

## ANTIANGİOGEN TERAPİYANIN GÖZÜN TOPO-MORFOLOJİ VƏ FUNKSIONAL PARAMETRLƏRİNƏ TƏSİRİ

**Açar sözlər:** *diabetik makulyar ödem, yaşa bağlı makulyar degenerasiyanın ekssudativ forması, neovaskulyar qlaukoma, ranibizumab*

Diabetik makulyar ödem (DMÖ), ekssudativ yaşa bağlı makulyar degenerasiya (eYBMD) və neovaskulyar qlaukoma kimi gözün distrofik və damar xəstəlikləri həyat keyfiyyətinin pisləşməsinin, əlillik və korluğun aparıcı səbəblərindən olaraq, daha böyük tibbi-sosial əhəmiyyətə malikdir. Bu günə kimi, ümumi patogeneza həlqəsi ilə birləşdirilmiş, həmin xəstəliklərin optimal müalicə metodlarının axtarışı davam edir. Belə ki, DMÖ-in qeyri-bioloji terapiyası üçün bəzi preparatlar klinik sınaqların 3-cü fazasındadır [1]. Ekssudativ YBMD-nin gen terapiyasına (endogen antiangiogen zülallar genin köçürülməsi) əhəmiyyətli ümid bəslənilir [2]. Dərman preparatlarının yeni hədəflərinin aşkarlanması üçün YBMD patogenezinin öyrənilməsi davam edir: Bo Tian və həmmüəlliflərinin [3] nəticələrinə görə, miR-17-3p torlu qişanın piqment epitelinin hüceyrələrində oksidativ zədələnmələrin induksiya olunması ilə hüceyrə məhvini törədir, bu zaman miR-17-3p inhibitoru antioksidant fermentlərin ekspressiyasının tənzimi vasitəsi ilə potensial protektor rolunu oynayır. Bundan əlavə, klinik təcrübədə artıq istifadə olunan preparatların təsir mexanizmi dəqiqləşdirilir: Mamoru Kamoshita və həmmüəlliflərinin [4] işində heyvan (siçan) modelində lütein, endogen antioksidant fermentlərin induksiya sayəsində, sıx hüceyrə əlaqələrinin bərpasını stimullaşdırırdı, iltihab və lokal reaktiv oksidativ stressi yatırırdı. Lakin, yeni, daha effektiv və təhlükəsiz preparatların işlənilməsinə baxmayaraq, həmçinin angiogeneza inhibitorlarının (Aİ) bəzi çatışmazlıqları – baha qiymətli olması, hər ay yeridilməsinə ehtiyac, yan effektlər riski, müalicə nəticəsinin dəyişkənliyi problem olaraq qalır. Buna baxmayaraq VEGF inhibitorlarının “erası” hələ də bitməyib. Aparılan tədqiqatların təhlili davam edir, belə ki, bevasizumab, aflibersept və Ranibizumab daha çox araşdırılmış qalır [5]. Ekssudativ YBMD, DMÖ-in müalicəsində Ranibizumab özünü müsbət cəhətdən göstərmişdir. NVQ zamanı Ranibizumabın tətbiqi üzrə ümidverici məlumatlar mövcuddur. Azərbaycan Respublikası ərazisində hazırkı preparatın tətbiqi haqqında məlumatlar isə məhduddur.

**İşin məqsədi** – Azərbaycan Respublikasının regional və milli xüsusiyyətləri nəzərə alınmaqla, DMÖ, eYBMD və NVQ zamanı antiangiogen terapiyanın effektivliyinin öyrənilməsi və onun gözün topo-morfoloji və funksional parametrlərinə təsirinin qiymətləndirilməsidir.

### Material və metodlar

Tədqiqatlar 156 göz (156 pasiyent) üzərində aparılmışdır. Onlardan 44,2% kişi, 55,8% qadın olmuşdur. Orta yaş həddi 62,5±9,3 təşkil etmişdir. Pasientlər cins və yaş üzrə müqayisə edilə biləcək üç qrupa bölünmüşdür: I qrup – DMÖ diaqnozu təyin edilmiş pasiyentlər (76 göz); II qrup – eYBMD ilə pasiyentlər (48 göz); III qrup – NVQ ilə pasiyentlər (32 göz). Hər qrup 2 yarımqrupa bölünmüşdür - əsas və kontrol. Əsas yarımqrupda pasiyentlərə Ranibizumab preparatı (Lüsentis) intravitreal yeridilmişdir, kontrol yarımqrupda isə preparat yeridilməmişdir.

Tədqiqata optik koherent tomoqrafiya (OKT) göstəricilərinə əsasən I və II qruplar üçün makulyar nahiyənin qalınlığı 300 mkm və daha artıq olan pasiyentlər və III qrup üçün 1-2 mərhələ NVQ ilə pasiyentlər daxil edilmişdir.

Bütün pasiyentlərə anamnezin və şikayətlərin toplanması, ənənəvi oftalmoloji, həmçinin xüsusi müayinə metodları: I və II qruplarda OKT (Spectral Cirrus HD OCT, Carl Zeiss Meditec, ABŞ), flüoressein angiografiya (FAQ) (FF 450 plus, Zeiss, Almaniya), mikroperimetriya (MAIA, Center View Spa, İtaliya), III qrupda – qonioskopiya, perimetriya Humphrey Field Analyzer 745i), Heydelberq retinal tomoqrafiyası (HRT II, Almaniya) aparılmışdır.

İmmunoloji dəyişikliklərin qiymətləndirilməsi üçün I və II qrup pasiyentlərin qanında (Cromatest, LINEAR CHEMICALS SL, SPAIN dəsti vasitəsilə Mançini üzrə radial immunodiffuziya metodu ilə) IgA və IgG, C3 və C4 səviyyəsi ölçülmüşdür (referans qiymətlər: C3 üçün – 91-156 mq/dl; C4 üçün – 20-80 mq/dl; IgA üçün – 90-450 mq/dl; IgG üçün – 800-1800 mq/dl və IgM üçün – 60-280 mq/dl). Həmçinin immunoferment analiz metodu ilə (Stat Fax-2100, AWARENESS TECHNOLOGY NG, ABŞ) eritropoetin (EPO) proangiogen amilin səviyyəsi ölçülüb (ELISA, Almaniya dəsti vasitəsilə; referans qiymətlər 3,22-31,9 mE/ml). Lazer koaqulyasiya (LK) iki qat tezlikli, 532 nm dalğa uzunluqlu fasiləsiz Nd:YAG lazer cihazında (PurPoint, Alcon, USA) aparılıb.

Pasiyentlərə dispanser müşahidənin müddəti hər ay aparılan müayinələrlə 12 ay təşkil edib. I qrupun əsas yarımqrupda bir ay fasilə ilə 3 dəfə intravitreal Ranibizumab inyeksiyası yeridilib, daha sonra tələb olunduqca,

Ranibizumabın 3-cü inyeksiyasından sonra 21 gün ərzində lazer koagulyasiya aparılıb. Kontrol yarımqrupda 1 seans, daha sonra tələb olunduqca LK aparılıb. II qrupun əsas yarımqrupda bir ay fasilə ilə 3 dəfə intravitreal Ranibizumab inyeksiyası yeridilib, daha sonra tələb olunduqca, kontrol yarımqrupda Okuvayt Lütein (1 tablet gündə 2 dəfə, 6 ay) və Trental (100 mq gündə 3 dəfə, 3 ay müddətinə, 12 ay ərzində 2 kurs). III qrupun əsas yarımqrupda 1 inyeksiya Ranibizumab və tələb üzrə LK tətbiq edilib, kontrol yarımqrupda – 1 seans LK, daha sonra isə tələb üzrə LK tətbiq olunub. I və II qruplarda Ranibizumab müalicəsinin təkrar edilməsi məsələsinin məqsədə uyğunluğu maksimal korreksiya olunmuş görmə itiliyinin (MKOGİ) 0,3-ə enməsi hallarında hər pasiyent üçün fərdi olaraq həll edilmişdir. Ayda bir dəfə üç ardıcıl müayinə keçirilməsi ilə sabit MKOGİ nail olunanadək müalicə davam etmişdir. I və III qruplarda LK-nın təkrar aparılması məsələsinin məqsədə uyğunluğu, həmçinin fərdi olaraq həll edilmişdir. Tədqiqat nəticələrin statistik emalı üçün Statistica 7.0 tətbiqi kompüter proqramı istifadə olunub (StatSoft, Inc., ABŞ).

#### Nəticələr və onların müzakirəsi

Müalicənin başlamasından 12 ay sonra MKOGİ-nin dinamikada nəticələri 1 saylı cədvəldə təqdim olunub.

Cədvəl 1.

#### Görmə itiliyinin dinamikası

	Müalicədən əvvəl		12 ay	
	Əsas qrup	Kontrol qrupu	Əsas qrup	Kontrol qrupu
I qrup (DMÖ)	0,29±0,06	0,32±0,07	0,40±0,04*	0,33±0,06**, ‡
II qrup (eYBMD)	0,39±0,15	0,40±0,18	0,50±0,11*	0,36±0,16**, ‡
III qrup (NVQ)	0,14±0,05	0,15±0,07	0,21±0,05 **	0,15±0,06 **

Qeyd: \*-p<0,05, \*\*p>0,05 müalicədən əvvəlki qiymət ilə müqayisədə; ‡ - p<0,05 analoji müuraciətlər üçün əsas yarımqrup ilə müqayisədə

Əsas yarımqruplarda MKOGİ-nin daha yüksək olması diqqəti cəlb edir. DMÖ zamanı alınan nəticələr daha erkən aparılmış (RESOLVE, RESTORE [6,7]) və eləcə də eYBMD zamanı (MARINA, ANCHOR [8,9]) tədqiqatları ilə uyğun gəlir. Baxmayaraq ki, NVQ zamanı Ranibizumab üçün göstəriş rəsmən qeydə alınmayıb, antiangiogen preparatların istifadəsi ilə bir sıra tədqiqatların müsbət nəticələri hazırki işdə Ranibizumabın istifadəsinə imkan yaratmışdır. I - III qruplarda reqressiya analizi göstərdi ki, Ranibizumab ilə müalicə alan pasiyentlərdə Ranibizumab inyeksiyası almayan pasiyentlərlə müqayisədə MKOGİ daha yüksəkdir (12-ci ayda I, II və III qruplarda müvafiq olaraq R $\Theta$ =0,16 (rigidlik əmsali) (p=0,037), R $\Theta$ =0,42 (p=0,001) və R $\Theta$ =0,19 (p=0,062)).

Müşahidə dövrü ərzində DMÖ və eYBMD ilə pasiyentlərdə GDT statistik etibarlı dəyişilməmişdir. NVQ ilə III qrup pasiyentlərin əsas yarımqrupunda 1-ci aydan başlayaraq, kontrol yarımqrupda isə – 2-ci aydan başlayaraq 12 aya kimi GDT-in statistik etibarlı enməsi aşkar edilmişdir (cədvəl 2).

Cədvəl 2.

#### I - III qruplarda gözdaxili təzyiqin dinamikası, mm.c.st.

	Müalicədən əvvəl		12 ay	
	Əsas yarımqrup	Kontrol yarımqrup	Əsas yarımqrup	Kontrol yarımqrup
I qrup (DMÖ)	18,1±0,1	18,2±0,2	18,1±0,2**	18,3±0,2**
II qrup (eYBMD)	18,4±0,2	18,2±0,4	18,2±0,5**	18,1±0,4**
III qrup (NVQ)	32,5±13,8	31,9±13,2	19,1±12,3 *	26,2±13,1*, ‡

Qeyd: \*-p<0,05, \*\*p>0,05 müalicədən əvvəlki qiymət ilə müqayisədə; ‡ - p<0,05 analoji müuraciətlər üçün əsas yarımqrup ilə müqayisədə

DMÖ və eYBMD zamanı antiangiogen terapiyanın müsbət təsir göstərməsi mikroperimetriya məlumatları ilə təsdiq olunur (cədvəl 3).

Cədvəl 3

#### I və II qruplarda işıq həssashlığı, dB

	Müalicədən əvvəl		12 ay	
	Əsas yarımqrup	Kontrol yarımqrup	Əsas yarımqrup	Kontrol yarımqrup
I qrup (DMÖ)	17,3±1,4	18,1±1,8	22,5±1,5*	20,0±2,0**, ‡
II qrup (eYBMD)	10,7±3,5	11,2±2,7	12,3±2,8**	10,6±3,1**

Qeyd: \*-p<0,05, \*\*p>0,05 müalicədən əvvəlki qiymət ilə müqayisədə; ‡ - p<0,05 analoji müuraciətlər üçün əsas yarımqrup ilə müqayisədə

DMÖ zamanı LK monoterapiyası ilə müqayisədə LK ilə kombinə Ranibizumab müalicəsinin üstünlükləri mövcuddur, bu da lazerkoagulyatların endirilməsindən sonra neyrosensor torlu qişanın zədələnməsi nəticəsində mikroskatomaların formalaşması ilə izah olunur.

MD (mean deviation) orta kənaraxıma qiyməti və PSD (pattern standart deviation) standart kənaraxıma ilkin qiymətlərinin uyğunlaşdırılması zamanı, 12-ci ayda MD əsas yarımqrupda 2,08 dəfə artmışdır, PSD – 1,84 dəfə enmişdir, bu vaxt kontrol yarımqrupda həmin göstəricilərin statistik əhəmiyyətli dinamikası aşkar edilməmişdir (cədvəl 4).

Cədvəl 4.

**III qrupda MD və PSD perimetriya göstəricilərinin dinamikası, dB**

	Əsas yarımqrup		Kontrol yarımqrup	
	Müalicəyə qədər	12 ay	Müalicəyə qədər	12 ay
MD	-12,7±4,5	-6,1±3,8*	-13,2±4,7	-12,6±5,1**,‡
PSD	8,3±2,3	4,5±2,1*	8,7±2,5	8,0±2,3**,‡

Qeyd: \*-p<0,05, \*\*p>0,05 müalicədən əvvəlki qiymət ilə müqayisədə; ‡ - p<0,05 analogi müraciətlər üçün əsas yarımqrup ilə müqayisədə

İlkin olaraq və 12-ci ayda GDT və MD arasında statistik etibarlı mənfi zəif korrelyasiya əlaqəsi müəyyən olunub: müvafiq olaraq r = -0,52, p<0,05 və r = -0,58, p<0,05, eləcə də başlanğıcda və 12-ci ayda GDT və PSD arasında statistik etibarlı müsbət zəif korrelyasiya əlaqəsi müəyyən olunub: müvafiq olaraq r = -0,34, p<0,05 və r = -0,39, p<0,05.

I qrupda pasiyentlərin oftalmoskopik müayinəsi zaman müsbət dinamika müşahidə olunub – DMÖ-in qismən və ya tam rezorbsiyası, bərk eksudatların qismən sorulması, mikroanevrizma və hemorragiya ölçülərinin və sayının azalması. II qrupda eYBMD ilə əsas yarımqrupun pasiyentlərində həmçinin müsbət dinamika müşahidə olunub – subretinal və intraretinal mayenin, ödemin tam və ya qismən rezorbsiyası. Kontrol yarımqrupunda, əksinə, mənfi dinamika qeyd olunub – eksudasiya ölçülərinin dinamikasının olmaması və ya ocaqların sayının artması, yeni hemorragiyaların əmələ gəlməsi müşahidə edilib.

III qrupda biomikroskopiya zamanı ilkin olaraq bütün səthə yayılan müxtəlif dərəcədə ifadə edilmiş (tək-tək damarlardan tutmuş sıx şəbəkələrə) qüzehli qişanın rubeozu aşkar olunub. Bəzi hallarda ön kamera bucağında (ÖKB) açıq profil zamanı yeni yaranan damarlar müəyyən olunub. Ranibizumab ilə müalicədən sonra qüzehli qişada yeni yaranan damarların sayının xeyli azalması müşahidə olunmuşdur. Nazik divarlı damarlar tamamilə “yox olub”, boşalmışdır. Daha iri damarlar nazikləşib, bəzi hallarda isə onların gedişi kəsilmişdir. ÖKB-da nazik divarlı damarların tamamilə boşalması müşahidə olunmuşdur. Müalicədən əvvəl NVQ-nın 1-ci mərhələsi əsas yarımqrupda 3 gözdə (20,0%), müalicədən sonra – 9 gözdə olub (60,0%, p>0,05), bu zaman kontrol yarımqrupda həmin göstərici 5-dən (29,4%) 9-ə qədər (52,9%, p>0,05) artmışdır. Reqressiya təhlili göstərmişdir ki, NVQ 2-ci mərhələsi ilə pasiyentlərdə MD aşağı, PSD isə yuxarı olmuşdur (12-ci ayda müvafiq olaraq R $\theta$  = -0,48, p<0,05 və R $\theta$  = 0,43, p<0,05).

Makulyar nahiyə qalınlığının (MNQ) və subretinal neovaskulyar membran (SNM) ölçülərinin dinamikası 5 və 6 saylı cədvəllərdə təsvir edilib.

Cədvəl 5.

**DMÖ ilə I qrupda və eYBMD ilə II qrupda MNQ-nın dinamikası, mkm**

	Müalicəyə qədər		12 ay	
	Əsas yarımqrup	Kontrol yarımqrup	Əsas yarımqrup	Kontrol yarımqrup
I qrup (DMÖ)	430,6±45,9	419,5±39,6	295,8±56,7 *	368,3±56,7*,‡
II qrup (eYBMD)	357,2 ±25,7	342,5 ±21,6	254,3±21,3 *	376,2±34,1**,‡

Qeyd: \*-p<0,05, \*\*p>0,05 müalicədən əvvəlki qiymət ilə müqayisədə; ‡ - p<0,05 analogi müraciətlər üçün əsas yarımqrup ilə müqayisədə

Cədvəl 6.

**Ekssudativ YBMD ilə II qrup pasiyentlərdə SNM ölçülərinin dinamikası, mkm**

Göstəricilər	Müalicəyə qədər		12 ay	
	Əsas yarımqrup	Kontrol yarımqrup	Əsas yarımqrup	Kontrol yarımqrup
SNM-nin əhatə etdiyi sahənin ölçüsü	1593,3±121,4	1540,6±123,7	1105,5±101,6*	1630,2±134,2**,‡
SNM-nin hündürlüyü	349,5±40,6	320,7±37,5	249,7±39,4*	350,8±51,4**,‡

Qeyd: \*-p<0,05, \*\*p>0,05 müalicədən əvvəlki qiymət ilə müqayisədə; ‡ - p<0,05 analogi müraciətlər üçün əsas yarımqrup ilə müqayisədə

MKOGİ və makula qalınlığı arasında korrelyasiya analizi I və II qruplarda ilkin olaraq və 12-ci ayda statistik etibarlı mənfi ifadə edilmiş korrelyasiya əlaqəsini aşkar etmişdir: I qrupda müvafiq olaraq  $r = -0,43$ ,  $p < 0,001$  və  $r = -0,48$ ,  $p < 0,001$ ; II qrupda müvafiq olaraq  $r = -0,56$ ,  $p < 0,001$  və  $r = -0,52$ ,  $p < 0,001$ . MKOGİ və makula qalınlığı arasında korrelyasiya analizi II qrupda ilkin olaraq və 12-ci ayda statistik etibarlı mənfi zəif korrelyasiya əlaqəsini aşkar etmişdir: müvafiq olaraq  $r = -0,72$ ,  $p < 0,05$  və  $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ; MKOGİ və SNM-in əhatə etdiyi sahənin ölçüsü arasında korrelyasiya analizi II qrupda ilkin olaraq və 12-ci ayda statistik etibarlı mənfi zəif korrelyasiya əlaqəsini aşkar etmişdir: müvafiq olaraq  $r = -0,65$ ,  $p < 0,05$  və  $r = -0,57$ ,  $p < 0,05$ . Ödem növü və MKOGİ arasında reqressiya analizi I qrupda göstərmişdir ki, diffuz ödem ilə pasiyentlərdə fokal ödem ilə müqayisədə MKOGİ daha aşağıdır (ilkin olaraq  $R\Theta = 0,45$ ,  $p < 0,001$  və 12-ci ayda  $R\Theta = 0,39$ ,  $p < 0,001$ ).

FAQ göstəriciləri əsasında DMÖ zamanı Ranibizumabın müsbət təsiri ödem tam reqresi olan gözlərin daha çox faiz və diffuz ödem sorulduğu gözlərin faizinin enməsi, həmçinin sızmanın tam sorulması ilə təsdiq edilmişdir; eYBMD zamanı – membran aktivliyinin tam inhibizə edilməsi 95,7% halda müşahidə edilmişdir. Kontrol yarımqrupunda, əksinə, göstəricilərin pisləşməsi müşahidə olunub: arterial və venoz fazaların pozulması, sızma, hiperflüoressensiya ocaqları və torlu qişanın pigment epitelinin qüsurları ilə gözlərin payı artıb, SNM ölçüsü də böyüyüb.

DMÖ ilə I qrupda reqressiya analizi zamanı müəyyən olunmuşdur ki, pasiyentlərdə MKOGİ daha aşağı olmuşdur: boya maddəsinin sızması mövcudluğu ( $R\Theta = -0,09$ ,  $p = 0,053$ ), hiperflüoressensiya ocaqları ( $R\Theta = -0,06$ ,  $p < 0,05$ ), işemiya zonaları ( $R\Theta = -0,09$ ,  $p < 0,05$ ) və mikroanevrizmalar ( $R\Theta = -0,07$ ,  $p = 0,052$ ). Ekssudativ YBMD ilə II qrupda reqressiya analizi göstərmişdir ki, pasiyentlərdə MKOGİ daha aşağı olmuşdur: boya maddəsinin sızması mövcudluğu ( $R\Theta = -0,12$ ,  $p < 0,05$ ), hiperflüoressensiya ocaqları ( $R\Theta = -0,09$ ,  $p = 0,058$ ), torlu qişanın pigment epitelinin qüsurları ( $R\Theta = -0,06$ ,  $p = 0,052$ ).

DMÖ ilə I qrupun əsas yarımqrupda Ranibizumab inyeksiyalarının ümumi sayı 273, PLK – 68, orta hesabla inyeksiyaların sayı  $7,1 \pm 2,9$ , PLK –  $1,8 \pm 0,9$  təşkil etmişdir. Kontrol yarımqrupda PLK seanslarının sayı statistik qeyri etibarlı yuxarı olmuşdur – 80, orta sayı –  $2,2 \pm 0,8$  təşkil etmişdir. Yarımqruplar arasında PLK seansların sayına görə statistik etibarlı fərq müəyyən edilməmişdir.

Ekssudativ YBMD ilə II qrupun əsas yarımqrupunda inyeksiyaların ümumi sayı 170, orta hesabla –  $7,4 \pm 3,2$  təşkil etmişdir.

II qrupun əsas yarımqrupunda LK seanslarının ümumi sayı 23, orta hesabla –  $1,5 \pm 0,7$ , nəzarət yarımqrupunda – müvafiq olaraq 31 və  $1,8 \pm 0,6$  təşkil etmişdir.

Əsas yarımqrupda 1 PLK seansı tələb edən göz daha çox, 2 və daha artıq seans tələb edən göz daha az olub. Belə ki, əsas yarımqrupda 2-dən artıq PLK seansı tələb edən cəmi 40,0 % göz olub, halbuki nəzarət yarımqrupunda – 52,9 % olub. DMÖ zamanı Ranibizumab inyeksiyalarının orta sayı digər tədqiqatların məlumatlarına uyğun gəlir (7-ə yaxın RESTORE; 10-a yaxın RESOLVE tədqiqatlarında). Ədəbiyyat məlumatlarına görə ekssudativ YBMD zamanı inyeksiyaların sayı 9,9 (PRONTO), 6 (PIER) təşkil edir. Hazırkı işdə PRONTO tədqiqatlarında olduğu kimi, effektiv, təhlükəsiz və iqtisadi cəhətdən daha optimal 3 PRN rejimi seçilmişdir.

#### ***Dözümlülük və təhlükəsizlik***

Cəmi 458 Ranibizumab inyeksiyası yerinə yetirilib. Preparatın yaxşı dözümlülüyü qeyd olunub. Endolftalmit, GDT-in yüksəlməsi, travmatik kataraktın inkişafı, ürək-damar və ya serebro-vaskulyar fəsadlar qeydə alınmayıb. 90 halda (19,7%) inyeksiyanın aparıldığı yerdə konyunktivanın mülayim hiperemiyası, 35 halda (7,6 %) – gözün qırılması və göz almasının hərəkəti zamanı ağrı hissi, konyunktivanın hiperemiyası, göz yaşının axması, selikli ifrazat ilə gözün nəzərəçarpan ekssudativ iltihab reaksiyası müəyyən olunub. Lakin bütün simptomlar 3-7 gün ərzində ftorxinolonlarla instillyasiya fonunda aradan qaldırılıb. Ranibizumabın yaxşı dözümlülüyü meta-analiz məlumatları ilə təsdiq edilib, ciddi yan effektlərin tezliyinə görə statistik etibarlı fərq aşkar edilməyib (15 tədqiqat, 2985 pasiyentdə 441 hadisə), arteriyaların tromboemboliyası (14 tədqiqat, 3034 pasiyentdə 129 hadisə) və ümumi ölüm halları (3562 pasiyentdə 63 hadisə) [10].

#### ***Yekun***

Beləliklə, hazırkı tədqiqat işində DMÖ və ekssudativ YBMD ilə pasiyentlərdə Ranibizumabın effektivliyi təsdiq edilmişdir, onun Azərbaycan Respublikası ərazisində NVQ ilə pasiyentlərdə işlənilən hazırlanmış sxemlər üzrə istifadəsi perspektivliliyi göstərilmişdir, həmçinin həmin xəstəliklərlə pasiyentlərdə eritropoetin səviyyəsinin və kompliment sistemi komponentlərinin tədqiqinin mühüm olduğu sübut olunmuşdur.

## ƏDƏBİYYAT:

1. Agarwal A., Parriott J., Demirel S. et al. Nonbiological pharmacotherapies for the treatment of diabetic macular edema //Expert. Opin. Pharmacother, 2015, v.16(17), p.2625-2635.
2. Prea S.M., Chan E.C., Dusting G.J. et al. Gene Therapy with Endogenous Inhibitors of Angiogenesis for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Beyond Anti-VEGF // Therapy J. Ophthalmol., 2015, p. 244-248.
3. Bo Tian, Maidana D.E., Dib B. et al. miR-17-3p Exacerbates Oxidative Damage in Human Retinal Pigment Epithelial Cells // Ocular Immunology and Inflammation, 2016, v.24(5), p. 1242-1254.
4. Kamoshita M., Toda E., Osada H. et al. Lutein acts via multiple antioxidant pathways in the photo-stressed retina //Sci Rep., 2016, v.6, p.30226.
5. Heier J.S., Bressler N.M., Avery R.L. et al. Comparison of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema: Extrapolation of Data to Clinical Practice //JAMA Ophthalmol., 2016, v.134(1), p.95-99.
6. Massin P., Bandello F., Garweg J.G. et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study // Diabetes Care, 2010, v.33(11), p.2399-2405.
7. Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U. et al. RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema// Ophthalmology, 2011, v.118(4), p.615-625.
8. Kaiser P.K., Blodi B.A., Shapiro H. et al. MARINA Study Group. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration //Ophthalmology, 2007, v.114(10), p.1868-1875.
9. Brown D.M., Michels M., Kaiser P.K. et al. ANCHOR Study Group: Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study// Ophthalmology, 2009, v.116, p.57-65.
10. Virgili G., Menchini F., Casazza G. et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy // Cochrane Database Syst Rev., 2015, v. 1, p.14-18.

Гаджиева Б.Х.

ВЛИЯНИЕ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ НА ТОПО-  
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГЛАЗА*Национальный Центр Офтальмологии имени акад.Зарифы Алиевой, г. Баку, Азербайджан*

**Ключевые слова:** *диабетический макулярный отек, влажная форма возрастной макулярной дегенерации, неоваскулярная глаукома, ранибизумаб*

## РЕЗЮМЕ

**Цель** – оценить эффективность антиангиогенной терапии и ее влияние на топо-морфологические и функциональные параметры глаза при данных заболеваниях с учетом региональных и национальных особенностей Азербайджанской Республики.

**Материал и методы**

Исследования были проведены на 156 глазах (156 пациентов, 44,2% мужчин, 55,8% женщин, средний возраст 62,5±9,3 лет). Пациенты были разделены на три сопоставимые по полу и возрасту группы: группа I – больные с установленным диагнозом ДМО (76 глаз); группа II – с установленным диагнозом ВМД (48 глаз); группа III – с установленным диагнозом НВГ (32 глаза). Каждая группа была разделена на 2 подгруппы - основную и контрольную (подгруппы достоверно не различались по указанным параметрам). В основной подгруппе больным вводился РБ (Луцентис), в контрольной подгруппе - препарат не вводился. В

исследование включались пациенты с ТМО от 300 мкм, по данным ОКТ, для групп I и II и с 1-2 стадиями НВГ для группы III. Всем пациентам было выполнено комплексное обследование, включающее сбор анамнеза и жалоб, стандартное офтальмологическое обследование, а также специальные методы исследования: в группах I и II - ОКТ (на аппарате SpectralCirrusHDOCT, CarlZeissMeditec, USA), ФАГ (на аппарате FF 450 plus, Zeiss, Germany), микропериметрии (на приборе MAIA, CenterViewSpa, Италия), в группе III- гониоскопия, периметрия (на аппарате HumphreyFieldAnalyzer 745i), гейдельбергская ретиальная томография (на аппарате Гейдельберг ретинотомограф HRTII, Германия).

#### Результаты

При сочетании антиангиогенной терапии и ЛК в сравнении с монотерапией ЛК у больных с ДМО на территории Азербайджанской Республики на 12 месяце удалось добиться достоверно более значимого повышения МКОЗ, уменьшения толщины макулярной области (по данным ОКТ) и снижения частоты ликеджа, очагов гиперфлюоресценции, микроаневризм и геморагий (по данным ФАГ).

При применении антиангиогенной терапии в сравнении с консервативной терапией у больных с влажной формой ВМД на 12 месяце удалось добиться достоверно более значимого повышения МКОЗ, уменьшения толщины макулярной области (по данным ОКТ), а также достоверно более частого полного подавления активности мембраны, снижения количества очагов гиперфлюоресценции и дефектов пигментного эпителия сетчатки (по данным ФАГ).

Результаты исследования ВГД, биомикроскопии и периметрии у больных с НВГ свидетельствуют о том, что на 12 месяце при сочетании ЛК с антиангиогенной терапией в сравнении с монотерапией ЛК удалось добиться достоверно более значимого снижения ВГД, повышения MD и снижения PSD. Разработана и внедрена в практику оптимальная по количеству инъекций РБ схема лечения ДМО и влажной формы ВМД (3 инъекции в дозе 0,5 мг (0,05 мл) с интервалом 1 месяц, затем PRN, в среднем, 7 инъекций за 12 месяцев), а также НВГ (1 инъекция в дозе 0,5 мг (0,05 мл) с последующим наблюдением).

#### Заключение

Таким образом, настоящее исследование подтвердило эффективность РБ у больных с ДМО и ВМД, показало перспективность его применения у больных с НВГ на территории Азербайджанской Республики по разработанным схемам лечения, а также показало важность исследования уровня эритропоэтина и компонентов системы комплемента у больных с данными заболеваниями.

Gadjieva B.Kh.

## INFLUENCE OF THE ANTIANGIOGENIC THERAPY ON THE TOPO-MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE EYEN

**Key words:** *diabetic macular edema, wet age-related macular degeneration, neovascular glaucoma, ranibizumab*

### SUMMARY

**Aim** – to value the efficiency of the antiangiogenic therapy (AT) and its influence on the topo-morphological and functional eye parameters in diabetic macular edema (DME), wet form of the age-related macular degeneration (wAMD) and neovascular glaucoma (NVG) taking into consideration the regional and national peculiarities of Azerbaijan Republic.

#### Material and methods

156 patients were examined (44,2% men, 55,8% women, men age 62,5±9,3 years). The patients were divided into 3 comparable by sex and age groups: group I – patients with established diagnosis of DME (76 eyes); group II – with wAMD (48 eyes); group III –with NVG (32 eyes). Each group was subdivided into 2 subgroups– themain and control. (The subgroups reliably didn't differ due to the pointed parameters) In the main subgroup the RB (Lucentis) was introduced to the patients, in the control subgroup – the preparation wasn't injected. The research included the patients with TMO from 300 mkm, according to the OCT data, for groups I, II with 1-2 stages of NVG for the group III. All patients were subjected to the complex examination including anamnesis and complaints,

standard ophthalmological examination and also the special methods of investigations: in groups I and II – OCT / on apparatus spectral Cirrus HD OCT, Carl Zeiss Meditec, USA, PHAG (on apparatus FF 450 plus, Zeiss, Germany), microperimetry (on device MAIA, Center View Spa, Italy), in group III – gonioscopy, perimetry (on apparatus Humphrey Field Analyzer 745i), Heidelberg retinal tomography (on apparatus Heidelberg retinotomograph HRT II, Germany). LC was performed with apparatus SL 1000 (Ellex Medical Pty Ltd, Australia).

### Results

Results of investigation of DME patients demonstrated that on the 12th month in association of AT and lasercoagulation (LC) as compared with LC monotherapy, we tried to get the reliably more important increase of maximal corrugated visual acuity (MCVA), decrease of the thickness of macular zone (OCT) hyperfluorescence foci.

The results of investigations of patients with wAMD witnesses that using AT as compared with conservative therapy, we achieved the reliably more important increase of MCVA, decrease of the thickness of macular (OCT) zone, the full suppression of the membrane activity, decrease of the hyperfluorescence foci number and defects of pigment epithelium of retina (according to the FAG data). The results of IOP, biomicroscopy and perimetry investigations in NVG patients witnesses that at 12 th month in association with LC with antiangiogenic therapy as compared with LC monotherapy, we have got the reliably more important decrease of IOP, increase of MD and lowering of PSD. The results of measure of eritropoetin of blood serum indicated the increase of its level in DME and wAMD. The role of activation of complement system in the pathogenesis of neovascular diseases confirms the increase of CZ level in wAMD, NVG and DME. The optimal scheme of DME, wAMD and NVG treatment due to the number of ranibizumab injections was elaborated and inculcated to the practice (3 injections by 0,5 mg (0,5 ml) with interval 1 month, then PRN 7 injections for 12 months in average) and also NVG (1 injection by 0,5 mg (0,05 ml) with the following examination).

### Conclusion

So, the present investigation confirmed the efficiency of RB in DME and wAMD patients, indicated the perspective of its use in patients with NVG at the Azerbaijan Republic according to the scheme of treatment, and also showed the importance of investigation of erythropoietin level and components of complement system in patients with the given diseases.

### Для корреспонденции:

*Кязимова Бановиша Хагани гызы, врач-офтальмолог отдела глазных осложнений сахарного диабета и витреоретинальной хирургии Национального Центра Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой*

*Адрес: AZ1000, г.Баку, ул. Джавадхана, 32/15.*

*Тел.: (99412) 569-91-36, (99412) 569-91-37*

*Email: administrator@eye.az; www.eye.az*