behera UC, Chakraborty S, et al. Serous retinal detachment as a predictor of resolution of macular edema with intravitreal triamcinolone injection. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2009;40:115-119.

383.Shulman S, Ferencz JR, Gilady G, Ton Y, Assia E. Prognostic factors for visual acuity improvement after intravitreal triamcinolone injection. Eye 2007;21:1067-1070.

384.Sivaprasad S, Sandhu R, Tandon A, Sayed-Ahmed K, McHugh DA. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for clinically significant diabetic macular edema: a three-year follow- up. Clin Experiment Ophthalmol 2007;35:640-644.

385. Sivaprasad S, Crosby-Nwaobi R, Heng LZ, Peto T, Michaelides M, Hykin P. Injection frequency and response to bevacizumab monotherapy for diabetic macular oedema (BOLT report 5). Br J Ophthalmol 2013;97:1177-1180.

386.Sjolie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT- Protect 2): a randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372:1385-1393.

387.de Smet MD, Gandorfer A, Stalmans P, et al. Microplasmin intravitreal administration in patients with vitreomacular traction scheduled for vitrectomy: the MIVI I trial. Ophthalmology 2009;116:1349-1355.

388.Smith RT, Lee CM, Charles HC, et al. Quantification of diabetic macular edema. Arch Ophthalmol. 1987;105(2):218-222.

389.Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, et al. Intravitreal Bevacizumab(Avastin) injection alone or combined with triamcinilone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema.Retina 2007;27:1187-95.

390.Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. Ophthalmology 2009;116:1142-1150.

391. Soheilian M, Ramezani A, Yaseri M, et al. Initial macular thickness and response to treatment in diabetic macular edema. Retina 2011;31:1564-1573.

392. Soheilian M,Garfami KH, Ramezani A, et al. Two-year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema. Retina 2012;32:314-321.

393.Solaiman KA, Diab MM, Abo-Elenin M. Intravitreal bevacizumab and/or macular photocoagulation as a primary treatment for diffuse diabetic macular edema. Retina 2010;30:1638-1645.

394.Solaiman KA, Diab MM, Dabour SA. Repeated intravitreal bevacizumab injection with and without macular grid photocoagulation for treatment of diffuse diabetic macular edema. Retina 2013;33(8):1623-1629.

395.Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. Retina 2006;26:275-278.

396.Stefansson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. Acta Ophthalmol Scand 2001;79:435-440.

397.Stefansson E. Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. Surv Ophthalmol 2006;51:364-380.

398.Stefansson E, Loftsson T:The Stokes-Einstein equation and the physiological effects of vitreous surgery.Acta Ophthalmol Scand 2006;84:718-719.

399.Stellmach V, Crawford SE, Zhou W, Bouck N. Prevention of ischemia- induced retinopathy by the natural ocular antiangiogenic agent pigment epithelium-derived factor. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:2593-2597.

400.Stewart MW. Anti-vascular endothelial growth factor drug treatment of diabetic macular edema: the evolution continues. Curr Diabetes Rev 2012;8(4):237-246.

401. Stolba U, Binder S, Gruber D, Krebs J, et al. Vitrectomy for persistant diffuse diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2005;140:295-301.

402. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational srudy. Brit Med J 2000;321:405-412.

403.Strom C, Sander B, Larsen N, et al. Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43:241-245.

404.Sultan MB, Zhou D, Loftus J, et al. Macugen 1013 Study Group. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of Pegabtanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. Ophthalmology 2011;118:1107-1118.

405.Syed YY, Dhillon S. Ocriplasmin: a review of its use in patients with symptomatic vitreomacular adhesion. Drugs 2013;73:1617-1625.

406.Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:1440-1444.

407.Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res 2011;30(5):343-358.

408.Tanito M, Hara K, Takai Y, et al. Topical Dexamethasone-Cyclodextrin microparticle eye drops for diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:7944-7948.

409.Tano Y, Sugita G, Abrams G, et al. Inhibition of intraocular proliferations with intravitreal corticosteroids. Am J Ophthalmol 1980;89:131-136.

410.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.

411.Tew WP, et al. Clin Cancer Res ,2010;16(1):358-366.

412.Tezel TH, Del Priore LV, Kaplan HJ.Posterior vitreous detachment with dispase. Retina1998;18:16-22.

413.Thomas D, Bunce C, Moorman C, Laidlaw AD. A randomized controlled feasibility trial of vitrectomy versus laser for diabetic macular edema. Br J Ophthalmol 2005;89:81-86.

414. Tischer E, Gospodarowicz D, Mitchell R , et al. Vascular endothelial growth factor: A new member of the platelet derived growth factor gene family. Biochem Biophys Res Commun 1989;165:1198-1206.

415.Toda J, Fukushina H, et al. Injection of triamcinolone acetonide into the posterior subtenone capsule for treatment of diabetic macular edema. Retina 2007;27:764-769.

416.Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al. Intravitreous injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. Ophthalmology 1996;103:1820-1828.

417.Tolentino MJ, McLeod D, Taomoto M, et al. Pathologic features of vascular endothelial growth factor- induced retinopathy in the nonhuman primate; Am J Ophthalmol 2002;133:373-385.

418.Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular desease. Surv Ophthalmol 2011;56:95-113.

419.Trese MT: Enzymatic vitreous surgery. Semin Ophthalmol 2000;15:116-121.

420.Tso MO. Pathology of cystoids macular edema.Ophthalmology 1982;89:912-915.

421.United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38.BMJ 1998;317:703-713.

422. Van der Reis MI, La Heij EC, De Jong-Hesse Y, et al. A systemic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections.Retina 2011;31:1449-1469.

423.Van Effenterre G, et al : Macular edema caused by contraction of the posterior hyaloids in diabetic retinopathy. Surgical treatment of a series of 22 cases.J Fr Ophthalmol 1993;16:602-610.

424.Vassileva P, Gieser S, Vitale S, Cholakova T, Katz Y, West S. Blindness and visual impairment in Western Bulgaria. Ophthalmic Epidemiol 1996;3:143-149.

425.Vega P. American Diabetes Association revises diabetes guidelines. From Medscape CME clinical briefs 2009.

426.Vinores SA, Derevjanik NL, Ozaki H, et al. Cellular mechanisms of blood- retinal barrier dysfunction in macular edema. Doc Ophthalmol. 1999;97(3-4):217-228.

427.Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 24;10:CD007419. doi: 10.1002/14651858.CD007419.pub4.

428.Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, et al. Clinically significant macular edema in type I diabetes: incidence and risk factors. Ophthamology 1995;102:1170-1176.

429.Wang K, Wang I, Gao L, Li X, Li M, Guo J. Dexamethasone inhibits leucocyte accumulation and vascular permeability in retina of streptozotocin-induced diabetic rats via reducing vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 expression. Biol Pharm Bull 2008;31(8):1541-1546.

430.Warid Al-Laftah FA, Elshafie M, Alhashimi M, Pai A, Farouq M. Pretreatment clinical variables associated with the response to intravitreal bevacizumab (Avastin) injection in patients with persistent diabetic macular edema. Saudi J Ophthalmol 2010;24(4):133-138.

431.Watanabe D, Suzuma K, Suzuma I, et al. Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopahy; American Journal of Ophthalmology 2005;139:476-480.

432.Wenzel A, Grimm C, Seeliger MW, et al. Prevention of photoreceptor apoptosis by activation of the glucocorticoid receptor. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42:1653-1659.

433.White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, Hubbard LD, Lachin JM, Nathan DM. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol 2008;126:1707-1715.

434.Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projectons for 2030. Diabetes care 2004;27:1047-1053.

435.Williams R, Airey M, Baxter H, et al. Epidemiology of diabetic retinopahy and macular edema: a systematic review. Eye 2004;18:963-983.

436.Wilkinson CP, Ferris FL III, Klein RE et al. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology 2003;110:1677-82.

437.Wong TY. Fenofibrate- a potential systemic treatment for diabetic retinopathy? American Journal of Ophthalmology 2012;154:6-12.

438.World Health Organization, Magnitude and causes of visual impairment. Fact Sheet N•282. Nov. 2004, достъпно в www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/.

439. Wu PC, Lai CH,Chen CL,Kuo CN. Optical coherence tomography patterns in diabetic macular edema can predict the effects of intravitreal Bevacizumab injection as primary treatment.J Ocul Pharmacol Ther 2012;28(1):59-64.

440.Xiao M, McLeod D, Cranley J, Williams G, Boulton M. Growth factor staining patterns in the pig retina following retinal laser photocoagulation. Br J Ophthalmol 1999;83:728-736.

441.Yamamoto S, Yamamoto T, Hayashi M, Takeushi S. Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electoretinograms. Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol 2001;239:96-101.

442.Yanoff M, Fine BS, Brucker AY, Eagle RC. Pathology of human cystoids macular edema. Surv Ophthalmol 1984;28 Suppl.:505-11.

443.Yanyali A, Nohutcu AF, Horozoglu F, Celik E. Modified grid laser photocoagulation versus pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2005;139:795-801.

444.Yanyali A, Aytug B, Horozoglu F, et al. Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. Am J Ophthalmol 2007;144:124-6.

445.Yu D, Cringle S, Su E, Yu PK, Humayun MS, Dorin G. Laser-induced changes in intraretinal oxygen distribution in pigmented rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:988-999.

446.Yuichiro O. Imaging to monitor retinal tissue response by PASKAL laser photocoagulation, European vitreoretinal update 2012.

447.Zhu Q, Ziemssen F, Henke-Fakle S., et al. Vitreous levels of bevacizumab and vascular endothelial growth factor – in patients with choroidal neovascularization. Ophthalmology 2008;115(10):1750-1755.

448.Zehetner C, Kirchmair R, Huber S. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegabtanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular edema. Br J Ophthalmol 2013;97:454-459.