



УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ” – ШТИП
ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ

**Нова перспектива на биолошката терапија во третманот
на макуларна дегенерација поврзана со возраста**

-докторска дисертација-

Ментор:

Проф. д-р Невенка Величкова

Докторант:

д-р Арсим Хајдари

Број на индекс: 31188

Штип, Април, 2025

Комисија за оценка и одбрана

- Проф. д-р Страхил Газепов, претседател
- Проф. д-р Невенка Величкова, член и интерен ментор
- Проф. д-р Соња Цекич, член и екстерен ментор
- Проф. д-р Билјана Ивановска Ациевска, член
- Проф. д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска, член

За докторска дисертација: Нова перспектива на биолошката терапија во третманот на макуларна дегенерација поврзана со возраста

New perspective of biological therapy in treatment of age-related macular degeneration

Интерен ментор: Проф. д-р Невенка Величкова

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Екстерен ментор: Проф. д-р Соња Цекич

Катедра за офталмологија, Медицински факултет, Универзитет - Ниш

Датум на одбрана: април, 2025

Рецензирани и објавени трудови:

Hajdari, A., Velickova, N. Measured - real values of intraocular tension, 24 h after the application of Brolucizumab intravitreal injection in patients with w AMD. MEDIS – International journal of medical sciences and research, Vol. 3 No. 3 (2024), pp. 23-26
<https://eprints.ugd.edu.mk/34764/>

Hajdari, A., Velickova, N. New perspective of biological therapy in treatment of age-related macular degeneration. KNOWLEDGE International Journal, Vol. 65 No.6 (2024), pp. 447-451
<https://eprints.ugd.edu.mk/34853/>

Hajdari, Arsim and Velickova, Nevenka and Hajdari, Ardijana (2023) The Advantages of AntiVegf - Beovu Injections in the Treatment of Age-related Macular Degeneration - AMD. In: 12 th International Conference on Applied Medicine and Nursing IC-NUR 2023, Pristina, Kosovo.
<https://eprints.ugd.edu.mk/id/eprint/34048>

Содржина

1. Вовед.....	5
1.1 Анатомија на око	5
1.2 Васкуларни болести на мрежницата.....	10
1.2.1 Макуларна дегенерација поврзана со возраста	11
1.2.2 Патофизиологија на влажната AMD.....	13
1.2.3 Фактори на ризик за влажна форма на AMD.....	15
1.2.4 Симптоматологија на AMD.....	16
1.2.5 Патогенеза.....	17
1.2.6 Важноста на раната дијагностика.....	20
1.2.7 Лекување на макуларната дегенерација.....	22
1.2.7.1 Ангиогенеза, анти-VEGF терапија.....	22
1.2.7.1.1 <i>Brolucizumab</i> како анти VEGF агенс	26
1.3 Мотив на студијата.....	29
2. Цели на трудот:.....	30
2.1 Главни цели на истражувањето.....	30
2.2 Посебни цели на истражувањето.....	30
3. Материјал и методи.....	31
3.1 Дизајн на студијата.....	31
3.2 Протокол на работа.....	33
3.3 Статистички анализи	36
4. Резултати	37
4.1 Корелација на видната острина во тек на третманот и терапијата.....	38
4.2 Корелација помеѓу видната острина и возраста на пациентите во тек на терапијата и третманот.....	42
4.3 Корелација на видна острина кај пациенти од различен пол во тек на третманот и терапијата.....	54
4.4 Корелација на видната острина кај пушачи и непушачи во тек на третманот и терапијата.....	64

4.5 Корелација на дебелина на ретината во делот на макулата или CST- (<i>central subfield thickness</i>) во тек на третманот и терапијата.....	67
4.6 Корелација на вредностите на CST и видната остринa кај пациентите во тек на третманот и терапијата.....	70
4.7 Корелација на вредностите на CST кај пациенти од различен пол и возраст во тек на третманот и терапијата.....	72
4.8 Корелација на вредностите на CST кај пушачи и непушачи во тек на третманот и терапијата.....	75
4.9 Корелација на вредностите на CST кај пациенти со различен крвен притисок и холестеролемија во тек на третманот и терапијата.....	76
4.10 Корелација на вредностите на интраокуларен притисок со видната острина (<i>intraocular pressures IOP</i>) во тек на третманот и терапијата.....	79
4.11 Корелација на вредностите на IOP кај пациенти од различен пол и возраст во тек на третманот и терапијата.....	82
5. Дискусија.....	84
6. Заклучок.....	91
7. Користени кратенки.....	97
8. Користена литература (References).....	98

Нова перспектива на биолошката терапија во третманот на макуларна дегенерација поврзана со возраста

Краток извадок: Имајќи во предвид дека влажната макулараната дегенерација поврзана со возраста (*age-related macular degeneration* - AMD) е хронична болест и може да предизвика иреверзибилни промени во ретината и губење на видот, третманот и лекување на истата е од посебна важност. Целта на студијата е да се потврди ефикасноста на *Brolucizumab* како анти-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) агенс и терапија кај пациенти со влажна форма на AMD. Студијата има ретроспективно-проспективен карактер и во истата се вклучени 150 пациенти од обата пола. Истите се лекувани и третирани во Италијанската очна болница во Приштина, Р.Косово. Во студијата е имплементирана оптичка кохерентна томографија или OCT (*Optical Coherence Tomography*) која претставува неинвазивна метода која прави пресек на сите слоеви на ретината и дава приказ на вредностите на CST (*central subfield thickness*) параметарот кој е посебно важен за евалуација на делување на *Brolucizumab* како анти-VEGF агенс, пред и после третманот. Резултати: Споредено со видната острина пред терапијата, подобрување беше регистрирано кај 20(13.33%) пациенти по првата инјекција, 44(29.33%) пациенти по втората инјекција, половина од пациентите имаа подобрување на видната острина по третата инјекција, додека на крајот на третманот, по четвртата инјекција 99(66%) пациенти имаа подобрување на видната острина. Кај женските пациенти сигнификантно почесто од машките беше регистрирано подобрување на видната острина – 44(71.19%) vs 55(59.14%). *Post-hoc* анализата со *Bonferoni* корекција покажа значајно намалување на CST во сите временски точки, односно сигнификантна разлика меѓу секој пар временски точки од дадена инјекција. CST вредноста статистички значајно се намалила за 45.513µm по првата инјекција, дополнително се намалил за 32.94513µm по втората инјекција, 39.3875µm по третата инјекција, и за 25.733513µm по четвртата инјекција. По четири дози на анти-VEGF терапијата, вредноста на CST беше значајно намалена за 143.573 µm ($p<0.0001$). Заклучок: Лекувањето и примената на анти-VEGF агенси како *Brolucizumab* во лекувањето на влажната форма на AMD, резултира во повлекување на веќе настанатите промени во макулата и подобрување на видот.

Клучни зборови: влажна макулараната дегенерација поврзана со возраста, анти-VEGF агенси, *Brolucizumab*

New perspective of biological therapy in treatment of age-related macular degeneration

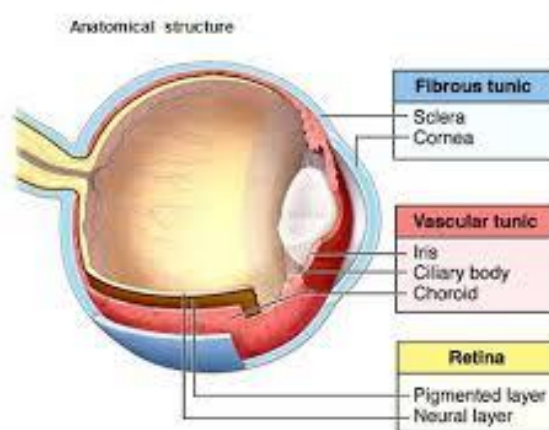
Abstract: Wet age-related macular degeneration (AMD) is a chronic disease, if it is not treated and treated in time, it can lead to irreversible changes and loss of vision of the patients. The aim of the study is to confirm the efficacy of *Brolucizumab* as an anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) agent and therapy in patients with wet AMD. The study has a retrospective-prospective character and includes 150 patients of both genders. All of them were treated at the Italian Eye Hospital in Pristina, Republic of Kosovo. Optical coherence tomography (OCT) is implemented in this study, which is a non-invasive method that makes a section of all layers of the retina and displays the values of the CST (*central subfield thickness*) parameter. Due to the possibility of comparing the action of *Brolucizumab* as an anti-VEGF agent before and after the treatment, the time of application is determined, which is one of the goals of this paper. Results: Compared to the visual acuity before therapy, an improvement was registered in 20(13.33%) patients after the first injection, 44(29.33%) patients after the second injection, half of the patients had an improvement in visual acuity after the third injection, while at the end of the treatment, after by the fourth injection 99(66%) patients had an improvement in visual acuity. Improvement in visual acuity was registered significantly more often in female patients than in males- 44(71.19%) vs 55(59.14%). *Post-hoc analysis* with *Bonferoni* correction showed a significant decrease in CST at all time points, significant difference was confirmed between each pair of time points. The CST value decreased statistically significantly by 45.513μm after the first injection, then further decreased by 32.94513μm after the second injection, 39.3875μm after the third injection, and 25.733513μm after the fourth injection. After four doses of anti-VEGF therapy, the CST value was significantly reduced by 143,573 μm ($p<0.0001$). Conclusion: Treatment and application of anti-VEGF agents such as *Brolucizumab* as therapy in the treatment of wet form of AMD can stop already occurring changes in the macula and improve the vision of patients.

Keywords: age-related macular degeneration (AMD), anti-VEGF agents, *Brolucizumab*

1. Вовед

1.1 Анатомија на око

Окото е парен орган кој е сместен во очното дно. Очното јаболко има сферична форма со дијаметар од 2,5 см и се состои од три слоеви: надворешен (*tunica fibrosa bulbi*), среден (*tunica vasculosa bulbi*) и внатрешен (*tunica interna bulbi*) (Слика 1).



Слика 1. Анатомски делови на окото

Figure 1. Anatomy of the human eye

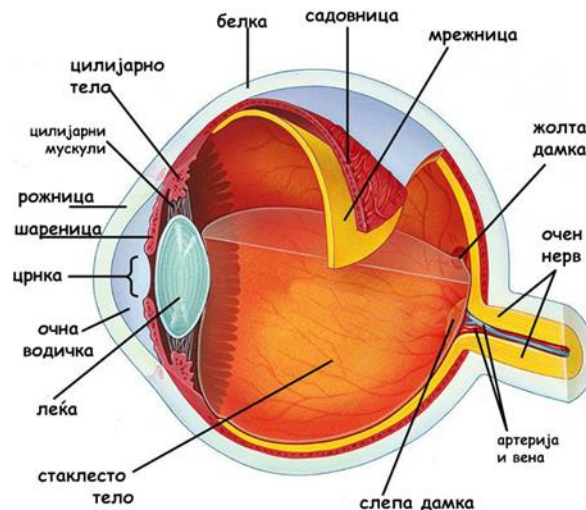
Надворешната обвивка (Слика 2) се состои од;

- непросирна белка (*sclera*) која опфаќа 4/5 од очното јаболко и за неа се прицврстени очните мускули додека во задниот дел се наоѓа шуплива плоча (*lamina cribrosa sclere*) низ која поминуваат влакната на очниот нерв (*n. opticus*) и централната вена на мрежницата (*v. centralis retine*) и
- просирна рожница (*cornea*) која зафаќа 1/5 од надворешната очна обвивка или слој.

Средната очна обвивка се состои од:

- хориоидеа (*choroidea*) кој е надворешен сегмент кој се наоѓа помеѓу мрежницата на окото и белката. Внатрешниот дел на крвни садови се нарекува *choricapilaris* и истиот го прехранува пигментниот слој од мрежницата, стапчињата и чепчињата и на границата со мрежницата ја формира Бруховата мембрана.
- стаклесто, цилијарно тело (*corpus ciliare*) и шареница (*iris*) содржат крвни садови и нервни влакна кои тргнуваат од внатрешноста на очното јаболко

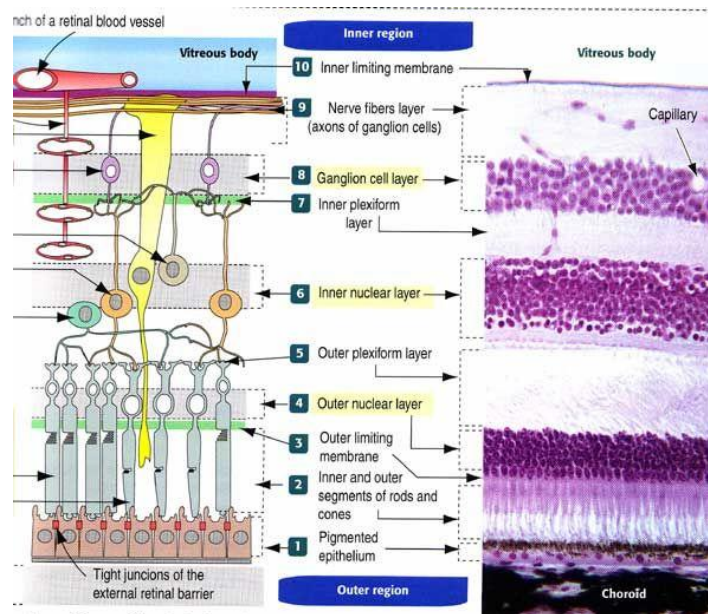
(Слика 2). Стаклестото тело излучува очна водичка која ја исполнува предната и задната страна. Цилијарниот мускул е сместен на надворешната страна на цилијарното тело, истиот ја намалува напнатоста на леќата, овозможувајќи и на леќата различен фокус за блиски или далечни предмети [1,2].



Слика 2. Обвивки и анатомски делови на окото

Figure 2. The layers and anatomical parts of the eye

Внатрешната очна обвивка или мрежницата има ектодермално потекло и истата има дебелина од 0,2мм. Претставува тенка мембрана која препокрива 2/3 од надворешниот дел на окото и истата го претставува најфункционалниот дел од окото. Се состои од слепа дамка која го препокрива надворешниот дел од шареницата и стаклестото тело и вииден дел кој се состои од десет хистолошки слоеви (Слика 3), почнувајќи од внатрешниот дел кон надворешниот дел од внатрешна гранична мембрана, слој на нервни влакна, слој на ганглиски клетки, внатрешен мрежест слој, внатрешен зрнест слој, надворешен мрежест слој, надворешен зрнест слој, надворешна гранична мембрана, слој на стапчиња и чепчиња и пигментен ретинален епител - (*retinal pigment epithelium-RPE*.)

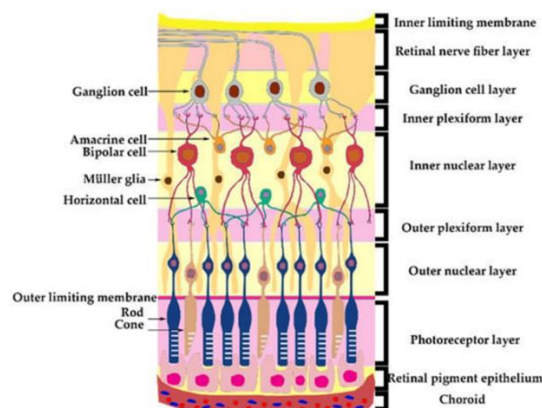


Слика 3. Хистолошки слоеви на мрежницата

Figure 3. Histological layers of retina

Внатрешните слоеви на мрежницата се подхрануваат со хранливи материи кои доаѓаат од *a.centralis retina* додека неуроепителијалниот слој на мрежницата се исхранува од хороидеата.

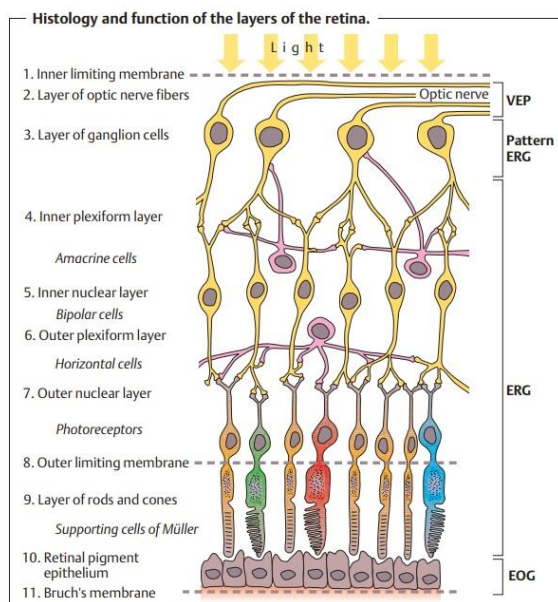
Двата дела од мрежницата се ограничени меѓусебно со линија или *ora serrata*. Фоторецепторите, стапчињата и чепчињата (Слика 4 и 5) ги претставуваат првите неврони на видните патишта. Ги има околу 120 милиони, сместени на периферијата и служат за периферно или ноќно гледање. Чепчињата се сместени во макулата, ги има околу 6,5 милиони и служат за централно или колорно гледање.



Слика 4. Хистолошки делови на мрежницата (фоторецептори, чепчиња и стапчиња)

Figure 4. Histological layers of retina (photorepetor layer)

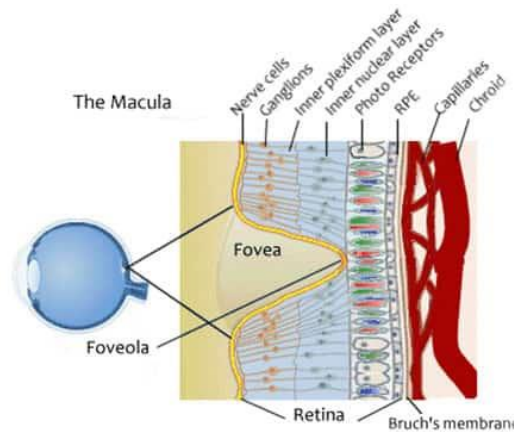
Биполарните клетки или внатрешниот зрнест слој ги претставуваат вторите неврони на видните патишта, додека слојот на ганглиски клетки ги претставуваат невроните на видните патишта. Внатрешните делови на мрежницата или неуросензорната мрежница се одвојуваат од пигментниот слој на мрежницата, освен во подрачјето на *n.opticus* и *ora serata* (Слика 5).



Слика 5. Хистолошки делови на мрежница (биполарни клетки)

Figure 5. Histological layers of retina (bipolar cells)

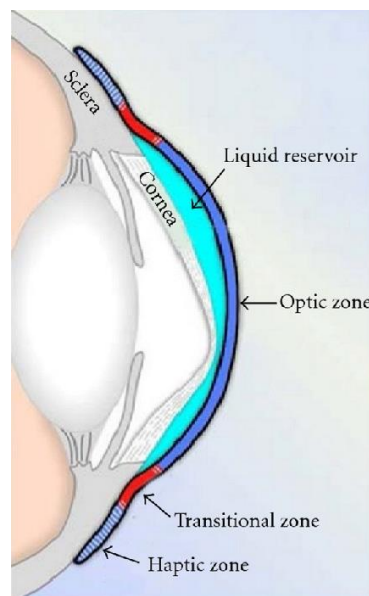
Во центарот на надворешниот пол се наоѓа средишна или централната дамка (*fovea centralis*) со големина од 1,5 мм (Слика 6). Таа одговара на клиничката макула или *macula lutea* или жолтата дамка, која го добива своето име по присуството на лутеинот како ксантофилен пигмент, кој е од огромна важност за самата макула бидејќи дејствува како антиоксиданс. Светлосните зраци кои влегуваат во окото паѓаат точно во неа. После неа следи фовеоларната аскуларна зона во дебелина од 0,5мм во која нема ганглиски клетки ниту внатрешен зрнест или нуклеарен слој. Во нејзиниот централен дел се наоѓа најјасното видно поле. Со помош на оптичката кохерентна томографија или OCT (*optical coherence tomography*) се потврдува дека просечната дебелина на овој слој е 0,18мм.



Слика 6. Средишна или централна дамка

Figure 6. *Fovea centralis*

Рожницата, очната водичка, леќата и стаклестото тело (Слика 7) се прозирни делови од окото низ кои поминуваат светлосните зраци и истите се прекршуваат пред да дојдат до фоторецепторите. Леќата е еластична биконвексна прозирна структура со дебелина од 4мм и дијаметар од 10мм во која нема крвни садови и нервни влакна. Очната водичка, која се наоѓа пред леќата, ја снабдува истата со хранливи материи по пат на дифузија. Позади леќата се наоѓа стаклестото тело, како прозирна, аваскуларна и желатинозна структура која зафаќа 3/4 од волументот и тежината на окото и кое има улога на амортизер на евентуалните удари во окото. Истото се состои од 99% вода, хијалуронска киселина и колаген.

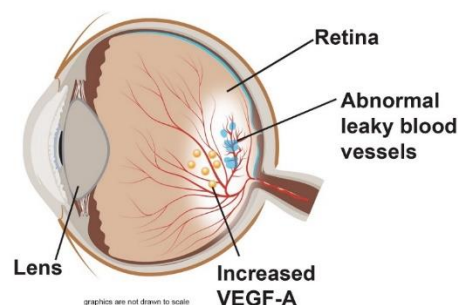


Слика 7. Рожница, очната водичка и леќа

Figure 7. Cornea, liquid reservoir and lens

1.2 Васкуларни болести на мрежницата

Васкуларните болести на мрежницата на окоото се едни од водечките причини за оштетување на окоото и една од причина за ослепување. Дијабетичната ретинопатија, дијабетичниот макуларен едем, макуларната дегенерација и оклузијата на централната вена во мрежницата се најчестите васкуларни болести на окоото [3]. Васкуларниот ендотелен фактор на раст (*Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF*) е потврден како важен причинител или фактор за предизвикување на макуларната дегенерација, дијабетичната ретинопатија и оклузијата на централната вена во мрежницата на окоото [4]. Нотираните патофизиолошки состојби се предизвикани од преголема продукција на VEGF. VEGF протеинот е откриен во 1980год. и е важен за растот и развојот на дополнителни крвни садови во мрежницата на окоото а како иницијален фактор за негова продукција и синтеза е хипоксија во самото ткиво. Доколку ткивото не се снабдува доволно со кислород, дополнително се синтетизира VEGF со што се стимулира продукцијата и создавањето на дополнителни крвни садови, со единствена цел да се надополни недостатокот на кислород. Создавањето на дополнителни крвни садови е позитивно или оди во прилог на самиот орган, додека во мрежницата ваквиот процес или механизам на одбрана или заштита од хипоксија, предизвикува зголемување на пропустливоста на крвните садови, создавање на нови крвни садови (Слика 8), испуштање на крвната плазма и пукање на истите како резултат на крварење. Токму ваквите патофизиолошки промени доведуваат до ретинална дегенерација [5].

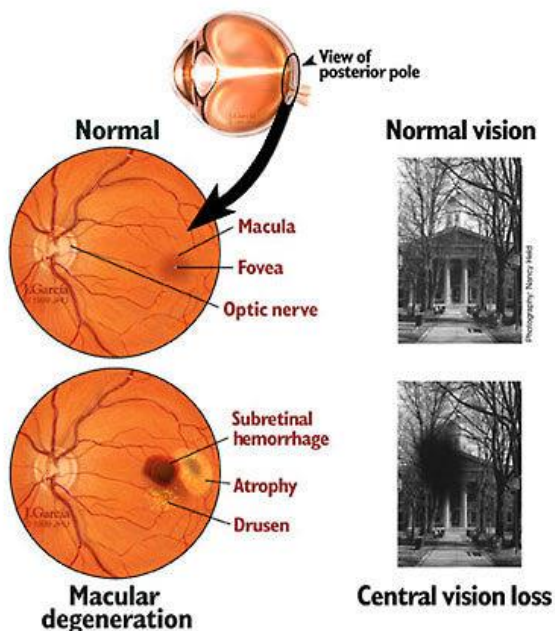


Слика 8. Создавање на нови или абнормални крвни садови во окоото

Figure 8. Development of new or abnormal blood vessels

1.2.1 Макуларна дегенерација поврзана со возраста

Макуларната дегенерација е прогресивна дегенерација која обично се јавува кај повозрасна популација или постари лица, што е една од најчестите причини за слепило кај постари лица во развиените земји. Истата може да ги зафати едното око (при што дијагностицирањето на истата е потешко) или двете очи (Слика 9).



Слика 9. Макуларна дегенерација, нормален вид и губење на видот

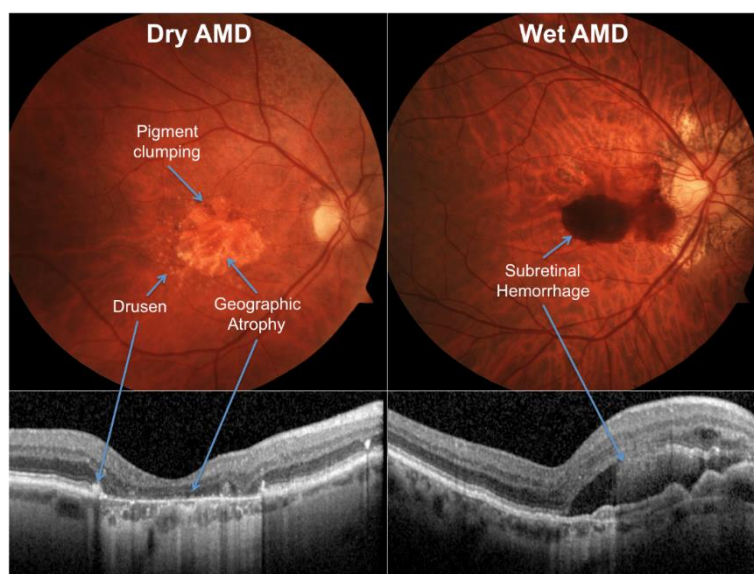
Figure 9. Macular degeneration, normal vision and central vision loss

Макуларната дегенерација поврзана со возраста (*age macular degeneration* - AMD) е водечка причина за губење на видот во развиените земји со стапки на преваленца кои се движат од 5-40%. Во 2020 година, околу 200 милиони луѓе се заболени од AMD, а проекциите се дека скоро 300 милиони до 2040 година, широм светот ќе бидат заболени од AMD. AMD е најчеста причина за неповратно губење на видот кај лицата постари од 65 години во голем број на земји. Оваа болест претставува приближно 9% од сите случаи на слепило [4,5]. Уште поважно, преваленцата на AMD значително се зголемува во последниве неколку години. Во Германија, бројот на лица со (најчесто асимптоматски) рана AMD се зголемува од 5,7 милиони во 2002 година, на околу 7 милиони во 2017 година – што укажува на зголемување од околу 23% за 15 години [5–7]. Додека, бројот на лица во подоцнежна фаза на макуларна дегенерација

(кога може да дојде и до трајно оштетување на видот) е од 360 000 до 490 000, или во пораст од околу 36%) [8]. Се проценува дека половина од сите случаи на слепило и висок степен на оштетување на видот се должат токму на доцниот стадиум на AMD [7-10]. Кај пациенти со подоцнежен стадиум на AMD, неоваскуларната AMD е 1,4 пати почеста од географската атрофија (последна фаза на сува напредната AMD) [10-12]. Зголемените бројки на преваленцата може да се должат не само на стареењето на населението, туку и на раната дијагностика. Во секој случај, силниот ефект на демографскиот тренд врз преваленцата на AMD може да се забележи во порастот на возраста на пациентите (прилагодена преваленца на болеста од 24% кај лицата на возраст од 65 до 74 [5] на повеќе од 44% кај лицата на возраст од 70 до 95 години) [7].

Постојат два типа на AMD, сува и влажна форма (Слика 10).

Сувиот облик на AMD, како хронична болест опфаќа 85% од случаите на AMD или од 15 пациенти со AMD, кај 14 се среќава сува форма. Истата поминува низ неколку фази. Додека, влажната форма на AMD, опфаќа 10-15%. Вообичаено пациентите прво развиваат сув облик на AMD, кој понатаму поминува во влажен облик. Во раните фази на сувата форма на AMD, во задниот дел од окото се натрупуваат жолти наслаги познати под името друзи (Слика 10) кои можат да варираат во број или количина.



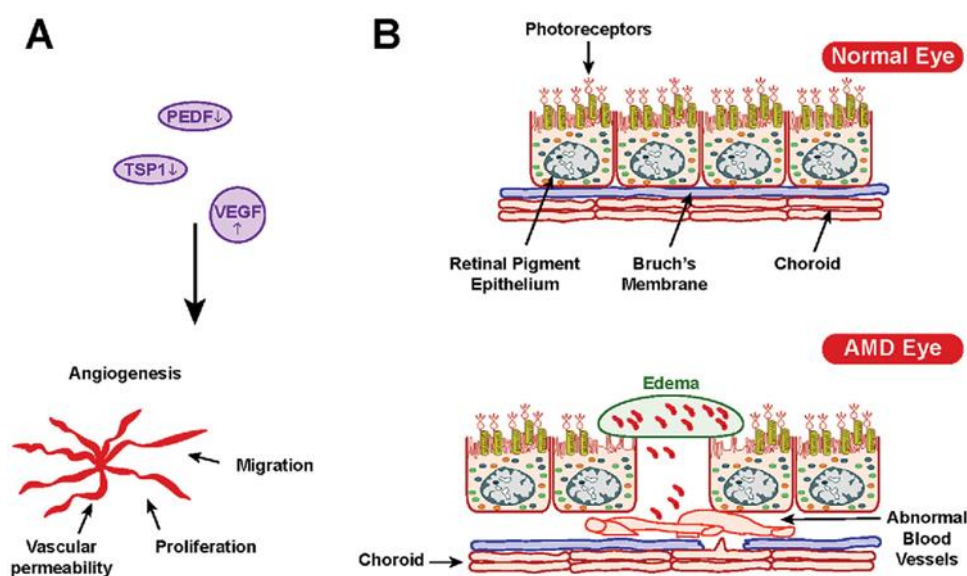
Слика 10. Сува и влажна форма на AMD и појава на друзи

Figure 10. Dry and wet AMD and formation of drusen

Со процесот на клеточно изумирање или апоптоза, слоевите на макулата стануваат се потенки. Во напредната фаза на сувата AMD, зголемувањето на бројот и количина на друзи, во тој дел од окото, доведува до изумирање или промени во самите клетки кои се осетливи на светлина, како и иницирање на дополнителни клеточни промени во околните ткива. Влажната форма на AMD или неоваскуларна макуларна дегенерација поврзана со возраста е повеќе прогресивна за разлика од сувата AMD и од тие причини доколку навреме не се дијагностицира и лекува може за кратко време да доведе до целосно губење на видот.

1.2.2. Патофизиологија на влажната форма на AMD

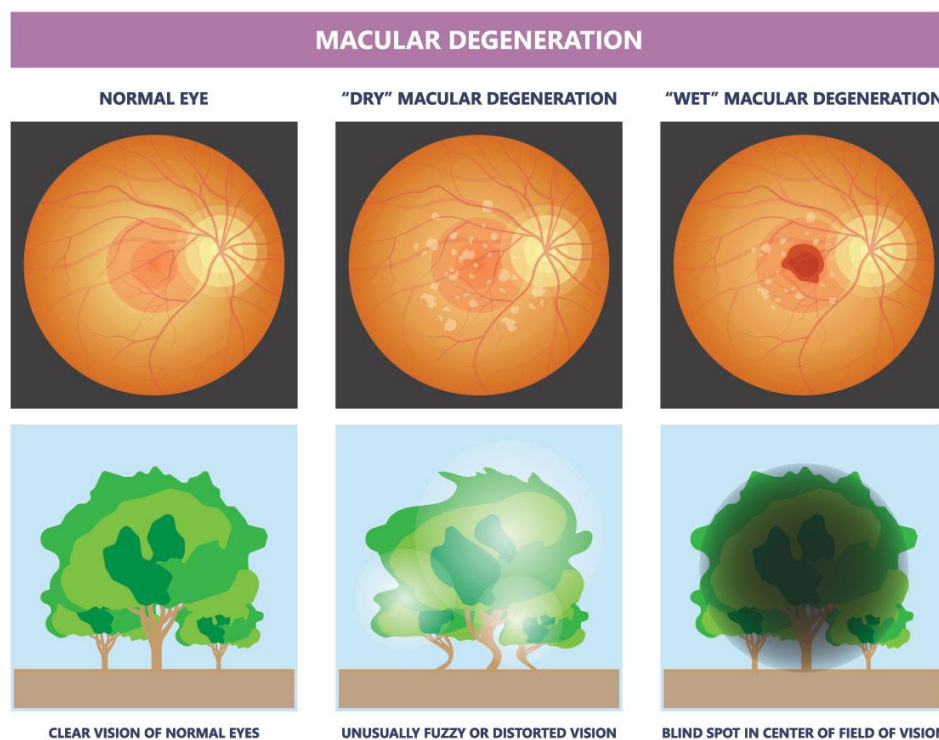
Најчеста и симптоматична промена кај влажната форма на AMD е ангиогенезата или абнормалниот раст и пролиферација на крвни садови под самата макула (Слика бр.11). Таквите новоформирани крвни садови ја пропуштаат ткивната течност и крв, со што иницираат создавање на џепови под самата макула.



Слика 11. Ангиогенезата и пролиферација на крвни садови

Figure 11. Angiogenesis and proliferation of blood vessels

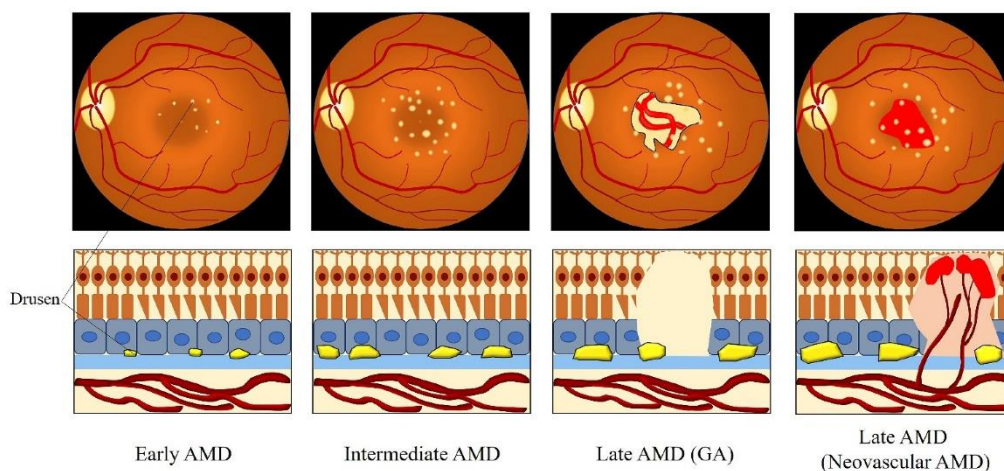
Токму таквите џепови ја искривуваат сликата на објектот што се гледа, што е причина за нејасна слика или искривена слика, брановидно гледање на праволинисни форми (Слика 12).



Слика 12. Нормален или јасен вид и губење на видот при сува и влажна макуларна дегенерација

Figure 12. Normal and clear vision vs loss or distorted vision in dry and wet macular degeneration

Патофизиологијата на влажната форма на AMD вклучува механизми на воспаление кои влијаат на мрежницата заедно со оксидативен стрес [9]. Сувата форма на AMD исто така може да напредува во влажна форма на AMD (неоваскуларна AMD) по прогресијата на нови крвни садови во мрежницата и субретиналниот простор. Последователно, овие садови предизвикуваат крварење, истекување и задржување на течности, нарушување на видот и губење на централниот вид по прогресијата (Слика 13). Карактеристично за оваа болест е што на крај од ваквиот патофизиолошки процес потполно се губи острината на централен вид, имајќи во предвид дека патофизиолошките промени се локализирани во делот на жолтата дамка или макулата што резултира со слепило. Обично се јавува кај 2% од популацијата на возраст од 65год. или кај 30% од популација на возраст од 80год. [9-14].



Слика 13. Прогресија на AMD (рана, средна и доцна AMD)

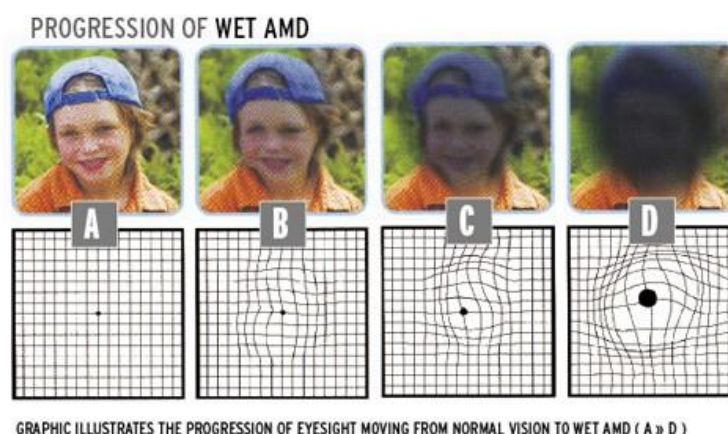
Figure 13. Progression of AMD (early, intermediate and late AMD)

1.2.3 Фактори на ризик за влажна форма на AMD

Сеуште со сигурност не може да се потврди факторот кој ги иницира патофизиолошките промени кај влажната форма на AMD. Но, како најчести ризици за оваа болест се генетскиот фактор, пушењето, изложувањето на сончева светлина и нискиот внес на антиоксиданси [8,9]. Исто така, доколку пациентот има влажна форма на AMD само на едното око, ризикот од негова појава на другото око е уште поголем. Литературниот преглед и резултатите од другите студии покажуваат дека ризикот на појава на влажна форма на AMD е поголем кај лицата со прекумерната тежина, неконтролиран висок крвен притисок (слаба циркулација на крв) и женската популација има поголем ризик од појава на влажна форма на AMD за разлика од машката популација [15-19]. Од тие причини, менувањето животните навики (престанок од пушење, регулирањето на крвен притисок и телесната тежина, носењето на очила со заштита од UV-зраци) можат да помогнат во спречување или прогресија на оваа болест. Кога станува збор за исхраната посебно е битно внесувањето на овошје и зеленчук богат со лутеин и зеаксантин како и антиоксиданси и омега 3 масни киселини.

1.2.4 Симптоматологија на влажната форма на AMD

Главен симптом и кај двете форми на макуларна дегенерација е заматен вид во централното подрачје од видното поле. Тоа значи дека макуларната дегенерација не влијае на периферниот вид, со тоа не можеме во почетокот да дефинираме потполно слепило. Но, токму тоа заматување во централното подрачје од видното поле, може да се прошири и да предизвика понатамошни компликации како што се: замаглен или искривен вид (брановиден изглед на праволиниски форми (Слика 14), променет изглед или промена на големината на предметот што се гледа, пригушена боја, темни дамки или празнини во видно поле, зголемена осетливост на силна светлина, проблем при читањето итн.



Слика 14. Нормално гледање и гледање при прогресија на влажната форма на AMD

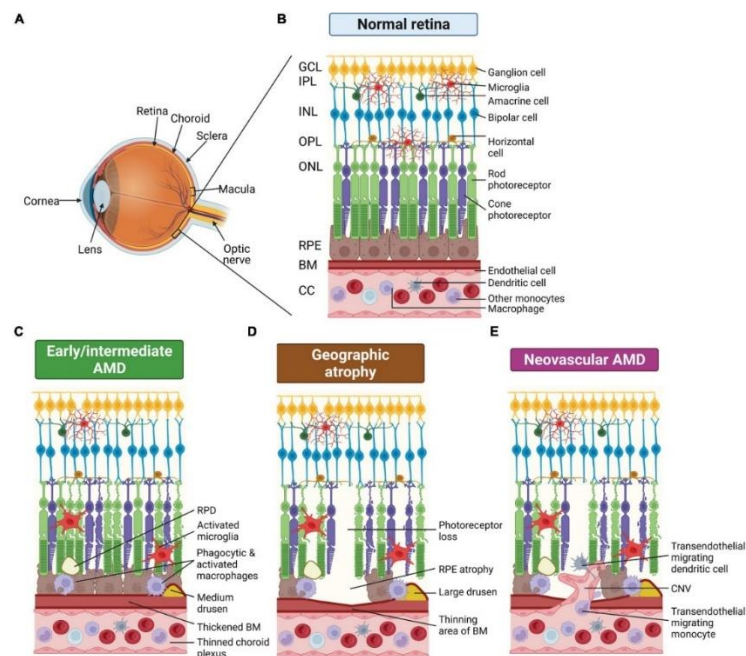
Figure 14. Normal vision and vision through progression of the wet AMD

Симптомите на влажната форма на макуларната дегенерација поврзана со возраста вклучуваат постепено опаѓање на острината на централниот вид, оштетување на контрастната осетливост и појава на колорен вид [2]. Многу често симптомите се дијагностицираат при рутински офталмолошки преглед. Симптомите кај пациентите со сув облик на макуларна дегенерација поврзана со возраста на двете очи или кај пациентите со неоваскуларен тип на влажна макуларна дегенерација на едното око, можат да бидат асимптоматски или со блага дисторзија на објектот што се гледа [2,11]. Во крајната фаза на болеста, пациентите со влажна форма

на макуларна дегенерација можат да се снајдат во просторот во кој живеат или работат, но, не можат да обавуваат прецизни работи.

1.2.5 Патогенеза на макуларната дегенерација

Во почетната фаза или стадиум на сувата форма на макуларна дегенерација, која е асимптоматска, во мрежницата се натрупуваат екстрацелуларни агрегати т.н друзи. Доцната фаза на сувата форма се нарекува географска атрофија, истатата се карактеризира со дегенерација на фоторецепторите и клетките RPE, хороидална неоваскуларизација, при што новите крвни садови поминуваат низ Бруховата мембрана во субретиалниот простор [8]. (Слика 15). Бидејќи новосоздадените крвни садови се многу тенки, многу често доаѓа до излевање на крвта и телесната течност што е една од причините за оштетување на макулата и губење на централниот вид.



Слика 15. Рана AMD, географска атрофија и неоваскуларна AMD

Figure 15. Early AMD, geographic atrophy and neovascular AMD

Главен фактор кој го иницира процесот на окуларна неоваскуларизација кај влажната форма на AMD е васкуларниот ендотелијален фактор на растење или VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) како битен сигнален протеин одговорен за васкуларната пермеабилност. Имајќи во предвид дека истиот се синтетизира и има

A Retinal VEGFR1 expression

Retinal vasculature with pericytes

Müller cell

Photoreceptor cell

Microglial cell

Retinal pigment epithelium

Bruch's membrane

Chorio-capillaris with pericytes

B VEGFR1 signaling pathway shown in an endothelial cell

VEGF-A VEGF-A/PlGF heterodimer PlGF

binding to VEGFR1

PLC γ Shp-2 PI3K MEK MAPK PKB Akt G13/12 R1C1 NF- κ B NF-AT eNOS

Endothelial cell survival Endothelial cell proliferation Macrophage migration Vascular permeability

Angiogenesis

C Consequences of excess VEGFR1 signaling in choroid and retina

Fluid leakage, accumulation and edema

Activated microglial cell

Activated macrophage, and release of inflammatory cytokines/mediators

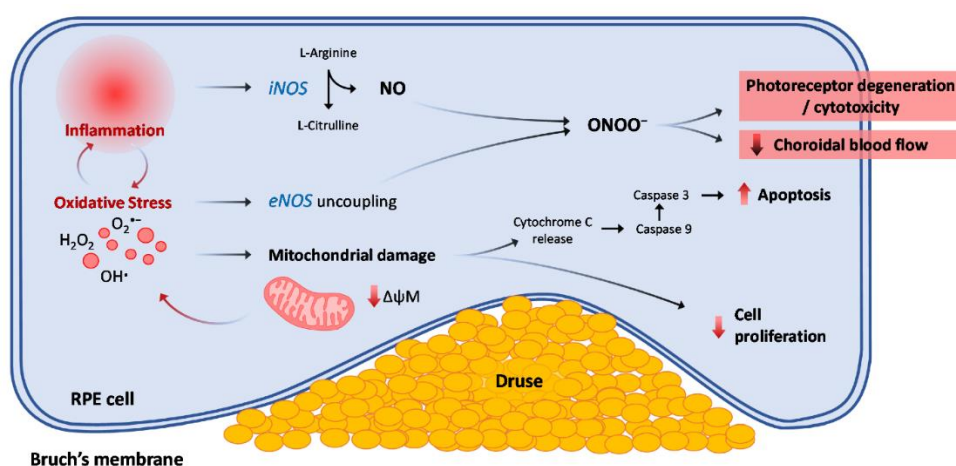
New vessels and breach of Bruch's membrane

Drusen deposit within Bruch's membrane

Pericyte stripping fluid leakage accumulation and edema

Figure 16. Activation of VEGFR1 receptors

на влажната форма на AMD се оксидативниот стрес, пушењето, UV-зраците, процесот на аптофагија, натрупување на протрузии или остатоци од процесот на апоптоза како и патофизиолошки промени на глија клетките во мрежницата [8-10]. Посебно со активација на глија клетките, доаѓа до зголемено ослободување на шест проинфламаторни фактори кои го интензивираат процесот на макуларна дегенерација поврзана со возраста. Автофагијата како процес е многу важен за клетките, имајќи во предвид дека со отстранувањето на остарените и нефункционални органели или клеточни агрегати се одржува хомеостазата во мрежницата. При стареењето, процесот на аптофагија во самите ткива е мал или целосно отсуствува што е една од причините за влажната форма на AMD. Посебно хипоксијата го интензивира процесот на ангиогенеза, со цел да се создадат дополнителни крвни садови кои ќе го надополнат недостатокот на кислород. Имајќи во предвид дека оксидативниот стрес е директно поврзан со процесот на стареење (антиоксидациската способност на клетките е намалена) како и со веќе набројаните дополнителни ризик фактори, токму овој процес т.е. натрупувањето на кислородни радикали (Слика 17) е директна причина за процесот на неоваскуларизација [21-24].

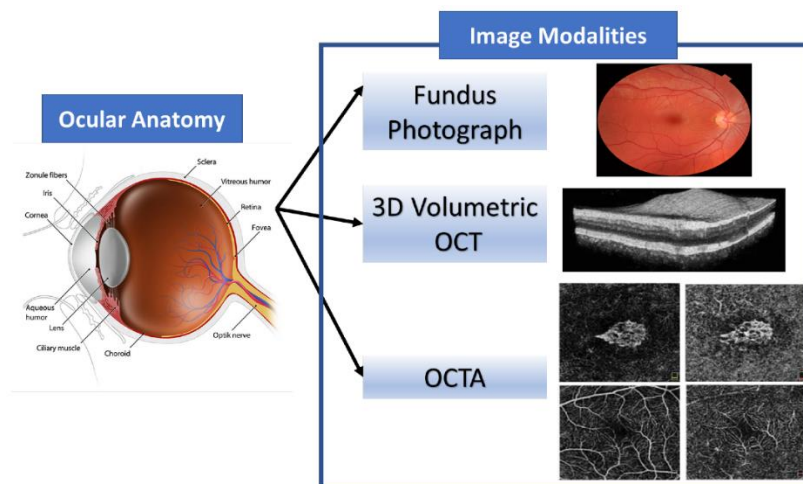


Слика 17. Оксидативен стрес, деградација на фоторецептори, клеточна пролиферација и неоваскуларизација

Figure 17. Oxidative stress, photoreceptor degeneration, cell proliferation and neovascularization

1.2.6 Важноста на раната дијагностика

Раното дијагностицирање на првите фази на влажната форма на макуларната дегенерација е од посебна важност за пациентите. Од тие причини, редовните прегледи кај офталмологот кој ќе направи детален дијагностички преглед на промените во мрежницата се посебно важни за понатамошниот третман и тек на болеста. Лекувањето на влажната форма на AMD мора да започне што поскоро, во спротивно последиците можат да резултираат со трајно губање на видот. Дијагностиката се состои од користење на офталмоскопија и биомикроскопија со контактни или неконтактни леќи, флуоресцинска ангиографија и оптичка кохерентна томографија (*Optical coherence tomography* - OCT) (Слика 18) која го прикажува оштетувањето на макулата во сите нејзини слоеви, детекција на интравитреални цистични промени и скрининг на субретиналната течност [11,13,15,20]. Флуоресцинска ангиографија како метода се користи за детекција на локацијата и типот на хороидалната неоваскуларизација и ефикасноста на терапијата.

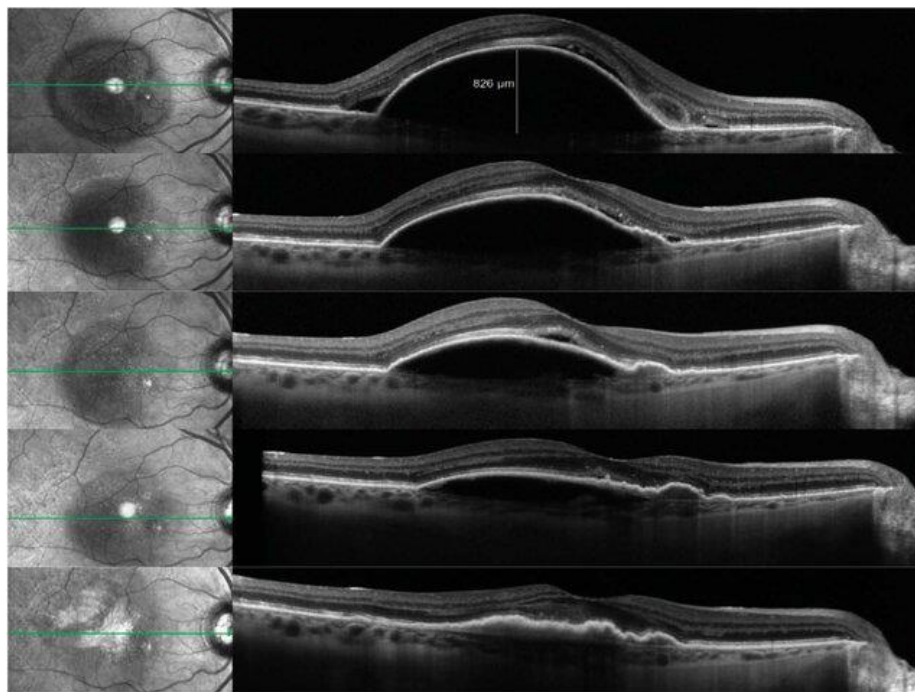


Слика 18. Оптичка кохерентна томографија (OCT)

Figure 18. Optical Coherence Tomography (OCT)

Офталмолошкиот преглед се состои од ширење на зеницата (преглед на ретината во митријаза), тест со Амслерова мрежица и OCT со кој се гледа напречниот пресек на мрежницата или ретината (Слика 18 и 19). Со самото ширење на зеницата и прегледот на макулата, може да се потврди крварење и зголемување на жолтата дамка. Имајќи во предвид дека влажната форма на AMD е тип на дегенерација на ретината во регија

на жолтата дамка и болеста е хронична и прогресивна, раната дијагностика и понатамошниот третман е од особено значење за пациентите. Најчесто користена метода за дијагностицирање на AMD е ОСТ бидејќи претставува неинвазивна метода која користи светлосни бранови и прави пресек на сите слоеви на ретината.



Слика 19. Дефинирање на дебелината и структурата на ретината со Оптичка кохерентна томографија (ОСТ)

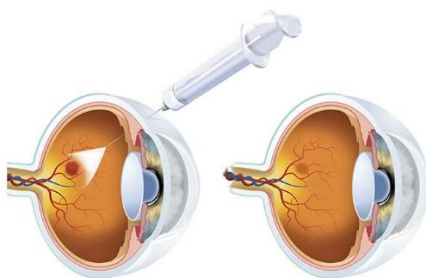
Figure 19. Observation of diameter and structure of retina with OCT

Истата му овозможува на офталмологот да ја мапира ретината и да ја дефинира нејзината дебелина и структура, прикажувајќи ги сите нејзини слоеви (Слика 19). Посебно се важни вредностите на CST (*central subfield thickness*) параметарот или дебелината на ретината во делот кај макулата што е впрочем и императив на нашата студија.

Од тие причини токму оваа најсовремена неинвазивна дијагностика дава приказ или снимка на структурата на задниот дел од окото (макулата и очниот нерв) што е особено важно за следење на состојбата на ретината, појава на нови крвни садови како и утврдување на потребата од дополнителна терапија и третман. Поради можноста да се направи компарација на делување на инјекцијата пред и после третманот, со оваа метода се потврдува ефикасноста на терапијата и третманот на биолошката терапија што е една од целите на овој труд.

1.2.7 Лекување на влажната форма на макуларна дегенерација

Влажната форма на AMD се лекува со примена на биолошка терапија која има за цел со помош на биолошки молекули или целна терапија да го спречи процесот на ангиогенеза или создавањето на нови крвни садови. Спречувајќи го процесот на ангиогенеза, се стопира процесот на дегенерација на макулата а со тоа и на зачувување на видот. Ваквата биолошка терапија и интравитрални инјекции (Слика 20), единствено може да дадат резултат или да ја подобрат состојбата само кај пациенти кај кои влажната форма на AMD е рано дијагностицирана, но, не и кај пациенти кај кои макуларната дегенерација е силно прогресивна.



Слика 20. Интравитрални инјекции како биолошка терапија на AMD

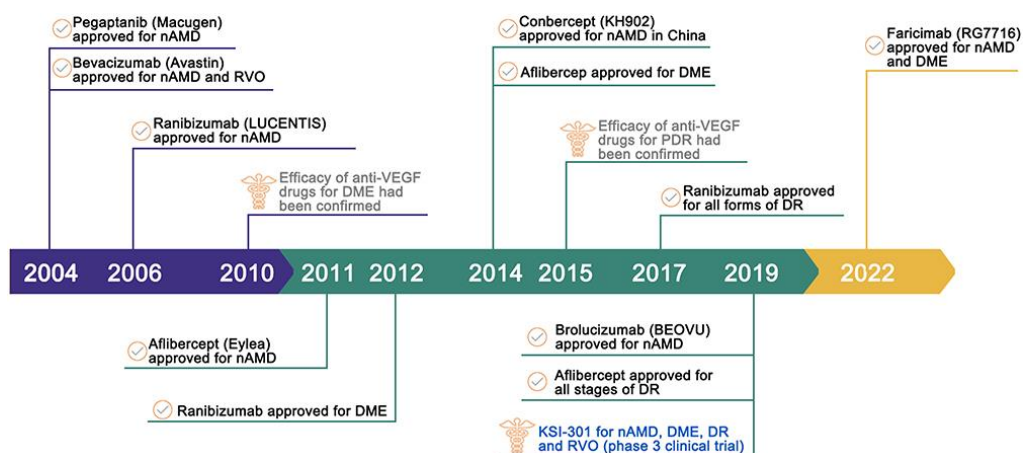
Figure 20. Intravitreal injection as a biological therapy for AMD

Токму преходно нотираните патофизиолошки промени во ретината, кои се резултат на прекумерна продукција на VEGF протеинот, ја иницирала потребата од анти VEGF терапија во лекување на влажната форма на макуларна васкуларна дегенерација [4,5].

1.2.7.1 Ангиогенеза, анти-VEGF терапија

Анти-VEGF агенсите се антагонисти на васкуларниот ендотелен фактор за раст. Уште во 1884г. од страна на Исак Микелсон, васкуларниот ендотелен фактор за раст е потврден како можен причинител или фактор за неоваскуларизација кај дијабетичната ретинопатија и макуларната дегенерација [21-23]. Првата антиангиогенска терапија против окуларната неоваскуларизација која е одобрена од ФДА (FDA- *Food and Drug Administration*) е направена во 2004год. (Слика 21) со апликација на пегаптаниб (*Macugen*), кој е RNA олигонуклеотид кој се врзува за VEGF-A 165 како изоформа одговорна за васкуларната пропустливост и појавата

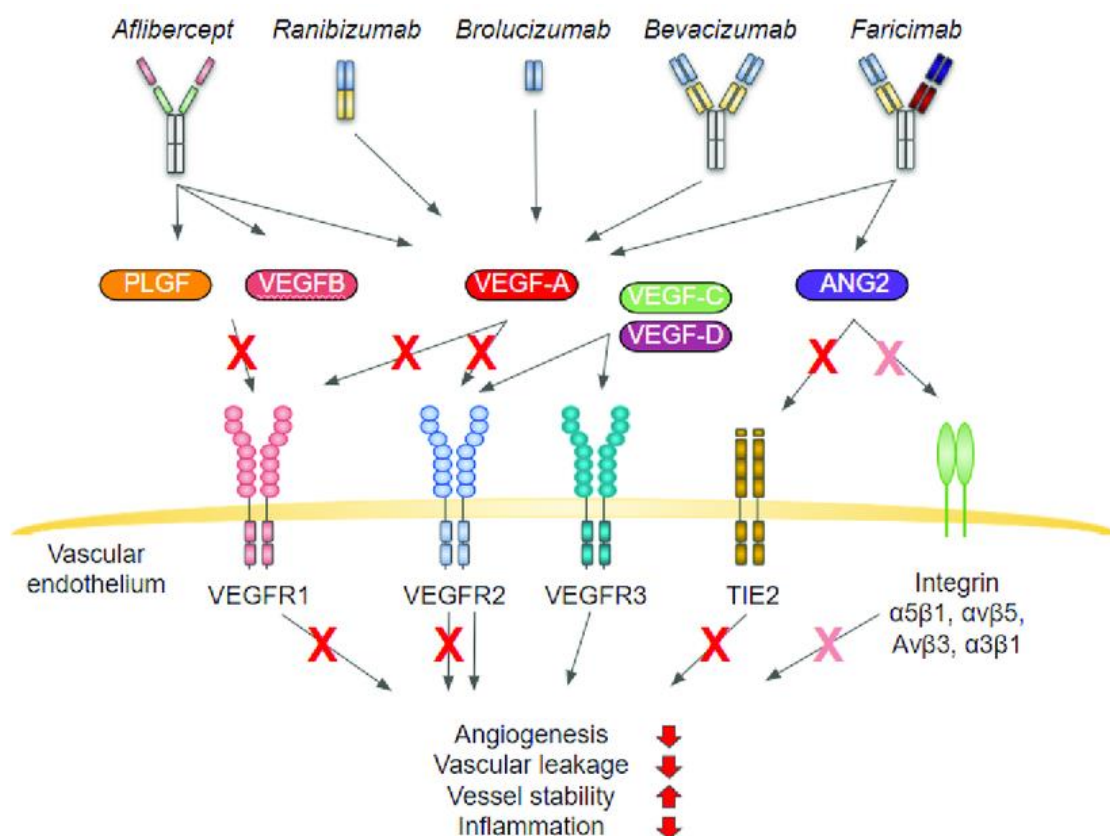
на неоваскуларизација [25,26]. Нешто подоцна, наместо пегаптинаб се заменува со бевацизумап (*Avastin*) како моноклонално антитело кое се врзува за сите изоформи на VEGF-A, но, сеуште како *off-label* терапија за влажната форма на AMD [27]. Нешто покасно со OCT и ангиографија истата се потврдува како исклучително ефикасна за лекување на влажната форма на AMD во прилог на подобрување на видот.



Слика 21. Историски развој на биолошката трапија на окуларните болести

Figure 21. Historical progress of biological therapy for ocular diseases

Ranibizumab е фрагмент на моноклонално антитело кое исто така покажува афинитет кон сите изоформи на VEGF-A, но, како помала молекула има многу поголема пенетрација за разлика од претходно користените [28, 29]. Во 2011год. од страна FDA е одобрен *Aflibercept* (*Eylea*) кој се потврдува дека има многу поголем афинитет за врзување со VEGF-A и VEGF-B, може да биде активен во организмот во период од 10-12 недели и има многу подобра фармакокинетика. Од тие причини се потврдува како многу поефикасен во споредба со *Ranibizumab* [30]. Употребата на анти VEGF агенси за третман на окуларни нарушувања е воведена повеќе од 10 години и претставува значаен напредок во модерната медицина која во принцип дејствува и ги блокира медијаторите кои се одговорни за појавата на нови абнормални крвни садови (Слика 21a).



Слика 21а. Механизам на дејство на различни анти VEGF агенси како моноклонални фрагменти

Figure 21a. Mechanism of action of different anti-VEGF agents as a monoclonal antibody fragment

Анти-VEGF терапијата е воведена во третманот на лекување на васкуларни и ексудативни заболувања на мрежницата, макуларна дегенерација поврзана со возраста, дијабетична ретинопатија, оклузија на ретинална вена и миопична хороидална неоваскуларизација. Во моментот, биолошката терапија со лекови за третман на окуларна ангиогенеза се заснова на администрација на анти-VEGF агенси интравитреално. Молекулите одобрени за оваа намена за окуларна употреба вклучуваат пегаптаниб, ранибизумаб и афлиберцепт, додека бевацизумаб поретко се користи во клиничката пракса.

Vabysmo содржи активна супстанција фарицимаб и истиот спаѓа во групата на лекови наречени антинеоваскуларни агенси. Станува збор за хуманизирано антитело кое е произведено во клетките на јајниците од кинескиот хрчак (eng. *Chinese hamsters*) со рекомбинантна ДНК технологија. Истиот специфично го препознава и го блокира дејството на ангиопоетин-2

и VEGF-A (Слика 21а). Кога овие протеини се позастапени истите можат да предизвикаат раст на абнормални крвни садови или да ги оштетат нормалните крвни садови со што индиректно предизвикуваат истекување на течност во макулата и создавање на оток што може негативно да влијае на видот. Вообичаено се администрира еднаш месечно во тек на 4 месеци. 1ml раствор за инјектирање содржи 120mg фарицимаб. Секоја вијала содржи 28,8mg фарицимаб во 0,24ml раствор. Со тоа се осигурува искористлива количина или достапна примена на една доза од 0,05ml раствор кој содржи 6mg на фарицимаб (Слика 21б). При терапијата со фарицимаб може да дојде до реакција на имун одговор од страна на организмот.

Eylea како еден од анти-VEGF агенсите содржи активна супстанција афилберцепт. 1ml раствор за инјектирање содржи 40mg афилберцепт. Една вијала содржи извлечен волумен од најмалку 0,1ml еквивалентно на најмногу 4mg афилберцепт што е доволно за администрирање на една доза од 0,05ml раствор кој содржи 2mg на афилберцепт (Слика 21б). Станува збор за антитело кое е произведено во K1 клетките на јајниците од кинескиот хрчак (eng. *Chinese hamsters*) со рекомбинантна ДНК технологија. Вообичаено се администрира еднаш месечно во текот на 3 месеци со можност интервалот на лекување да продолжи за 2 месеци.

1.2.7.1.1 *Brolucizumab* како анти VEGF агенс

Според молекуларната градба на *brolucizumab*, (RTH258), станува збор за клинички испитано и потврдено хуманизирано scFv (*Single-chain variable antibody fragments*) моноклонално антитело кое се состои од едноверижен фрагмент на Fv (scFv) добиено врз база на клетки од *Escherichia coli* со примена на технологија на рекомбинантна DNA. Истото е составено од тежок и лесен ланец кои меѓусебно се поврзани со флексиблен пептид, формирајќи кристализиран FC регион. Молекулската маса на *brolucizumab*, изнесува 26 kDa во споредба со *aflibercept* (97 kDa) и *ranibizumab* (48 kDa) (Слика 21б). Истиот има поголема врзувачка моќ за сите VEGF-A изоформи во споредба со останатите анти VEGF агенси како *bevacizumab*, *aflibercept* или *ranibizumab*. Со тоа се спречува врзувањето на VEGF-A за неговите рецептори VEGFR-1 и VEGFR-2 од една страна а од друга страна се спречува пролиферацијата на ендотелните клетки, се смалува патолошката неоваскуларизација и васкуларната пропустливост.

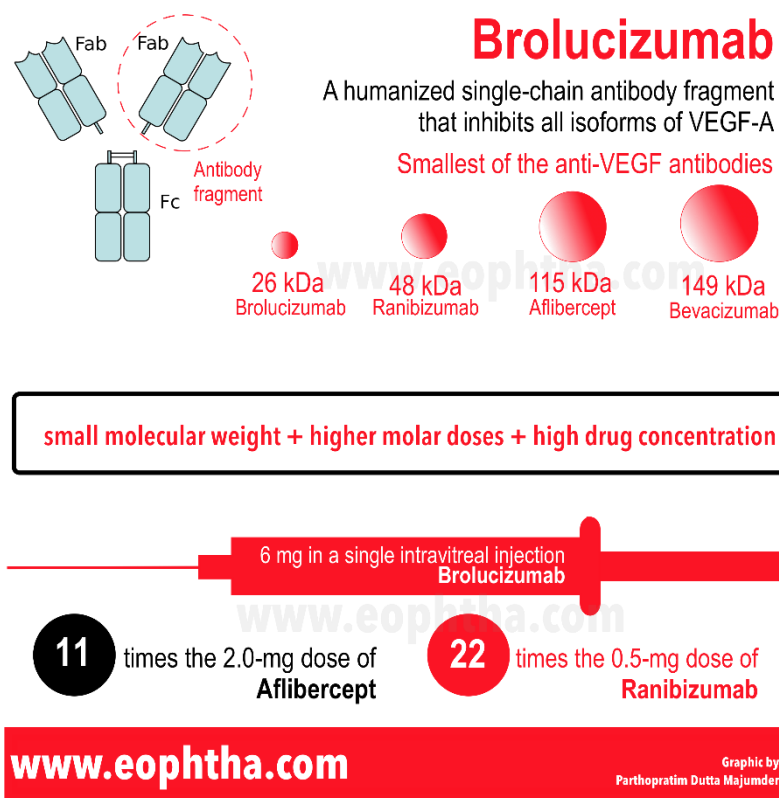
	Ranibizumab ^{2,3}	Aflibercept ¹	Brolucizumab ^{4,5}	Unlicensed bevacizumab ⁷	Faricimab ⁶
Format¹⁻⁵	Fab fragment	VEGFR1/2-Fc fusion protein	Single-chain antibody fragment	Full antibody (IgG1)	Bispecific antibody
Molecular structure					
Molecular weight¹⁻⁵	~48 kDa	97-115 kDa ^a	26 kDa	~149 kDa	~150 kDa
Clinical dose^{2,3,5-7}	0.50 mg	2.00 mg	6.00 mg	1.25 mg	6.00 mg
Relative number of molecules per injection	0.5-0.6	1.0	11.2-13.3	0.4-0.5	2.0-2.4*

Слика 21б. Молекуларна структура и клиничко дејство на различни анти VEGF агенси

Figure 21b. Molecular structure and clinical effects of different anti VEGF agents

Достапен е во форма на раствор за инјектирање. Активна супстанција е бролуцизумаб која спаѓа во групата на лекови наречени агенси за антинеоваскуларизација. 1ml раствор за инјектирање содржи 120 mg бролуцизумаб. Една наполнета вијала на *Beovu* (120 mg/ml) содржи 27,6mg бролуцизумаб во 0,23ml раствор и истата овозможува примена на

еднократна доза на 0,05ml раствор која содржи 6mg бролуцизумаб (Слика 21в).



Слика 21в. Молекуларни својства и дозирање на *Brolucizumab*

Figure 21v. Molecular properties and dosage of *Brolucizumab*

Од фармаколошки аспект станува збор за благо опалесцентна, безбојна до бледојолтеникава течност. Освен бролуцизумаб, секоја поеднична доза на инјекција содржи натриум цитрат (10 mM), сахароза (5,8%), полисорбат 80 (0.02%), и вода. рН вредноста на растворот е околу 7.2.

Од фармакокинетички аспект, слободниот бролицизумаб се елиминира по пат на диспозиција во зависност од врзувањето за целното место по пат на врзување за слободните VEGF, со пасивна елиминација преку бубрезите и преку метаболизмот по пат на протеолиза. Истиот има локално дејство. По однос на апсорпцијата и дистрибуцијата на бролуцизумаб после интравитреална примена на 6mg во едно око, геометриската средна вредност на слободен бролуцизумаб во плазма изнесува 49,0 ng/ml (8,97 до 548 ng/ml) и се постигнува за еден ден.

Се чува во фрижидер од 2°C - 8°C и не се замрзнува, пред употреба неотворената вијала или инјекција може да се чува и на собна температура

(под 25°C) до 24ч. Наполнетата вијала е стерилна и е наменета само за еднократна употреба, како и нејзина примена во асептични услови. Деталните упатства за овој лек обично се нотирани од страна на производителите.

Распоредната доза и апликација на различни на анти-VEGF агенси вклучува повторени интравитреални инјекции за постигнување и одржување на ефективни концентрации во мрежницата и хориоидеата, кои се администрираат како раствори.

Во последната деценија се појавува голем интерес и развој на биолошки терапии за третман на воспалителни болести. Во последно време употребата на биолошки препарати во лекувањето на голем број на автоимуни болести, вклучително и окуларни болести, добива се поголема популарност и примена поради нејзината ефикасност.

Со примената на интравитралната анти-VEGF терапијата се овозможува лекување на поширок спектар на окуларни болести, како што е влажната форма на макуларна дегенерција поврзана со возраста, но и на дијабетичната ретинопатија и оклузија на ретиналните вени. Во периодот пред развојот на анти-VEGF терапијата, наведените окуларни заболувања се лекувале и третирале со помош на ласерски третман или биле следени и опсервирани без некој посебен и значаен напредок во лекувањето на болеста [7]. Со развојот на ова терапија, се постигнал значаен напредок во лекувањето и запирањето на прогресијата на влажната форма на AMD и со нејзе се поставиле вистинските темели во областа на ретинологијата и офталмологијата воопшто [19]. Значаен напредок во лекувањето на ова болест се постигнал и со употребата и примената на кортикостероиди. Но, недостаток на истата е тоа што истата има ограничена примена поради нивните нуспојави [20].

1.3 Мотив за студијата

Имајќи во предвид дека влажната форма на макулараната дегенерација е хронична болест, нејзиното лекување и терапија вклучува посебна посветеност и на офталмологот, субспецијалистот за болести на мрежницата и на пациентот со влажна форма на AMD. Исто така, освен раното дијагностицирање на болеста посебно е важно и исклучувањето на други болести кои можат да го забрзаат текот на болеста. Со тоа редовните прегледи и самопрегледи на очите (контрола на јасноста при гледањето) се клучни или многу битни во рано дијагностицирање на макуларната дегенерација посебно на влажната форма. Доколку навреме не се пристапи со третман и лекување на влажната форма на AMD, може да дојде до иреверзибилни промени и губење на видот. Од тие причини, токму лекувањето и примената на анти-VEGF агенси влијаат на повлекување на веќе настанатите промени во макулата и подобрување на видот и од тие причини се од клучна важност за лекување на болеста.

2. Цели на трудот

2.1 Главна цел на истражувањето:

- Да се утврди ефикасноста на *Brolucizumab* како анти-VEGF агенс или лек и терапија кај пациенти со влажната форма на макуларна дегенерација поврзана со возраста во насока на повлекување на веќе настанатите промени во макулата преку утврдување на просечните вредности на CST (*central subfield thickness*) и подобрување на видот со потврдување на најдобрата видна острина кај пациентот.

2.2 Посебни цели на истражувањето:

Да се направи корелација помеѓу:

- најдобро корегирана видната острина и ефикасноста на лекот во тек на терапијата и третманот кај пациенти од различен пол и на различна возраст
- просечните вредности на CST (*central subfield thickness*) или дебелината ретината во делот на макулата во анализираниот период во тек на третманот (по прва, втора, трета и четврта инјекција) кај пациенти од различен пол возраст како и пушачки статус
- интраокуларниот притисок или IOP (*intraocular pressure*) во тек на третманот (по прва, втора, трета и четврта инјекција) кај пациенти од различен пол и возраст.

Ексклузиони критериуми: Во студијата не се вклучени пациенти кои имаат други заболувања т.е болести кои ја зафаќаат макулата, пациенти со сува форма на AMD, дијабетична ретинопатија и глауком, болести на предниот сегмент кои доведуваат до заматување на медиумите и влијаат на видната острина (катаракта, леуком, увеит и др.). Пациенти кај кои е контраиндицирана апликација на анти VEGF агенси: активна очна или периокуларна инфекција, активна интраокуларна инфламација, бременост, доење, церебрално визуелно оштетување во последните 3 месеци, како и пациенти со позната преосетливост на лекот.

Инклузиони критериуми: Во студијата се вклучени само пациенти со влажна форма на макуларна дегенерација поврзани со возраста кои претходно не се третирани со други анти VEGF агенси, пациенти со активна форма на болеста дијагностицирани со примена на OCTA и флуоресцинска ангиографија.

3. Материјал и методи

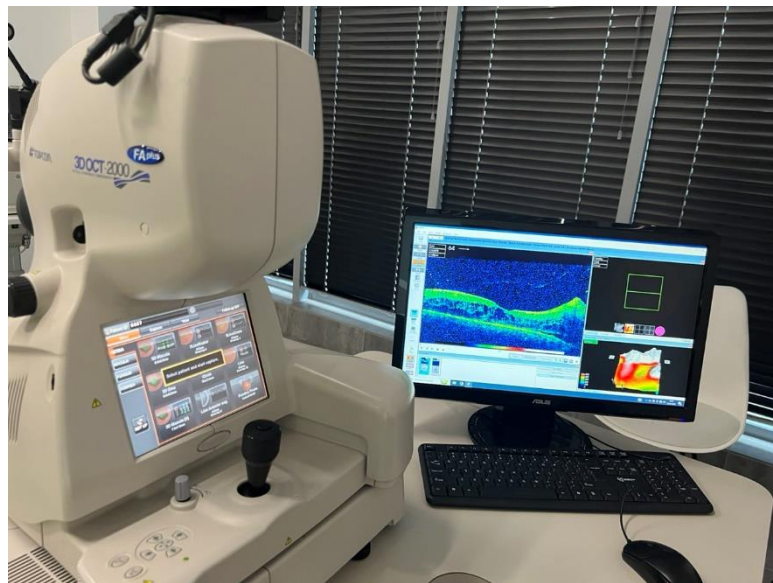
3.1 Дизајн на студијата

Студијата има ретроспективно-проспективен карактер и во истата се вклучени 150 пациенти од обата пола со влажна форма на AMD лекувани и третирани со *Brolucizumab* (*Beovu 6mg*) во период од две години. Пациентите се лекувани и третирани во Италијанската очна болница во Приштина, Р.Косово. На сите испитаници вклучени во студијата однапред им беше објаснета процедурата, целите на студијата и нивниот придонес во истата. Сите испитаници, исто така потпишаа Изјава во која се согласуваат да учествуваат во студијата. При тоа во студијата е почитуван Законот за заштита на личните податоци како и Правилникот на Комитетот за етички прашања на Факултетот за медицински науки.

Имајќи во предвид дека влажната форма на AMD е тип на дегенерација на ретината во регија на жолтата дамка, болеста е хронична и прогресивна раната дијагностика е од посебно значење. Во студијата е имплементирана или користена оптичка кохерентна томографија или OCT (*Optical Coherence Tomography*) модел (3D OCT 2000) (Слика 22 и Слика 23) кој претставува неинвазивна метода која користи светлосни бранови и прави пресек на сите слоеви на ретината. Истата му овозможува на офталмологот да ја мапира ретината и да ја дефинира нејзината дебелина и структура, прикажувајќи ги сите нејзини слоеви. Посебно се важни вредностите на CST параметарот (*central subfield thickness*) или дебелината на ретината во делот кај макулата, кои се евалуирани две недели после третманот, истите се целосно статистички обработени што е императив на нашата студија.

Оптичка кохерентна томографија како неинвазивна метода во дијагностиката на влажната форма на макуларната дегенерација овозможува најсовремена снимка или приказ на структурата на задниот дел од окото (макулата и очниот нерв) што е особено важно за следење на состојбата на ретината, следење на состојбата на појава на нови крвни садови како и утврдување на потреба од дополнителна апликација на инјекција. Поради можноста да се направи компарација на делување на инјекцијата во тек на третманот (се следат настанатите промени во макулата и просечните вредности

на CST) се потврдува ефикасноста на *Brolucizumab* како анти-VEGF агенс или лек и терапија кај пациенти со влажна форма на AMD, што е и цел на овој труд.



Слика 22. Оптичка кохерентна томографија

Figure 22. Optical Coherence Tomography

Имплементирањето на OCT методата и добиените резултати се согласно критериумите на Светската здравствена организација и медицина базирана на докази заради следење и точно мерење на дебелината на ретина согласно возраста на пациентите и нивната клиничка симптоматологија.



Слика 23. Обработка на резултатите од Оптичката кохерентна томографија

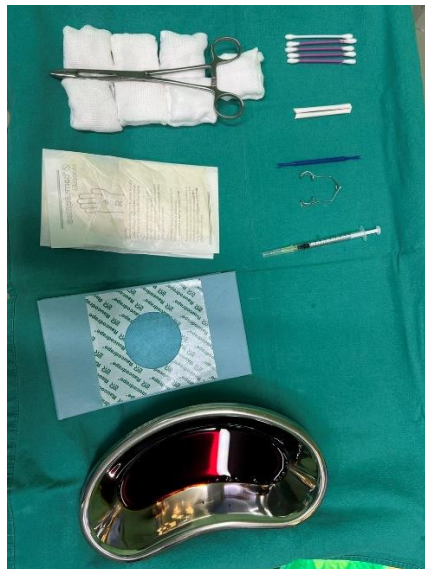
Figure 23. Processing the results of Optical Coherence Tomography

Нема индивидуални директни бенефиции за испитаниците во оваа студија. Со доброволно учество во оваа студија, пациентите со влажна форма на макуларна дегенерација добиваат информации за нивната здравствена состојба и ефикасноста на анти - VEGF терапијата.

Не беше предвиден и потврден ризик за пациентите во ова истражување. Истиот беше проценет со постпроцедурално следење на видната острина и подобрување на видот како и општата здравствената состојба на пациентот.

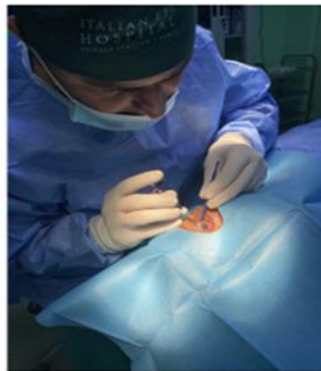
3.2 Протокол на работа

Интервенцијата (која беше изведена од моја страна како главен офталмолог) и целокупната постапка и процедура се одвиваше во операциона сала со помош на посебни инструменти за таа намена (Слика 24). Најнапред се капат локални анестетици (*Proparacaine*) во окото на пациентот и се поставува држач за очните капаци чија намена е да го држат окото отворено. Потоа се инјектира лекот *Brolicizumab* (*Beovu 6mg*) во склерата користејќи многу тенка игла. Самата апликација трае само неколку секунди така што пациентот не чувствува болка.



Слика 24. Инструменти при хирушка интервенција на око

Figure 24. Eye surgical instruments



Слика 25. Интравитреален анти VEGF третман и процедура
Figure 25. Intravitreal Anti-VEGF treatment and medical procedure

Откако се аплицира терапијата (Слика 25), пациентот останува уште кратко време на клиника и повторно се мери очниот притисок. Пациентот си оди дома истиот ден. Лекот дејствува одреден временски период и мора да се повторува апликацијата во одредени интервали до комплетна стабилизација на болеста.

Деталниот протоколот ги предвидува следните чекори:

- 1) Се наносува локален анестетик; 2) 10% капки повидон-јод и/или периокуларен препарат за повидон-јод на очните капаци; 3) се вметнува стерилан спекулум за да ги оддели капациите; и 4) повторно се наносува повидон-јод веднаш на местото на инјектирање.

Лекот *Brolucizumab* (*Beovu* 6mg) (0.05 mL of 120 mg/mL раствор) како анти-VEGF агенс се инјектира во окото со помош на тенка игла. Постапката, во повеќето случаи се изведува додека пациентот е благо легнат на стол и трае неколку минути, додека самата интервенција трае помалку од 10 секунди.

Постапката се изведува исклучиво во асептички услови, истата вклучува хируршка дезинфекција на раце, користење на стерилни ракавици, стерилан прекривач и стерилан спекулум за очните капаци. Имајќи ја во предвид реакцијата на преосетливост, пред изведување на постапката се проверува анамнезата на пациентот. Исто така пред апликација на инјекцијата се применува соодветна анестезија и топикален микробицид со широк спектар за дезинфекција на кожата околу окото, очните капаци и површината на окото.

Интравитреалната инјекција се аплицира 3,5 до 4,0mm постериорно од лимбусот

во витреалната шуплина во насока на средината на очното јаболко, избегнувајќи го хоризонталниот меридијан или поточно во инфериорниот назален квадрант, во внатрешниот долен дел од склерата, со цел да се избегнат дополнителни компликации а да се овозможи побрза апликација на лекот. Веднаш после апликација на лекот се следи интраокуларниот притисок на пациентот. Потоа следи постоперативниот третман (околку две недели) со антибиотски (*tobramycin*) и кортикостероидни (*prednisolone acetate*) капки како превенција од дополнителна инфекција и да се намали инфламацијата после апликацијата на лекот. Дополнително, доколку постои иритација или сувост во окото, на пациентите им се препорачува да користат вештачки капки. Исто така им се соопштува на пациентите да го пријават секој симптом (болка во око, црвенило, фотофобија, заматување на видот) кој укажува на енд офталмитис, трауматска катаракта, васкулитис на мрежницата и др. и веднаш да се консултира офталмолог.

Нема ограничувања на вообичаените работни и животни обврски по апликацијата на лекот. Нема потреба од придружба на денот на апликација на лекот. Првата контрола после интравитреалната инјекција на лекот е неколку дена до една недела после третманот, додека понатамошните контроли се после еден, два, три месеци соодветно. Првата контрола вклучува следење на најдобрата видна острина на пациентот, структурата на задниот дел од окото (макулата и очниот нерв) со помош на OCT, што е особено важно за следење на состојбата на ретината, евентуалната појава на макуларен едем или било какви други промени на ретината, испитување на очното дно (евентуално појава на хеморагија) и мерење на очниот притисок. Од тие причини првата контрола е круцијална за понатамошната терапија и третман.

Секој пациент примал вкупно четири интравирални инјекции на секоја четврта недела. Бројот на контроли или посети на пациентите после четвртата интравитреална инјекција е индивидуална и зависи од нивната физиолошка состојба, евалуирана и следена преку нотираните параметри (најдобра видна острина, CST и IOP). Вообичаената прва контрола после четвртата инјекција е после еден месец. Секоја наредна контрола после неа е на три месеци, во зависност од физиолошката состојба на пациентот. Доколку физиолошката состојба на пациентот е стабилна и нема отстапување од нотираните параметри,

третманот и терапијата се вообичаени. Доколку постојат индикации за појава на макуларен едем или други промени во ретината подолго време перзистираат или се повторуваат, дополнително се продолжува со интравитреалните инјекции вообичаено после осум недели или порано, согласно препораките на офталмологот. Постапката може да продолжи и со три до четири интравитреални инјекции во тек на годината.

Третманот на ексудативната напредната форма со VEGF инхибитори бара блиска соработка на пациентот, офталмологот и лекарот од примарната здравствена заштита. Во Италијанската очна болница во Приштина, за прв пат во Косово се користи апликација на *Brolucizumab* како анти-VEGF агенс за третирање на влажната форма на макуларна дегенерација.

3.3 Статистички анализи

Статистичката анализа на податоците од истражувањето е изработено со помош на статистичкиот програм SPSS 23,0. Kolmogorov-Smirnov тест и Shapiro Wilk's тестовите се користени за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците. Добиените податоци се прикажани табеларно и графички. Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијална вредност и интерквartilен ранг. За компарирање на групите испитаници ќе бидат користени непараметарски тестови за независни примероци (*Chi-square test*, *Fisher exact test*), а за компарирање во однос на квантитативните варијабли ќе бидат користени параметарски и непараметарски тестови за независни примероци, во зависност од симетричноста на податоците (*Student t-test*, *Mann-Whitney test*). За компарирање на групите во однос на категоријските варијабли ќе бидат користени непараметарски тестови за независни примероци (*Chi-square test*, *Fisher exact test*), за компарирање на квантитативните варијабли ќе бидат користени параметарски и непараметарски тестови за независни примероци, во зависност од симетричноста на податоците (*Analysis of Variance*, *Kruskal-Wallis test*). Статистичката сигнификантност ќе биде дефинирана на ниво на $p < 0.5$.

4. Резултати

Во истражувањето беа вклучени 150 испитаници, пациенти со влажна макуларна дегенерација, од кои 93(62%) од машки пол и 57(38%) од женски пол. Истите беа на возраст од 43 до 88 години, и со просечна возраст од 64.8 ± 8.4 години; 82(54.67%) пациенти беа на возраст од 65 години или помлади (Табела 1).

Подеднаков број на пациенти беа лекувани на десно и лево око – 73(48.67%), кај 4(2.67%) пациенти болеста беше локализирана на двете очи. Од нив 94(62.67%) беа пушачи, позитивна историја за висок притисок или хипертензија (НТА) имаа 89(59.33%), за хиперхолестеролемија 95(63.33%) (Табела 1)

Табела 1. Карактеристики на пациентите

варијабла	
Пол n (%)	
машки	93 (62)
женски	57 (38)
Возраст/години mean $\pm$ SD (min- max)	64.8 $\pm$ 8.4(43 – 88)
Возрасни групи n (%)	
≤ 65	82 (54.67)
> 65	68 (45.33)
Око n (%)	
десно	73 (48.67)
лево	73 (48.67)
двете	4 (2.67)
Пушачи n (%)	94 (62.67)
НТА n (%)	89 (59.33)
Хиперхолестеролемија n (%)	95 63.33)

4.1 Корелација на видната остринa во тек на третманот и терапијата

Во Табела 2 прикажана е дистрибуција на пациентите во однос на резултатите за видната остринa одредена според табелата на *Snellen*, во текот на третманот со анти-VEGF терапијата. Пред почеток на давање на биолошката терапија, видната остринa на оваа група пациенти се движеше во ранг од 0.1 до 0.4. Пред третманот или пред првата интравитреална инјекција видна остринa од 0.1 имаа мнозинството на пациенти или 130 (86.67%). Само двајца од пациентите (1.33%) пред третманот имаа видна остринa 0.4 (Табела 2, Слика 26) По ординирање на првата инјекција видната остринa се движеше во ранг од 0.1 до 0.6; 97(64.67%) пациенти имаа видна остринa 0.1, максималната видна остринa од 0.6 беше регистрирана кај 3(2%) пациенти; 25(16.67%) пациенти имаа видна остринa 0.3, 21(14%) пациенти имаа видна остринa 0.2.

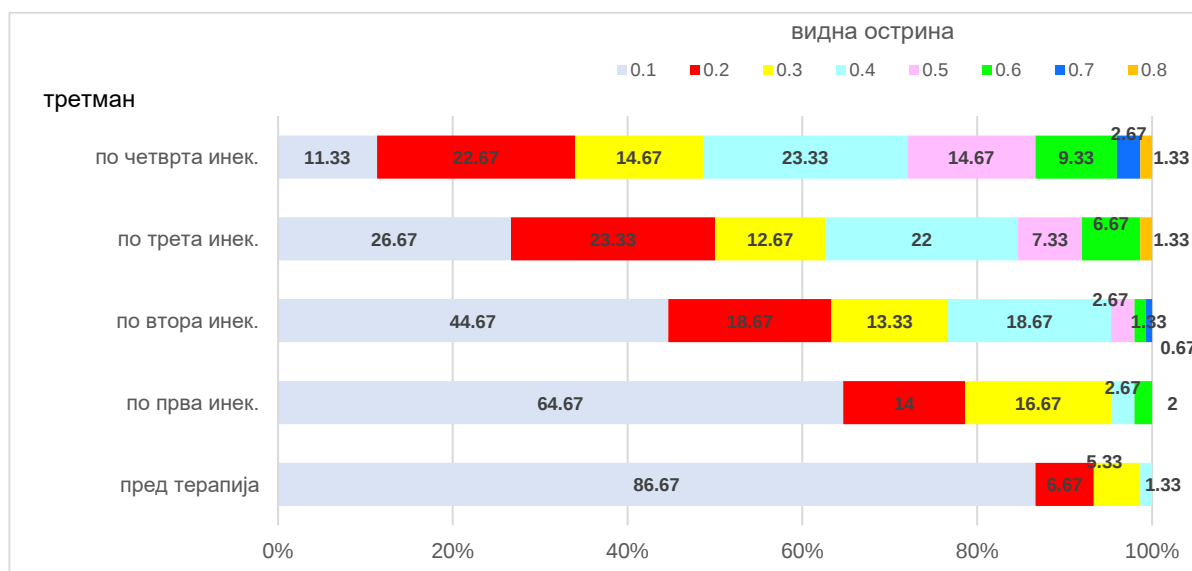
По ординирање на втората инјекција, видната остринa се движеше во ранг од 0.1 до 0.7; 67(44.67%) пациенти имаа видна остринa 0.1, следено со поединечно подеднаков број и процент на пациенти со видна остринa 0.2 и 0.4 – 28(18.67%). Максималната видна остринa од 0.7 беше регистрирана кај 1(0.67%) пациент.

По третата инјекција на анти-VEGF агенсот, најчесто регистрирана видна остринa беше 0.1, 0.2 и 0.4, добиена кај 40(26.67%), 35(23.33%) и 33(22%) пациенти, соодветно; видна остринa од 0.5 и 0.6 имаа сличен број, односно процент на пациенти – 11(7.33%) и 10(6.67%) пациенти, соодветно; по третата инјекција беше постигната максимална видна остринa од 0.8, кај 2(1.33%) пациенти (Табела 2, Слика 26).

По ординирање на последната четврта инјекција видната остринa се движеше во ранг од 0.1-0.8; пациентите по завршениот третман најчесто имаа видна остринa 0.4, -35(23.33%), следено со видна остринa од 0.2–34 (22.67%) пациенти; видна остринa од 0.3 и 0.5 имаа поединечно идентичен дел од пациентите–22 (14.67%);17 (11.33%) пациенти имаа видна остринa од 0.1, додека максималната видна остринa од 0.8 беше регистрирана кај 2(1.33%) пациенти. (Табела 2, Слика 26), што значи нема влошување на видната остринa кај ниту еден пациент после четвртата интравитреална инјекција, напротив кај најголемиот дел од нив има подобрување после четвртата доза на инјекција.

Табела 2. Видна остринa во тек на третманот

V/A Видна острина	Третман				
	пред терапија n (%)	по прва инјекција n (%)	по втора инјекција n (%)	по трета инјекција n (%)	по четврта инјекција n (%)
0.1	130 (86.67)	97 (64.67)	67 (44.67)	40 (26.67)	17 (11.33)
0.2	10 (6.67)	21 (14)	28 (18.67)	35 (23.33)	34 (22.67)
0.3	8 (5.33)	25 (16.67)	20 (13.33)	19 (12.67)	22 (14.67)
0.4	2 (1.33)	4 (2.67)	28 (18.67)	33 (22)	35 (23.33)
0.5			4 (2.67)	11 (7.33)	22 (14.67)
0.6		3 (2)	2 (1.33)	10 (6.67)	14 (9.33)
0.7			1 (0.67)		4 (2.67)
0.8				2 (1.33)	2 (1.33)



Слика 26. Графички приказ на дистрибуција на пациентите во однос на видната остринa во тек на третманот

Figure 26. Graphical display of distribution of patients in a cordance with visual acuity throuth the treatment

Согласно резултатите од статистичката анализа, вкупна статистичка сигнификантна разлика беше потврдена во видната острина меѓу сите 4 дози на анти-VEGF ($p < 0.0001$). *Post-hoc* анализата со *Wilcoxon matched pairs* покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајна разлика меѓу сите поединечни дози ($p < 0.0001$). Видната острина била значајно подобрена по првата инјекција во однос на видната острина пред третманот ($p < 0.0001$), по втората инјекција во однос на видната острина пред третманот и по првата инјекција ($p < 0.0001$), по третата инјекција во однос на видната острина пред третманот и по првата и втората инјекција ($p < 0.0001$), и по четвртата инјекција во однос на видната острина пред третманот, по првата, втората и третата инјекција ($p < 0.0001$) (Табела 3).

Табела 3. Тестирани разлики во видната острина во тек на третманот

Friedman ANOVA Chi Sqr. (N = 150, df = 4) = 412,93 $p = 0,00000$				
	третман			
	по прва инјекција	по втора инјекција	по трета инјекција	по четврта инјекција
пред терапија	Z=5.81 $p=0.0000$	Z=7.78 $p=0.0000$	Z=9.04 $p=0.0000$	Z=9.99 $p=0.0000$
по прва инјекција		Z=6.64 $p=0.0000$	Z=8.39 $p=0.0000$	Z=9.97 $p=0.0000$
по втора инјекција			Z=6.74 $p=0.0000$	Z=9.53 $p=0.0000$
по трета инјекција				Z=6.81 $p=0.0000$

Z (*Wilcoxon matched pairs test*)

Во Табела 4 прикажана е дистрибуцијата на пациентите со и без подобрување на видната острина меѓу 4-те дози терапија анти-VEGF.

По првата инјекција видната острина беше подобрена кај 20(13.33%) пациенти, по втората кај уште 25(16.67%) пациенти, по третата инјекција кај уште 24(16%) пациенти, и по четвртата кај уште 15(10%) пациенти (Табела 4).

Табела 4. Дистрибуција на пациентите со подобрена видна острина меѓу временските точки на третман

Подобрување на видна острина	по прва инјекција n (%)	по втора инјекција n (%)	по трета инјекција n (%)	по четврта инјекција n (%)
да	20 (13.33)	25 (16.67)	24 (16)	15 (10)
не	130 (86.67)	125 (83.33)	126 (84)	135 (90)

Споредено со видната острина пред терапија, подобрување беше регистрирано кај 20(13.33%) пациенти по првата инјекција, 44(29.33%) пациенти по втората инјекција, половина од пациентите имаа подобрување на видната острина по третата инјекција, додека на крајот на третманот, по четвртата инјекција 99(66%) пациенти имаа подобрување на видната острина (Табела 5, слика 27).

Табела 5. Дистрибуција на пациентите со подобрена видна острина во однос на пред третманот

Подобрување на видна острина	по прва инјекција n (%)	по втора инјекција n (%)	по трета инјекција n (%)	по четврта инјекција n (%)
да	20 (13.33)	44 (29.33)	75 (50)	99(66)
не	130 (86.67)	106 (70.67)	75 (50)	51 (34)



Слика 27. Графички приказ на дистрибуција на пациенти со и без подобрена видна острина по третманот

Figure 27. Graphical display of distribution of patients with and without better visual acuity after the treatment

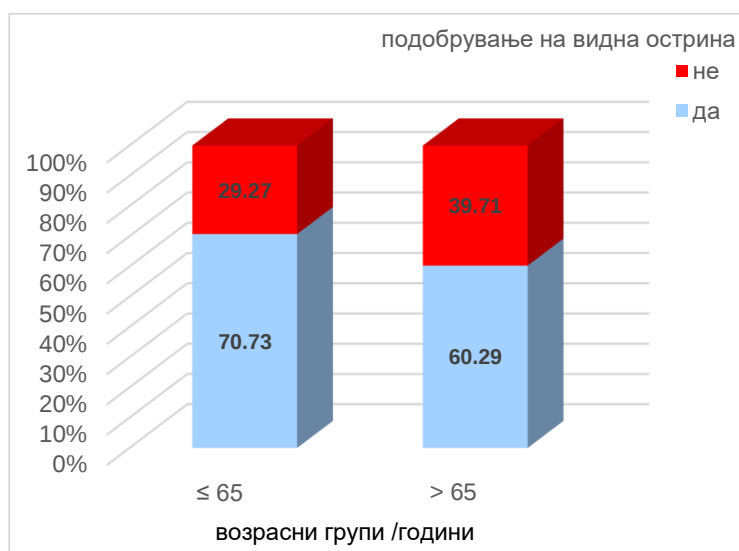
4.2 Корелација помеѓу видната острина и возраста на пациентите во тек на терапјата и третманот

Подобрување на видната острина почесто беше регистрирано кај пациентите од помладата возрасна група – 58(70.3%) vs 41(60.29%), но разликата меѓу двете возрасни групи не беше статистички сигнификантна ($p=0.18$) (Табела 6, Слика 28).

Табела 6. Дистрибуција на возраста на пациентите со и без подобрена видна острина

Возрасни групи години	подобрување на видна острина			p-level
	n	да n (%)	не n (%)	
≤ 65	82	58 (70.73)	24 (29.27)	$X^2=1.8$ $p=0.18$
> 65	68	41 (60.29)	27 (39.71)	

X^2 (Pearson Chi-square)



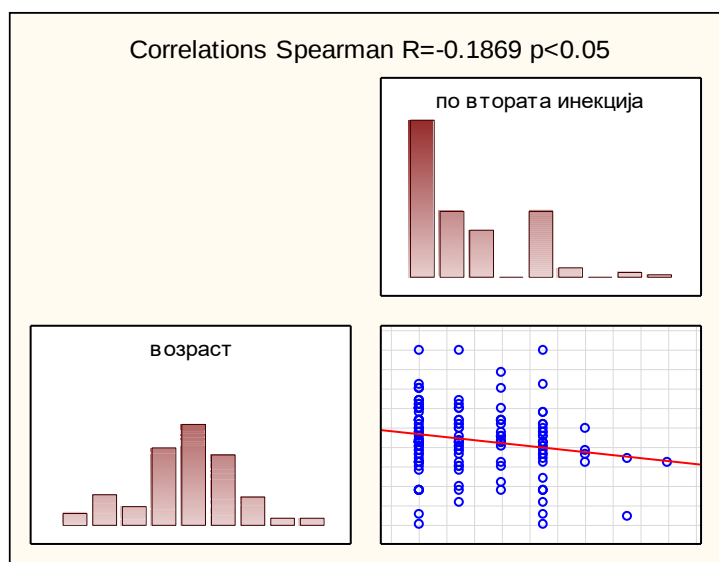
Слика 28. Графички приказ на дистрибуција на возраста на пациентите со и без подобрена видна острина

Figure 28. Graphic display of distribution of ages of patients with and without better visual acuity

Анализираната корелација помеѓу возраста на пациентите и видната острина беше статистички несигнификантна пред третман и по првата инјекција ($p=0.98$ и $p=0.24$, соодветно), а статистички сигнификантна по втората, третата и четвртата инјекција ($p=0.022$, $p=0.027$ и $p=0.019$, соодветно). Согласно вредноста на *Spearman*-овиот коефициент на корелација овие сигнификантни корелации беа негативни, односно индиректни, со вредност на $R=-0.1868$ за корелацијата помеѓу возраста и видната острина по втората инјекција, $R=-0.1805$ за корелацијата помеѓу возраста и видната острина по третата инјекција, и, $R=-0.1906$ за корелацијата помеѓу возраста и видната острина по последната инјекција. Овие статистички резултати сугерираат на заклучок дека со зголемување на возраста, односно со стареењето видната острина се намалува. (Табела 7, слика 29, 29а, 29б)

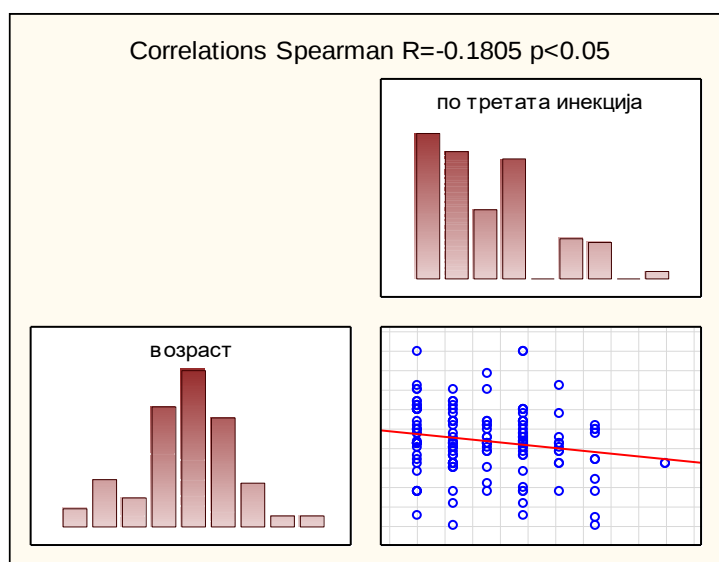
Табела 7. Корелација помеѓу возраста и видната острина во тек на третманот

корелации		
возраст & видна острина	Spearman R	p-level
пред третман	0.0023	0.9776
по прва инјекција	-0.0966	0.2394
по втора инјекција	-0.1869	0.0221
по трета инјекција	-0.1801	0.0271
по трета инјекција	-0.1906	0.0195



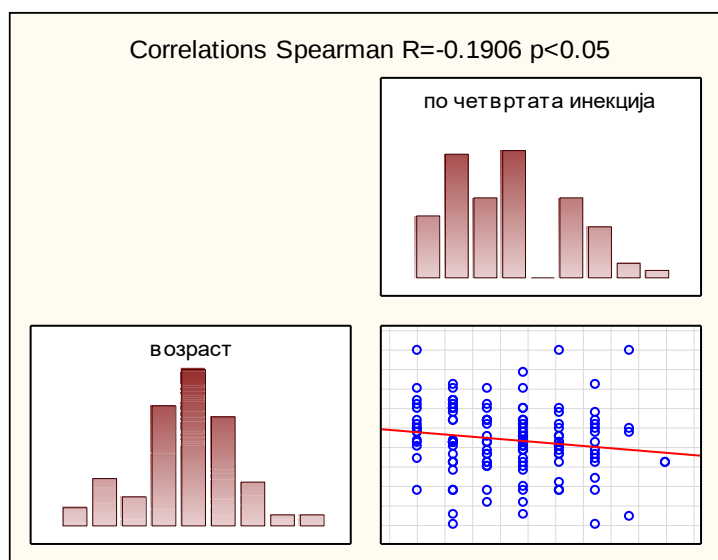
Слика 29. Корелација помеѓу возраста и видната острина по втората инјекција

Figure 29. Correlation between ages of patients and visual acuity after second injection



Слика 29а. Корелација помеѓу возраста и видната острина по третата инјекција

Figure 29a. Correlation between ages of patients and visual acuity after third injection



Слика 29б. Корелација помеѓу возраста и видната острина по четвртата инјекција

Figure 29b. Correlation between ages of patients and visual acuity after fourth injection

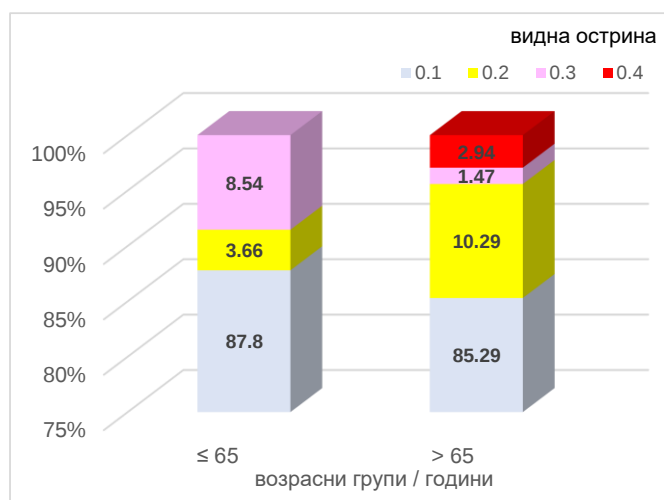
Пред почеток на терапија, дистрибуцијата на пациенти помлади и постари од 65 години во однос на видната острина беше статистички сигнификантна ($p=0.031$). Споредбата на двете возрасни групи во однос на поединичните категории видна острина, со гранична статистичка сигнификантност од $p=0.055$ презентираше поголем процент на пациенти од помладата возрасна група компарирано со пациентите од постарата возрасна група со видна острина 0.3 (8.54% vs 1.47%, $p=0.055$). Видната острина во помладата возрасна група се движеше во ранг од 0.1 до 0.3, максималната видна острина од 0.3 беше регистрирана кај 7 (8.54%) пациенти; пациентите во постарата возрасна група имаа видна острина во ранг од 0.1 до 0.4, максималната видна острина од 0.4 беше регистрирана кај 2 (2.94%); мнозинството на пациенти од двете возрасни групи имаа видна острина 0.1 - 72 (87.8%) и 58 (85.29%), соодветно (Табела 8, Слика 30).

Табела 8. Дистрибуција на пациенти помлади и постари од 65 години во однос на видната остринa пред терапија

пред терапија				
V/A	возрасни групи/години		p-level	difference test
Видна остринa	≤ 65 n (%)	> 65 n (%)		
0.1	72 (87.8)	58 (85.29)	*p=0.031	
0.2	3 (3.66)	7 (10.29)		
0.3	7 (8.54)	1 (1.47)		p=0.055
0.4		2 (2.94)		

P (Fisher's exact test)

*sig p<0.05



Слика 30. Графички приказ на дистрибуција на пациенти помлади и постари од 65 години во однос на видната остринa пред терапија

Figure 30. Graphic display of distribution of younger and older patients (+65ages) with accordance to visual acuity before therapy

По првата инјекција, во двете групи беше регистриран помал и сличен број на пациенти со видна остринa 0.1 во однос на нивниот број пред терапијата – 51(62.19%) во помладата возрасна група и 46(67.65%) во постарата возрасна група. Максималната видна остринa во двете возрасни групи беше 0.6, регистрирана кај 2(2.44%) пациенти на возраст од 65 години и помлади и кај 1(1.47%) пациенти постари од 65 години.

Статистички несигнификантна беше дистрибуцијата на пациенти со видна острина 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 и 0.4 во зависност од нивната возраст по ординирање на првата инјекција ($p=0.64$) (Табела 9).

Табела 9. Дистрибуција на пациенти помлади и постари од 65 години во однос на видната острина по првата инјекција

по прва инјекција			
V/A Видна острина	возрасни групи/години		p-level
	≤ 65 n (%)	> 65 n (%)	
0.1	51 (62.19)	46 (67.65)	$p=0.64$
0.2	14 (17.07)	7 (10.29)	
0.3	12 (14.63)	13 (19.12)	
0.4	3 (3.66)	1 (1.47)	
0.6	2 (2.44)	1 (1.47)	

p (Fisher's exact test)

По втората инјекција, видната острина во помладата возрасна група се движеше во ранг од 0.1 до 0.7; 1(1.22%) пациенти имаа максималната видна острина од 0.7. Пациентите во постарата возрасна група имаа видна острина во ранг од 0.1 до 0.5; 1(1.47%) пациенти имаа максималната видна острина од 0.5. Пациентите на возраст од 65 години и помлади поретко од пациентите постари од 65 години имаа видна острина 0.1 – 34(41.46%) vs 33(48.53%).

Статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуција на пациенти помлади и постари од 65 години во однос на видната острина по втората инјекција ($p=0.67$). (табела 10).

Табела 10. Дистрибуција на пациенти помлади и постари од 65 години во однос на видната острина по втората инјекција

по втора инјекција			
V/A	возрасни групи/години		p-level
Видна острина	≤ 65 n (%)	> 65 n (%)	
0.1	34 (41.46)	33 (48.53)	p=0.67
0.2	16 (19.51)	12 (17.65)	
0.3	9 (10.98)	11 (16.18)	
0.4	17 (20.73)	11 (16.18)	
0.5	3 (3.66)	1 (1.47)	
0.6	2 (2.44)		
0.7	1 (1.22)		

p (Fisher's exact test)

По третата инјекција, пациентите од помладата возрасна група најчесто имаа видна острина 0.2 – 18(21.95%) и максимална видна острина од 0.8 – 2(2.44%), додека пациентите од постарата возрасна група најчесто имаа видна острина 0.1 – 22(32.35%) и максимална видна острина 0.6 – 4(5.88%).

По третата инјекција не беше добиена статистичка сигнификантна разлика во дистрибуцијата на пациенти помлади и постари од 65 години во однос на видната острина ($p=0.445$) (Табела 11).

Табела 11. Дистрибуција на пациенти помлади и постари од 65 години во однос на видната острина по третата инјекција

по трета инјекција			
V/A	возрасни групи/години		p-level
Видна острина	≤ 65 n (%)	> 65 n (%)	
0.1	18 (21.95)	22 (32.35)	p=0.445
0.2	22 (26.83)	13 (19.12)	
0.3	10 (12.19)	9 (13.23)	
0.4	16 (19.51)	17 (25)	
0.5	8 (9.76)	3 (4.41)	
0.6	6 (7.32)	4 (5.88)	
0.8	2 (2.44)		

p (Fisher's exact test)

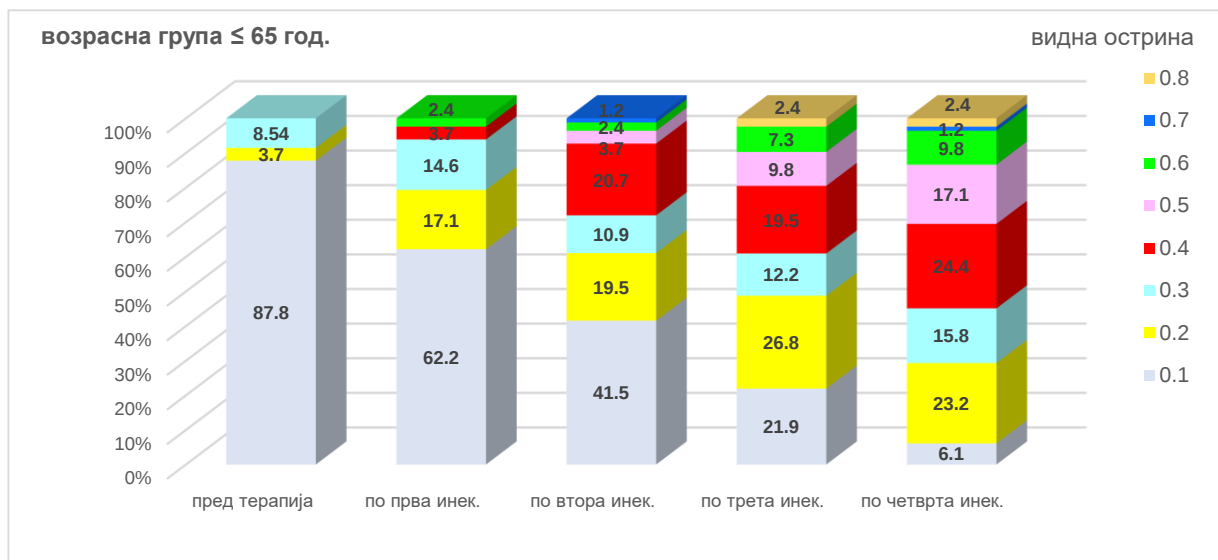
Согласно добиените резултати, по завршениот третман пациентите на возраст од 65 години и помлади поретко од пациентите постари од 65 години имаа видна острина 0.1– 5(6.1%) vs 12(17.65%), и разликата беше статистички сигнификантна, за $p=0.023$. Помладите пациенти имаа незначајно почесто видна острина 0.2 – 19(23.17%) vs 15(22.06%), видна острина 0.3 – 13(15.85%) vs 9(13.23%), видна острина 0.4 – 20(24.39%) vs 15(22.06%), видна острина 0.5 – 14(17.07%) vs 8(11.76%), видна острина 0.6 – 8(9.76%) vs 6(8.82%) и видна острина 0.8 – 2(2.44%) vs 0. (Табела 12, Слика 31, 31a)

Табела 12. Дистрибуција на пациенти помлади и постари од 65 години во однос на видната острина по четвртата инјекција

по четврта инјекција				
V/A Видна острина	возрасни групи/години		p-level	
	≤ 65 n (%)	> 65 n (%)		
0.1	5 (6.1)	12 (17.65)	p=0.32	*p=0.023
0.2	19 (23.17)	15 (22.06)		
0.3	13 (15.85)	9 (13.23)		
0.4	20 (24.39)	15 (22.06)		
0.5	14 (17.07)	8 (11.76)		
0.6	8 (9.76)	6 (8.82)		
0.7	1 (1.22)	3 (4.41)		
0.8	2 (2.44)			

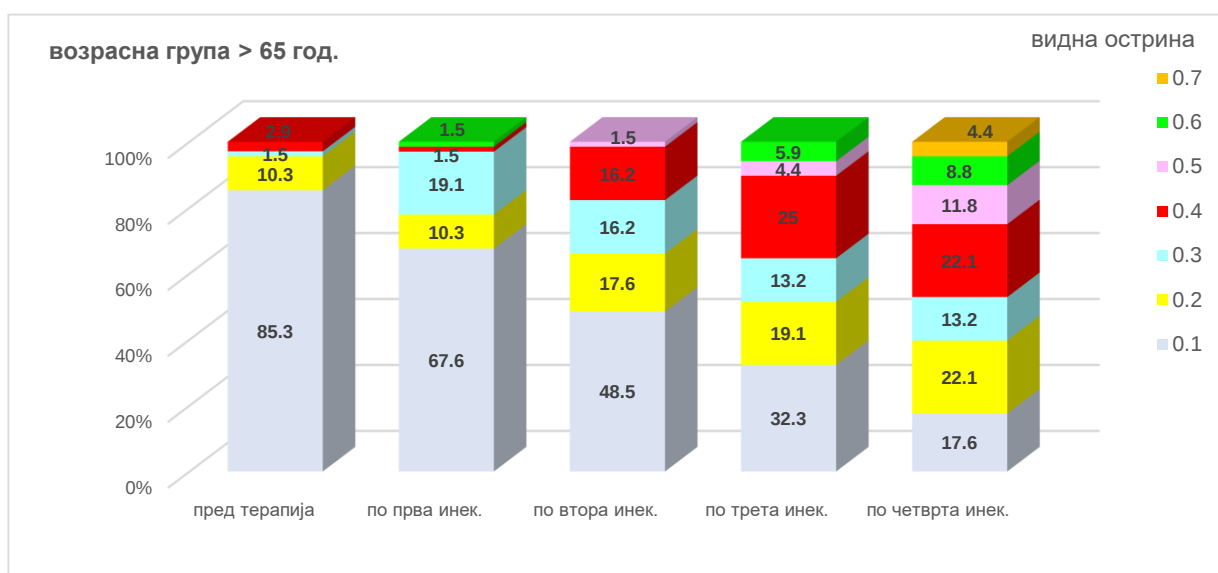
p (Fisher's exact test)

*sig $p<0.05$



Слика 31. Графички приказ на видна острина кај пациенти ≤ 65 години во тек на третманот

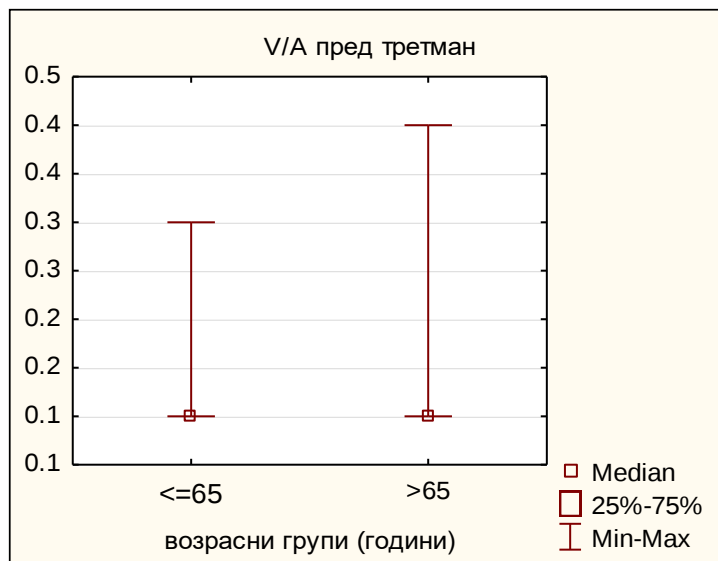
Figure 31. Graphic display of visual acuity at patients ≤65 through the treatment



Слика 31.а Графички приказ на видна острина кај пациенти >65 години во тек на третманот

Figure 31.a Graphic display of visual acuity through the treatment at patients ≤65 and patients > 65

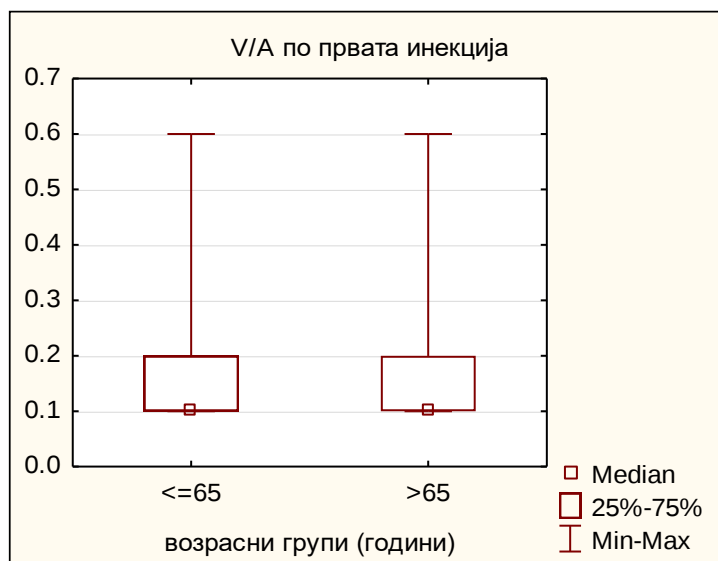
Во Слика 32 прикажана е медијаната на видната остринa кај пациентите во зависност од нивната возраст. Пред почеток на терапија, медијаната на видната остринa изнесуваше 0.1 (IQR=0.1) во двете возрасни групи (Mann-Whitney U Test $Z=0.36$ $p=0.72$).



Слика 32. Графички приказ на медијаната на видната остринa пред третман кај пациенти помлади и постари од 65 години

Figure 32. Grafic display of Median of visual acuity before the treatment at patients ≤ 65 and patients > 65 ages

По првата инјекција, медијаната на видната остринa изнесуваше 0.1 (IQR=0.1-0.2) во двете возрасни групи (Mann-Whitney U Test $Z=0.56$ $p=0.57$) (Слика 33).

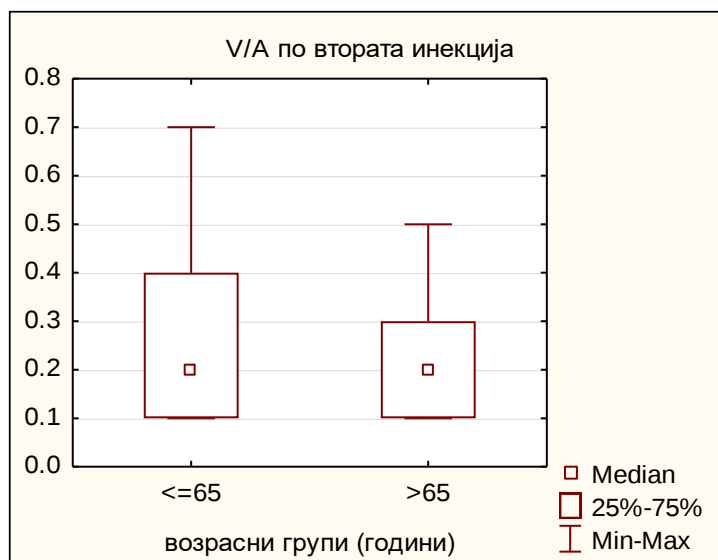


Слика 33. Графички приказ на медијаната на видната остринa по првата инјекција кај пациенти помлади и постари од 65 години

Figure 33. Grafic display of median of visual acuity after first injection at

patients ≤ 65 and patients >65 ages

По втората инјекција, медијаната на видната острина изнесуваше 0.2(IQR=0.1 - 0.4) во помладата возрасна група, 0.2(IQR=0.1 - 0.3) во постарата возрасна група (Mann-Whitney U Test $Z=1.2$ $p=0.23$) (Слика 34).

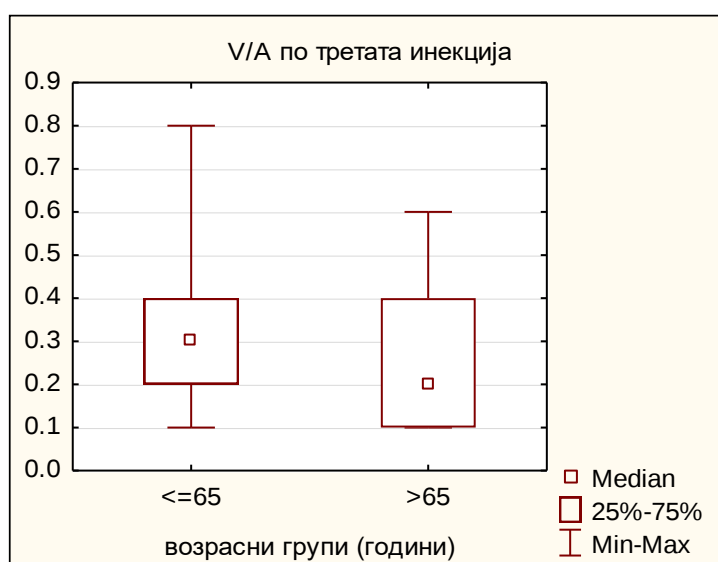


Слика 34. Графички приказ на медијаната на видната острина по втората инјекција кај пациенти помлади и постари од 65 години

Figure 34. Grafic display of Median of visual acuity after second injection

At patients ≤ 65 and patients >65 ages

По третата инјекција, медијаната на видната острина изнесуваше 0.3(IQR=0.2 - 0.4) во помладата возрасна група, 0.2(IQR=0.1 - 0.4) во постарата возрасна група (Mann-Whitney U Test $Z=1.17$ $p=0.24$) (Слика 35).

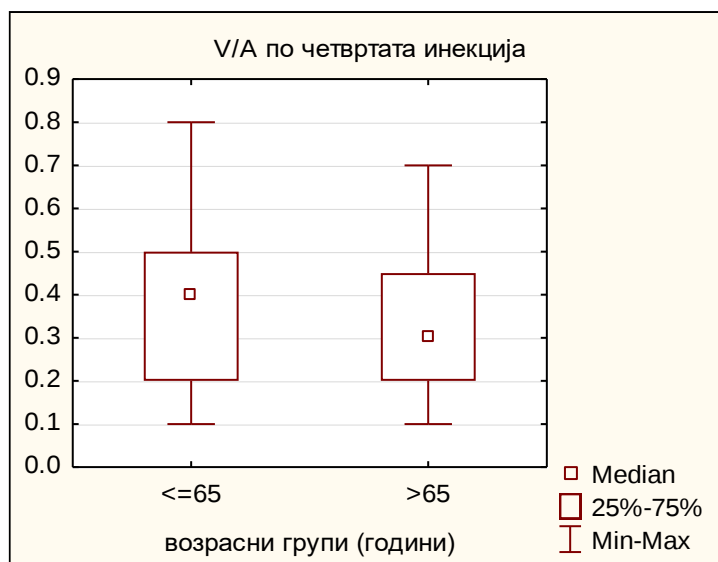


Слика 35. Графички приказ на медијаната на видната острина по третата инјекција кај пациенти помлади и постари од 65 години

Figure 35. Grafic display of Median of visual acuity after third injection

At patients ≤ 65 and patients >65 ages

По четвртата инјекција, медијаната на видната остринa изнесуваше 0.4(IQR=0.2 - 0.5) во помладата возрастна група, 0.3(IQR=0.2 - 0.45) во постарата возрастна група (Mann-Whitney U Test $Z=1.38$ $p=0.17$) (Слика 36).



Слика 36. Графички приказ на медијаната на видната остринa по четвртата инјекција кај пациенти помлади и постари од 65 години

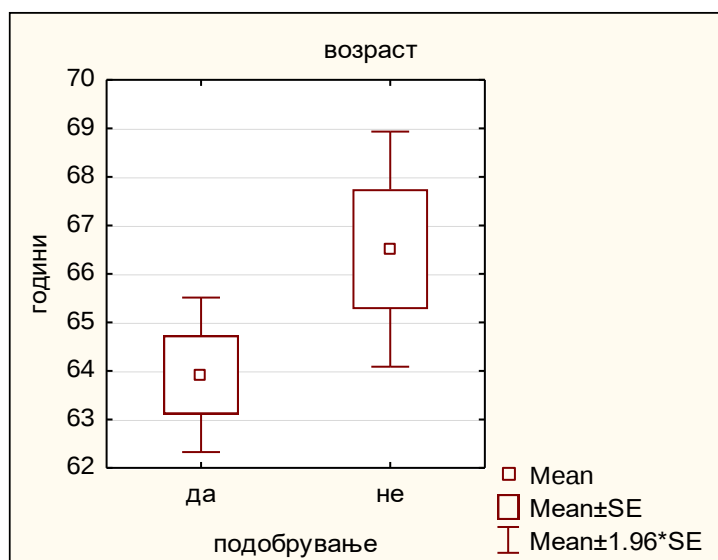
Figure 36. Grafic display of Median of visual acuity after fourth injection

At patients ≤ 65 and patients >65 ages

Просечната возраст на пациентите кај кои беше постигнато подобрување по 16 неделен третман беше 63.9 ± 8.1 години, додека просечната возраст на пациентите без подобрување беше 66.5 ± 8.8 години. Пациентите со подобрување на видната остринa беа несигнификантно помлади ($p=0.07$). (Табела 13, Слика 37).

Табела 13. Возраст на пациентите со и без подобрена видна остринa

подобрување на видна остринa	Возраст/години статистички параметри		p-level
	mean $\pm$ SD	min- max	
да	63.92 ± 8.1	43 – 88	$t=1.8$ $p=0.07$
не	66.51 ± 8.8	43 – 88	



Слика 37. Графички приказ на просечната возраст на пациентите со и без подобрена видна острина

Figure 37. Graphic display of average age of patients with and without better visual acuity

4.3 Корелација на видна острина кај пациенти од различен пол во тек на третманот и терапијата

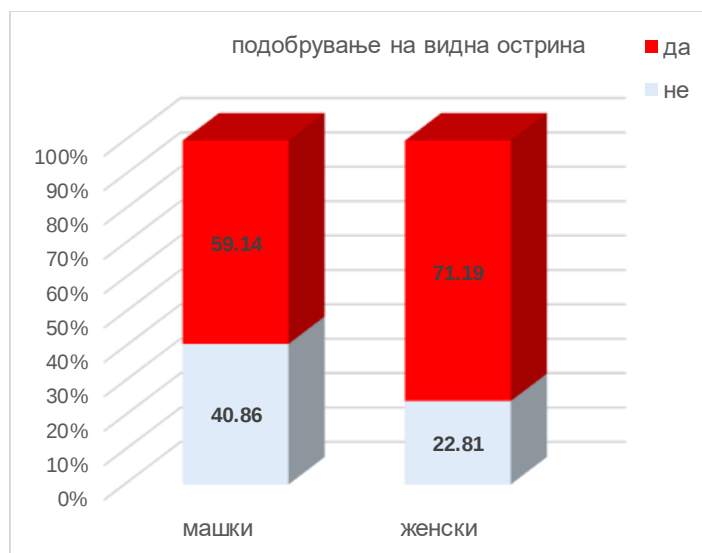
Подобрувањето на видната острина беше сигнификантно асоцирана со полот на пациентите ($p=0.023$). Кај женските пациенти сигнификантно почесто од машките беше регистрирано подобрување на видната острина – 44(71.19%) vs 55(59.14%) (Табела 14, Слика 38).

Табела 14. Полова дистрибуција на пациентите со и без подобрена видна острина

Пол	подобрување на видна острина			p-level
	n	да n (%)	не n (%)	
машки	93	55 (59.14)	38 (40.86)	$\chi^2=5.1$ * $p=0.023$
женски	57	44 (71.19)	13 (22.81)	

χ^2 (Pearson Chi-square)

*sig $p<0.05$



Слика 38. Графички приказ на полова дистрибуција на пациентите со и без подобрена видна остринa

Figure 38. Graphic display between mens and women with and without better visual acuity

Пред почеток на терапија, дистрибуцијата на пациенти со видна остринa 0.1, 0.2, 0.3 и 0.4 а во зависност од нивниот пол не беше статистички сигнификантна ($p=0.32$). Видната остринa во групата машки и женски пациенти се движеше во ранг од 0.1 до 0.4, максималната видна остринa од 0.4 беше регистрирана кај 1 пациент поединечно кај двата пола; мнозинството на пациенти од машки и женски пол пред третман имаа видна остринa 0.1 - 84(90.32%) и 46(80.7%),соодветно. (Табела 15).

Табела 15. Полова дистибуција на пациентите во однос на видната остринa пред терапија

пред терапија			
V/A Видна остринa	пол		p-level
	мажи n (%)	жени n (%)	
0.1	84 (90.32)	46 (80.7)	p=0.32
0.2	4 (4.3)	6 (10.53)	
0.3	4 (4.3)	4 (7.02)	
0.4	1 (1.07)	1 (1.75)	

p (Fisher's exact test)

Статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуција на машки и женски пациенти во однос на видната острина по првата инјекција ($p=0.29$).

По првата инјекција, поретко беа регистрирани и машки и женски пациенти со видна острина 0.1 во однос на нивниот број пред терапија – 65(69.89%) машки пациенти и 32(56.14%) женски пациенти. Максималната видна острина кај двата пола беше 0.6, регистрирана кај 1(1.07%) пациенти од машки пол и кај 2(3.51) пациенти од женски пол (Табела 16).

Табела 16. Полова дистрибуција на пациентите во однос на видната острина по првата инјекција

по прва инјекција			
V/A Видна острина	пол		p-level
	мажи n (%)	жени n (%)	
0.1	65 (69.89)	32 (56.14)	p=0.29
0.2	12 (12.9)	9 (15.79)	
0.3	12 (12.9)	13 (22.81)	
0.4	3 (3.23)	1 (1.75)	
0.6	1 (1.07)	2 (3.51)	

p (Fisher's exact test)

По втората инјекција, видната острина во групата машки пациенти се движеше во ранг од 0.1 до 0.7; 1(1.07%) машки пациенти имаа максималната видна острина од 0.7. Видната острина во групата женски пациенти беше во ранг од 0.1 до 0.6; 1(1.75%) женски пациенти имаа максималната видна острина од 0.6. Женските пациенти поретко од машките имаа видна острина 0.1 – 22(38.66%) vs 45(48.39%). Статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуција на машки и женски пациенти во однос на видната острина по втората инјекција ($p=0.61$) (Табела 17).

**Табела 17. Полова дистрибуција на пациентите во однос на видната
острина по втората инјекција**

по втора инјекција			
V/A Видна острина	пол		p-level
	мажи n (%)	жени n (%)	
0.1	45 (48.39)	22 (38.6)	p=0.61
0.2	19 (20.43)	9 (15.79)	
0.3	11 (11.83)	9 (15.79)	
0.4	14 (15.05)	14 (24.56)	
0.5	2 (2.15)	2 (3.51)	
0.6	1 (1.07)	1 (1.75)	
0.7	1 (1.07)		

p (Fisher's exact test)

За $p=0.021$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во дистрибуцијата на машки и женски пациенти во однос на видната острина по третата инјекција. Машките пациенти најчесто имаа видна острина 0.1 – 30(32.26%), додека кај женските пациенти најчесто видната острина беше 0.4 – 19(33.33%).

Споредбата на двата пола во однос на поединичните категории видна острина презентираше значајно поголем процент на машки пациенти со видна острина 0.1 – (32.26% vs 17.54%, $p=0.048$) и значајно поголем процент на женски пациенти со видна острина 0.4 (33.33% vs 15.05%, $p=0.0087$).

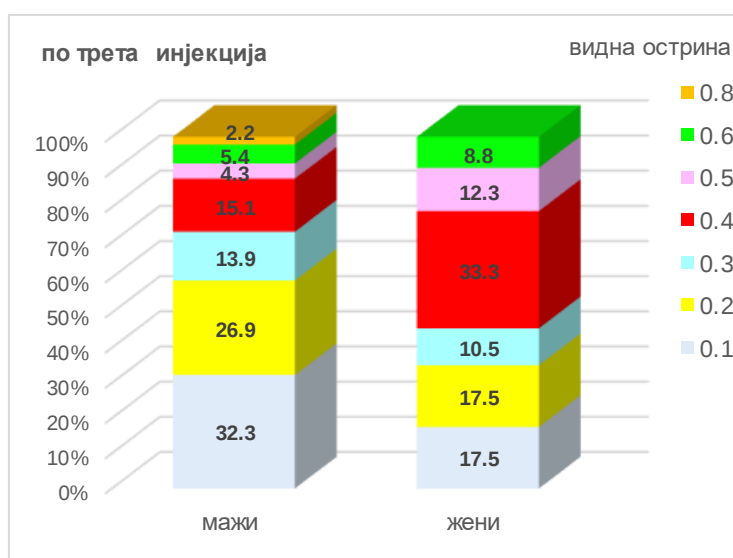
По третата инјекција, видната острина во групата машки пациенти се движеше во ранг од 0.1 до 0.8, максималната видна острина од 0.8 беше регистрирана кај 2(2.15%)пациенти;женските пациентите имаа видна острина во ранг од 0.1 до 0.6, максималната видна острина од 0.6 беше регистрирана кај 5(8.77%) (табела 18, слика 39).

**Табела 18. Полова дистрибуција на пациентите во однос на видната
острина по третата инјекција**

по трета инјекција				
V/A Видна острина	пол		p-level	
	мажи n (%)	жени n (%)		
0.1	30 (32.26)	10 (17.54)	*p=0.021	*p=0.048
0.2	25 (26.88)	10 (17.54)		
0.3	13 (13.98)	6 (10.53)		
0.4	14 (15.05)	19 (33.33)		**p=0.0087
0.5	4 (4.3)	7 (12.28)		
0.6	5 (5.38)	5 (8.77)		
0.8	2 (2.15)			

p (Fisher's exact test)

*sig $p < 0.05$; **sig $p < 0.01$



**Слика 39. Графички приказ на полова дистрибуција на пациентите во однос на
видната острина по третата инјекција**

Figure 39. Graphic display of gender distribution of patients in accordance with visual acuity after the third injection

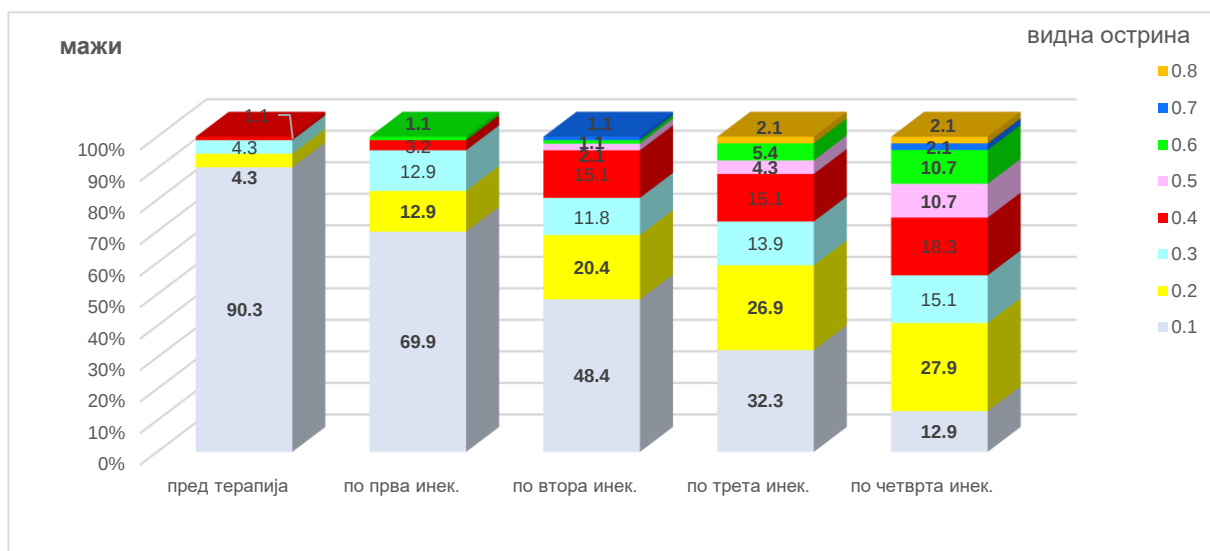
По завршениот третман не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во дистрибуцијата на машки и женски пациенти во зависност од видната острина ($p=0.14$)

Согласно добиените резултати, по четвртата инјекција видна острина 0.1, 0.2, 0.3, 0.6 и 0.8 имаа незначајно почесто машките пациенти – 12(12.9%) vs 5(8.77%), 26(27.96%) vs 8(14.03%), 14(15.05%) vs 8(14.03%), 10(10.75%) vs 4(7.02%) и 2(2.15%) vs 0; видна острина 0.4, 0.5 и 0.7 незначајно почесто имаа женските пациенти – 18(31.58%) vs 17(18.28%), 12(21.05%) vs 10(10.75%) и 2(3.51%) vs 2(2.15%) (Табела 19, Слика 40, Слика 40а).

Табела 19. Полова дистрибуција на пациентите во однос на видната острина по четвртата инјекција

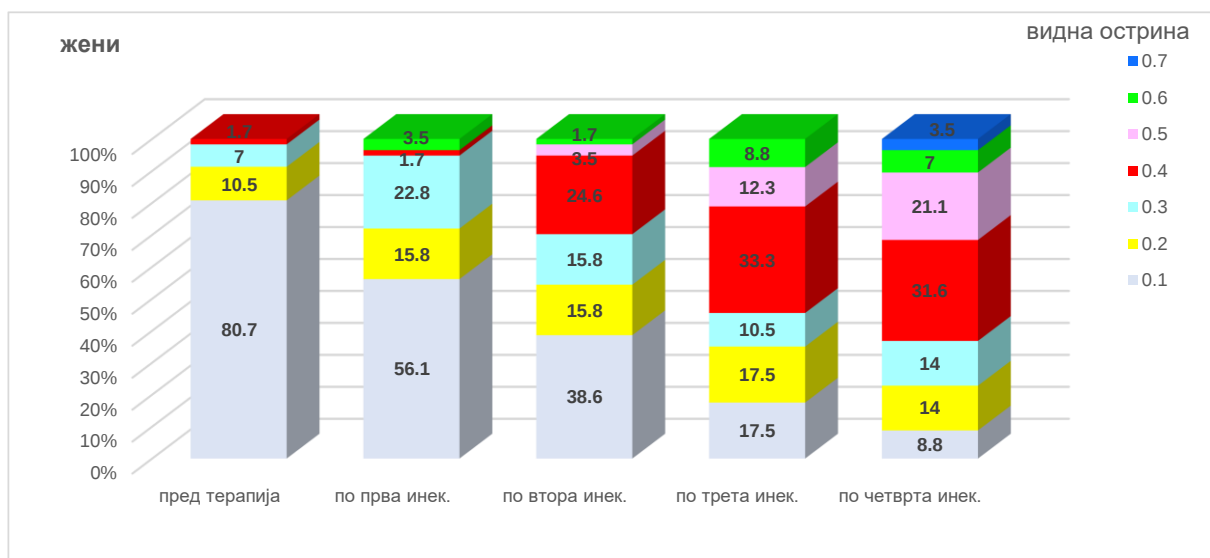
по четврта инјекција			
V/A Видна острина	пол		p-level
	мажи n (%)	жени n (%)	
0.1	12 (12.9)	5 (8.77)	p=0.14
0.2	26 (27.96)	8 (14.03)	
0.3	14 (15.05)	8 (14.03)	
0.4	17 (18.28)	18 (31.58)	
0.5	10 (10.75)	12 (21.05)	
0.6	10 (10.75)	4 (7.02)	
0.7	2 (2.15)	2 (3.51)	
0.8	2 (2.15)		

p (Fisher's exact test)



Слика 40. Графички приказ на видна остринa кај пациенти од машки пол во тек на третманот

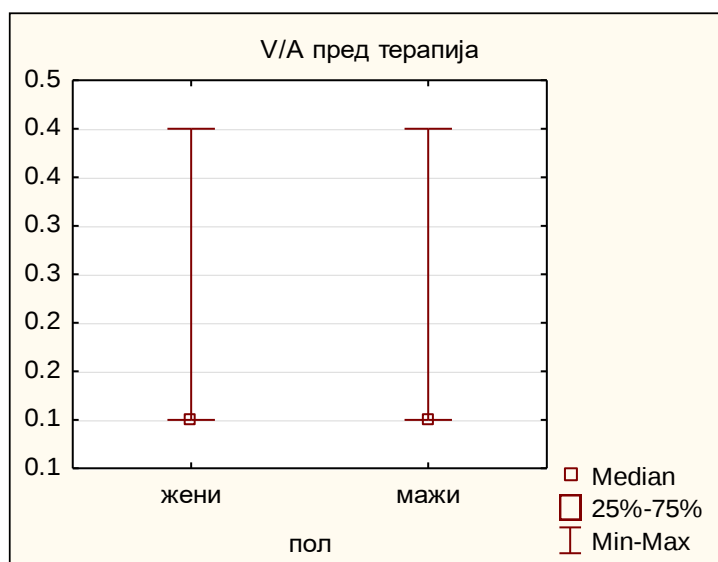
Figure 40. Graphic display of visual acuity on mens during the treatment



Слика 40a. Графички приказ на видна остринa кај пациенти од женски пол во тек на третманот

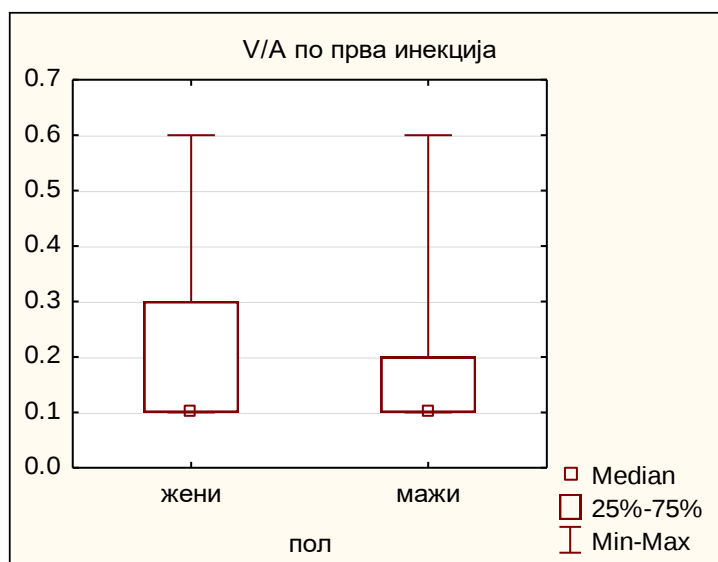
Figure 40a. Graphic display of visual acuity on women during the treatment

На Слика 41 прикажана е медијаната на видната остринa кај пациентите во зависност од нивниот пол. Пред почеток на терапија, медијаната на видната остринa изнесуваше 0.1(IQR=0.1) кај двата пола (Mann-Whitney U Test $Z=1.6$ $p=0.1$)



Слика 41. Графички приказ на медијаната на видната острина пред третман кај женските и машки пациенти

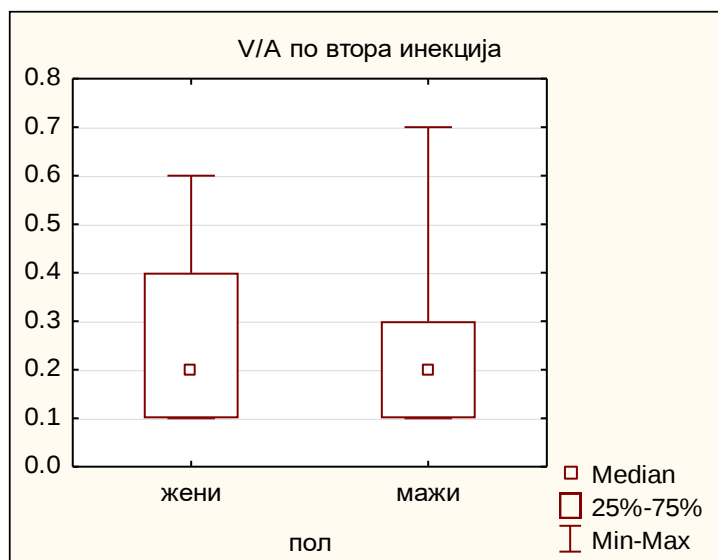
По првата инјекција, медијаната на видната острина изнесуваше 0.1(IQR=0.1-0.3) кај женските пациенти, 0.1(IQR=0.1-0.2) кај пациентите од машки пол (Mann-Whitney U Test $Z=1.48$ $p=0.14$) (слика 42).



Слика 42. Графички приказ на медијаната на видната острина по првата инјекција кај женските и машки пациенти

Figure 42. Graphic display of Median value of visual acuity between women and mens after first injection

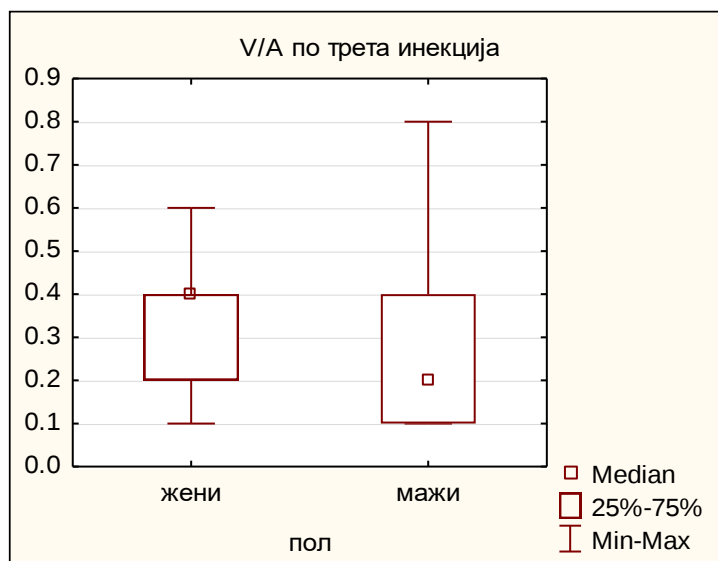
По втората инјекција, медијаната на видната острина изнесуваше 0.2(IQR=0.1-0.4) кај женските пациенти, 0.2(IQR=0.1-0.3) кај пациентите од машки пол (Mann-Whitney U Test $Z=1.48$ $p=0.14$) (Слика 43).



Слика 43. Графички приказ на медијаната на видната острина по втората инјекција кај женските и машки пациенти

Figure 43. Graphic display of Median value of visual acuity between women and mens after second injection

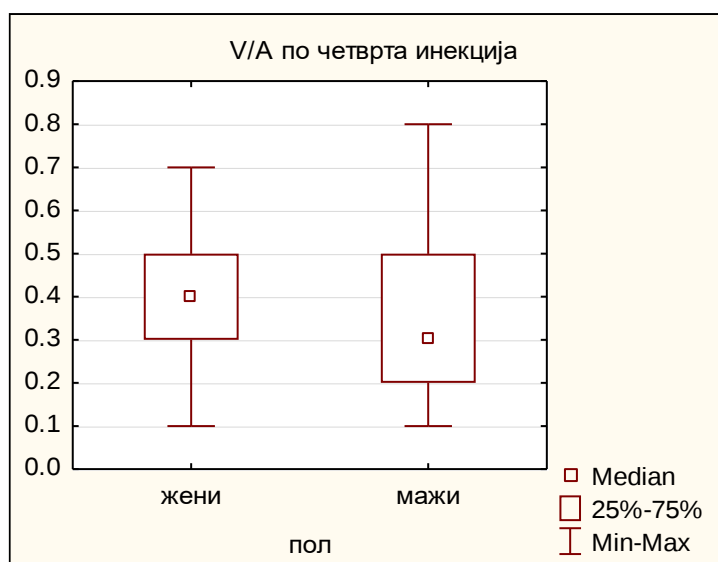
По третата инјекција, медијаната на видната острина изнесуваше 0.4(IQR=0.2-0.4) кај женските пациенти, 0.2(IQR=0.1-0.4) кај пациентите од машки пол (Mann-Whitney U Test $Z=2.97$ $p=0.003$) (Слика 44).



Слика 44. Графички приказ на медијаната на видната острина по третата инјекција кај женските и машки пациенти

Figure 44. Graphic display of Median value of visual acuity between women and mens after third injection

По четвртата инјекција, медијаната на видната остринa изнесуваше 0.4(IQR=0.3-0.5) кај женските пациенти, 0.3(IQR=0.2-0.5) кај пациентите од машки пол (Mann-Whitney U Test $Z=1.7$ $p=0.089$) (Слика 45).



Слика 45. Графички приказ на медијаната на видната остринa по четвртата инјекција кај женските и машки пациенти

Figure 45. Graphic display of Median value of visual acuity between women and mens after fourth injection

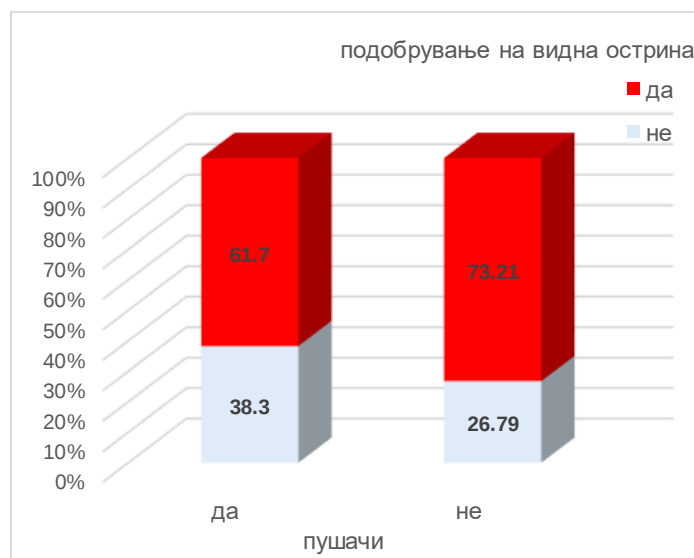
4.4 Корелација на видната острина кај пушачи и непушачи во тек на третманот и терапијата

Кај непушачите споредено со пушачите почесто беше регистрирано подобрување на видната острина –41(73.21%) vs 58(61.7%), но разликата не беше доволна да се потврди и статистички како сигнификантна ($p=0.15$) (Табела 20, Слика 46).

Табела 20. Дистрибуција на пациентите пушачи и непушачи со и без подобрена видна острина

Пушачи	подобрување на видна острина			p-level
	n	да n (%)	не n (%)	
да	94	58 (61.7)	36 (38.3)	$\chi^2=2.1$ $p=0.15$
не	56	41 (73.21)	15 (26.79)	

χ^2 (Pearson Chi-square)



Слика 46. Графички приказ на дистрибуција на пушачи и непушачи со и без подобрена видна острина

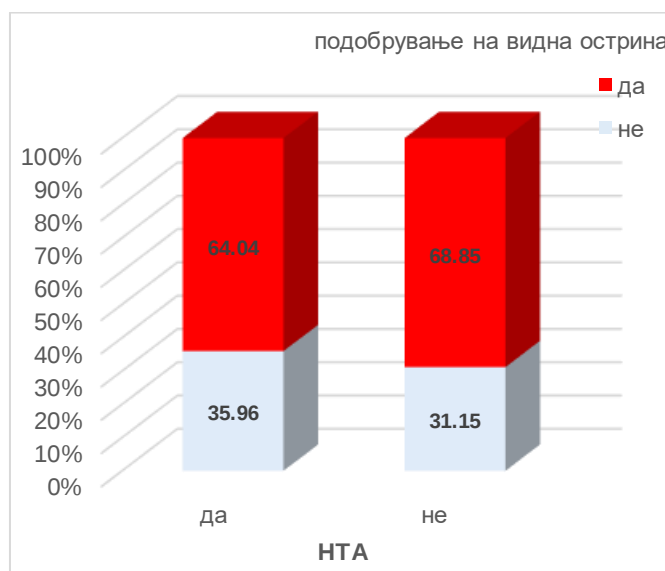
Figure 46. Graphic display of distribution between smokers and non smokers with and without better visual acuity

Во групата пациенти со висок притисок подобрување на видната острина по завршениот третман беше постигнато кај 57(64.04%), во групата пациенти без висок притисок, 42(68.85%) пациенти имаа подобрување на видната острина. Почестиот наод на подобрување на видната острина кај пациентите без хипертензија не се потврди статистички како сигнификантно ($p=0.54$) (Табела 21, Слика 47).

Табела 21. Дистрибуција на пациентите со и без висок притисок во однос на подобрена/неподобрена видна острина

HTA	подобрување на видна острина			p-level
	n	да n (%)	не n (%)	
да	89	57 (64.04)	32 (35.96)	$\chi^2=0.37$ $p=0.54$
не	61	42 (68.85)	19 (31.15)	

χ^2 (Pearson Chi-square)



Слика 47. Графички приказ на дистрибуција на пациентите со и без висок притисок во однос на подобрена/неподобрена видна острина

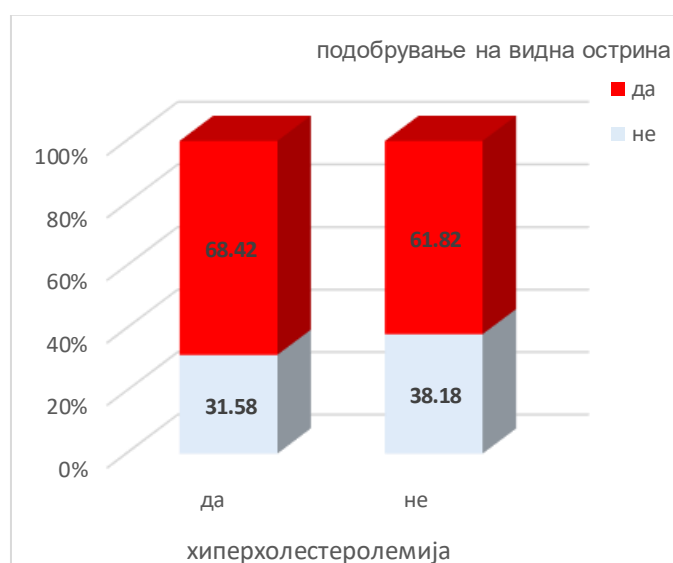
Figure 47. Graphic display of distribution between patients with and without hypertension with accordance to better visual acuity

Пациентите со и без хиперхолестеролемија не се разликуваа сигнификантно во однос на фреквентноста на подобрена видна острина – 65(68.42%) vs 34(61.82%), $p=0.41$ (Табела 22, слика 48)

Табела 22. Дистрибуција на пациентите со и без хиперхолестеролемија во однос на подобрена/неподобрена видна острина

Хиперхолестеролемија	подобрување на видна острина			p-level
	n	да n (%)	не n (%)	
да	95	65 (68.42)	30 (31.58)	$\chi^2=0.68$ $p=0.41$
не	55	34 (61.82)	21 (38.18)	

χ^2 (Pearson Chi-square)



Слика 48. Графички приказ на дистрибуција на пациентите со и без хиперхолестеролемија во однос на подобрена/неподобрена видна острина

Figure 48. Graphic display of distribution between patients with and without hypercholesterolemia with accordance to better visual acuity

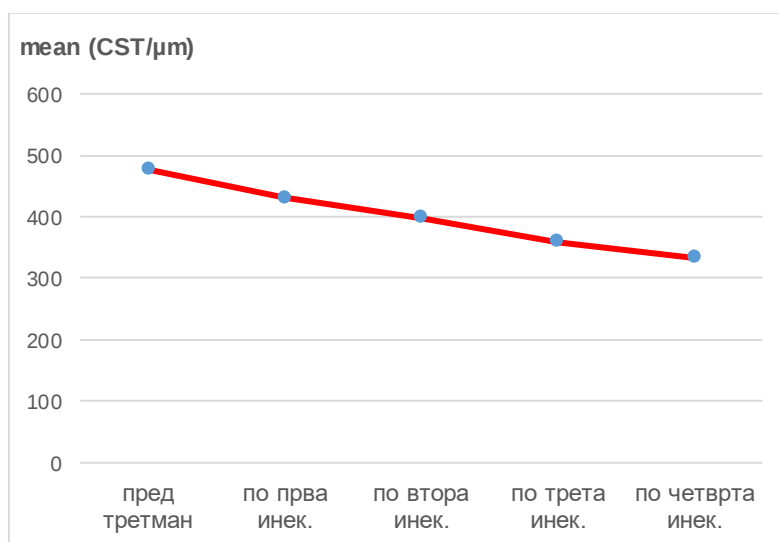
4.5 Корелација на дебелина на ретината во делот на макулата или CST- (*central subfield thickness*) во тек на третманот и терапијата

Во Табела 23 прикажани се вредностите на CST параметарот (*central subfield thickness*) или дебелината на макулата од ретината во испитуваниот период (пред терапија, по прва, втора, трета и четврта инјекција на анти-VEGF). Просечните вредности на CST пред почеток на терапија беа $476.62 \pm 117.7\mu\text{m}$, 431.11 ± 94.1 , 398.17 ± 78.5 , 358.78 ± 67.2 и $333.05 \pm 63.1\mu\text{m}$, соодветно по прва, втора, трета и четврта инјекција (Табела 23, Слика 49, 49а).

Табела 23. Вредности на CST во текот на третманот

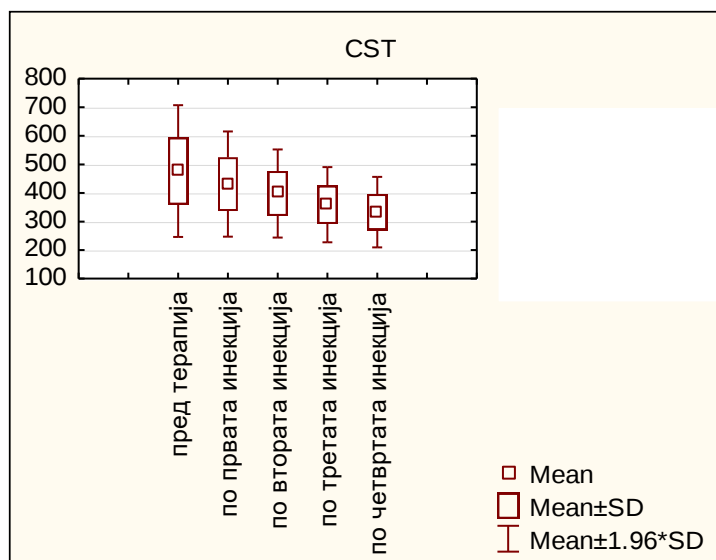
CST/ μm	статистички параметри	
	mean $\pm$ SD	min- max
пред третман	476.62 ± 117.7	311 – 801
по прва инјекција	431.11 ± 94.1	301 – 766
по втора инјекција	398.17 ± 78.5	288 – 623
по трета инјекција	358.78 ± 67.2	259 – 577
по четврта инјекција	333.05 ± 63.1	226 – 555
пред / по третман намалување%	30.12%	

Процентуалното намалување на CST по третманот беше 30.12%.



Слика 49. Линиски дијаграм за вредностите на CST во анализираниот период на третман

Figure 49. Line diagram of CST value during the treatment
(before injection, after 1, 2, 3 and 4 injection)



Слика 49а. Графички приказ на просечните вредности на CST во текот на третманот

Figure 49. Graphic display of average value of CST during the treatment
(before injection, after 1, 2, 3 and 4 injection)

Резултатите од *Repeated Measures ANOVA* анализата со *Greenhouse-Geisser* корекција презентираат сигнификантна разлика во просечните вредности на CST во анализираниот период пред третманот, по прва, втора, трета и четврта доза на анти- VEGF. [$F(1.339, 199.447) = 313.17, p < 0.0001$]. *Post-hoc* анализата со *Bonferoni* корекција покажа значајно намалување на CST во сите временски точки, односно се потврди сигнификантна разлика меѓу секој пар временски точки дадена инјекција. CST вредноста статистички значајно се намалила за 45.513µm по првата инјекција, и потоа дополнително се намалил за 32.94513µm по втората инјекција, 39.3875µm по третата инјекција, и за 25.733513µm по четвртата инјекција. По четири дози анти-VEGF, вредноста на CST беше значајно намалена за 143.573 µm ($p < 0.0001$) (Табела 24,24а).

Табела 24. Repeated Measures ANOVA

CST						
Tests of Within-Subjects Effects						
Source		Type III Sum of Squares	df	Mean square	F	Sig.
factor 1	Sphericity Assumed	1953361.17	4	488340.292	313.17	0.000
	Greenhouse-Geisser	1953361.17	1.339	1459289.967	313.171	0.000
	Huynh-Feldt	1953361.17	1.346	1450992.121	313.171	0.000
	Lower-bound	1953361.17	1.000	1953361.168	313.171	0.000
Error (factor 1)	Sphericity Assumed	929367.23	596	1559.341		
	Greenhouse-Geisser	929367.23	199.447	4659.723		
	Huynh-Feldt	929367.23	200.587	4633.227		
	Lower-bound	929367.23	149.000	6237.364		

Табела 24а.

CST						
Pairwise Comparisons						
(I) factor1	(J) factor1	Mean Difference	Std. Error	Sig. ^b	95% Confidence Interval for Difference ^b	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	45.513	3.115	0.000	36.638	54.388
	3	78.453	4.575	0.000	65.418	91.488
	4	117.840	6.323	0.000	99.823	135.857
	5	143.573	7.578	0.000	121.981	165.166
2	3	32.940	2.129	0.000	26.875	39.005
	4	72.327	4.130	0.000	60.558	84.095

	5	98.060	5.462	0.000	82.497	113.623
3	4	39.387	2.721	0.000	31.633	47.140
	5	65.120	3.890	0.000	54.036	76.204
4	5	25.733	2.435	0.000	18.796	32.670

The mean difference is significant at the ,05 level.

Adjustment for multiple comparisons: Bonferroni

***sig p<0.0001

4.6 Корелација на вредностите на CST и видната острина кај пациентите во тек на третманот и терапијата

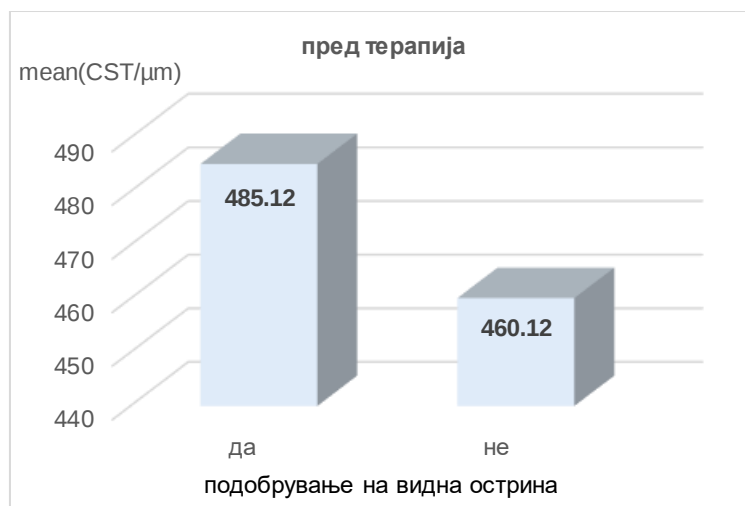
Пациентите со и без подобрување на видната острина не се разликуваа сигнификантно во однос на вредностите на CST пред почетокот на терапијата (485.12 ± 116.0 vs $460.12 \pm 120.3\mu\text{m}$, $p=0.22$).

По завршениот третман CST имаше несигнификантно пониски вредности кај пациентите со подобрување на видната острина (329.73 ± 52.8 vs $339.49 \pm 79.4\mu\text{m}$, $p=0.37$). Процентуалното просечно намалување на CST беше поголемо во групата со подобрување на видната острина (32.03% vs 26.22%) (Табела 25, Слика 50, 50а).

Табела 25. Вредности на CST кај пациенти со и без подобрена видна острина пред и по терапија

CST/ μm	статистички параметри mean $\pm$ SD (подобрување на видна острина)		p-level
	да (n=99)	не (n=51)	
пред терапија	485.12 ± 116.0	460.12 ± 120.3	$t=1.2$ $p=0.22$
по терапија	329.73 ± 52.8	339.49 ± 79.4	$t=0.9$ $p=0.37$
пред / по третман намалување%	-32.03%	-26.22%	

t (Student t-test)



Слика 50. Графички приказ на просечните вредности на CST/μm пред третман кај пациентите со и без подобрена видна острина

Figure 50. Graphic display of average value of CST/μm before the treatment in patients with and without better visual acuity



Слика 50а. Графички приказ на просечните вредности на CST/μm по третман кај пациентите со и без подобрена видна острина

Figure 50a. Graphic display of average value of CST/μm after the treatment in patients with and without better visual acuity

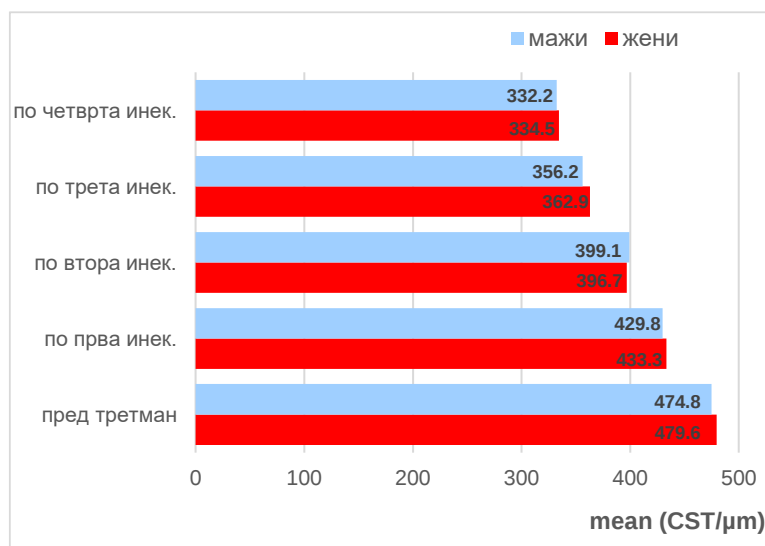
4.7 Корелација на вредностите на CST кај пациенти од различен пол и возраст во тек на третманот и терапијата

Полот на пациентите немаше сигнификанто влијание на CST параметарот во сите анализирани временски точки: пред терапија ($p=0.81$), по првата инјекција ($p=0.82$), по втората инјекција ($p=0.855$), по третата инјекција ($p=0.55$) и по четвртата инјекција ($p=0.83$). Просечните вредности на CST изнесуваа: пред третман 479.56 ± 126.9 и $474.82 \pm 112.3 \mu\text{m}$, соодветно кај жените и мажите; по првата инјекција 433.29 ± 99.4 и $429.76 \pm 91.1 \mu\text{m}$, соодветно кај жените и мажите; по втората инјекција 396.67 ± 79.1 и $399.09 \pm 78.6 \mu\text{m}$, соодветно кај жените и мажите; по третата инјекција 362.98 ± 68.5 и $356.21 \pm 66.7 \mu\text{m}$, соодветно кај жените и мажите; и, по четвртата инјекција 334.47 ± 58.1 и $332.17 \pm 66.2 \mu\text{m}$, соодветно кај жените и мажите. (Табела 26, Слика 51). Процентуалното просечно намалување на CST беше слично кај женските и машки пациенти (30.25% vs 30.04%).

Табела 26. Вредности на CST во тек на третманот во зависност од полот на пациентите

CST/ μm	статистички параметри mean $\pm$ SD		p-level
	жени (n=57)	мажи (n=93)	
пред третман	479.56 $\pm$ 126.9	474.82 $\pm$ 112.3	t=0.24 p=0.81
по прва инјекција	433.29 $\pm$ 99.4	429.76 $\pm$ 91.1	t=0.22 p=0.82
по втора инјекција	396.67 $\pm$ 79.1	399.09 $\pm$ 78.6	t=0.18 p=0.855
по трета инјекција	362.98 $\pm$ 68.5	356.21 $\pm$ 66.7	t=0.6 p=0.55
по четврта инјекција	334.47 $\pm$ 58.1	332.17 $\pm$ 66.2	t=0.21 p=0.83
пред / по третман намалување%	-30.25%	-30.04%	

t (Student t-test)



Слика 51. Графички приказ на просечните вредности на CST во тек на третманот во зависност од полот на пациентите

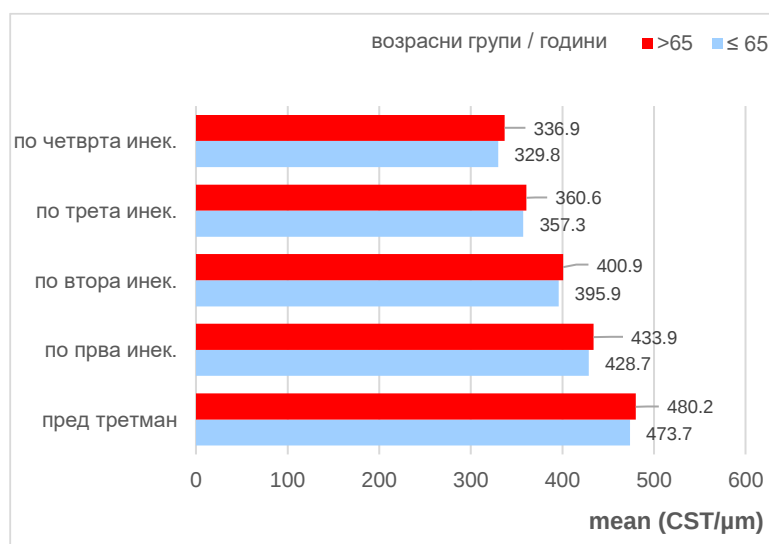
Figure 51. Graphic display of average values of CST trough the treatment with accordance to the gender

Пациентите од постарата возрасна група, над 65 години, имаа несигнификантно повисоки вредности на CST од пациентите од помладата возрасна група, на 65-годишна возраст и помлади: 480.18 ± 121.4 vs 473.67 ± 115.1 μm , пред третман ($p=0.74$); 433.98 ± 96.8 vs 428.72 ± 92.2 μm , по првата инјекција ($p=0.73$); 400.88 ± 81.6 vs 395.91 ± 76.3 μm , по втората инјекција ($p=0.7$); 360.59 ± 72.1 vs 357.28 ± 63.4 μm , по третата инјекција ($p=0.765$); 336.93 ± 68.5 vs 329.83 ± 58.3 μm , по четвртата инјекција ($p=0.49$) (Табела 27, Слика 52). Процентуалното просечно намалување на CST беше поголемо во помладата возрасна група (30.37% vs 29.83%).

**Табела 27. Вредности на CST во тек на третманот во зависност од
возраста на пациентите**

CST/ μm	статистички параметри mean $\pm$ SD		p-level
	≤ 65 год.(n=82)	>65 год(n=68)	
пред третман	473.67 $\pm$ 115.1	480.18 $\pm$ 121.4	t=0.33 p=0.74
по прва инјекција	428.72 $\pm$ 92.2	433.98 $\pm$ 96.8	t=0.34 p=0.73
по втора инјекција	395.91 $\pm$ 76.3	400.88 $\pm$ 81.6	t=0.38 p=0.7
по трета инјекција	357.28 $\pm$ 63.4	360.59 $\pm$ 72.1	t=0.3 p=0.765
по четврта инјекција	329.83 $\pm$ 58.3	336.93 $\pm$ 68.5	t=0.685 p=0.49
пред / по третман намалување%	-30.37%	-29.83%	

t (Student t-test)



Слика 52. Графички приказ на просечните вредности на CST во тек на третманот во зависност од возраста на пациентите

Figure 52. Graphic display of average value of CST during the treatment with accordance to ages of the patients

4.8 Корелација на вредностите на CST кај пушачи и непушачи во тек на третманот и терапијата

CST вредностите сигнификантно зависеа од пушачкиот статус на пациентите, и беа сигнификантно повисоки кај пушачите.

Просечните вредности на CST пред почеток на терапија изнесуваа $507.18 \pm 125.3 \mu\text{m}$ кај пушачите, $455.67 \pm 107.9 \mu\text{m}$ кај непушачите, разликата од $51.57 \mu\text{m}$ беше статистички сигнификантна за $p=0.008$;

Просечните вредности на CST по првата инјекција изнесуваа $455.71 \pm 100.1 \mu\text{m}$ кај пушачите, $414.25 \pm 86.2 \mu\text{m}$ кај непушачите, разликата од $41.46 \mu\text{m}$ беше статистички сигнификантна за $p=0.007$;

Просечните вредности на CST по втората инјекција изнесуваа $419.03 \pm 82.1 \mu\text{m}$ кај пушачите, $383.86 \pm 73.12 \mu\text{m}$ кај непушачите, разликата од $35.117 \mu\text{m}$ беше статистички сигнификантна за $p=0.0066$;

Просечните вредности на CST по третата инјекција изнесуваа $376.46 \pm 71.1 \mu\text{m}$ кај пушачите, $346.66 \pm 61.9 \mu\text{m}$ кај непушачите, разликата од $29.8 \mu\text{m}$ беше статистички сигнификантна за $p=0.0072$;

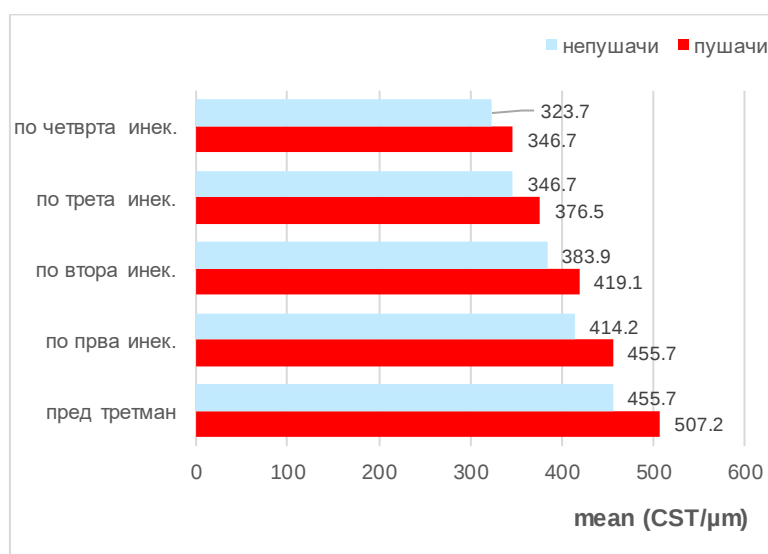
Просечните вредности на CST по последата четврта инјекција изнесуваа $346.72 \pm 66.7 \mu\text{m}$ кај пушачите, $323.67 \pm 58.9 \mu\text{m}$ кај непушачите, разликата од $23.05 \mu\text{m}$ беше статистички сигнификантна за $p=0.027$ (Табела 28, Слика 53).

Табела 28. Вредности на CST во тек на третманот во зависност од пушачкиот статус на пациентите

CST/ μm	статистички параметри mean $\pm$ SD		p-level
	пушачи (n=94)	непушачи (n=56)	
пред третман	507.18 ± 125.3	455.67 ± 107.9	$t=2.7^{**}p=0.008$
по прва инјекција	455.71 ± 100.1	414.25 ± 86.2	$t=2.7^{**}p=0.007$
по втора инјекција	419.03 ± 82.1	383.86 ± 73.1	$t=2.75^{**}p=0.0066$
по трета инјекција	376.46 ± 71.1	346.66 ± 61.9	$t=2.72^{**}p=0.0072$
по четврта инјекција	346.72 ± 66.7	323.67 ± 58.9	$t=2.23^{*}p=0.027$

t (Student *t*-test)

*sig $p < 0.05$; **sig $p < 0.01$



Слика 53. Графички приказ на просечните вредности на CST во тек на третманот во зависност од пушачкиот статус

Figure 53. Graphic display of average value of CST during the treatment with accordance to the status of the patient's smokers/nonsmokers

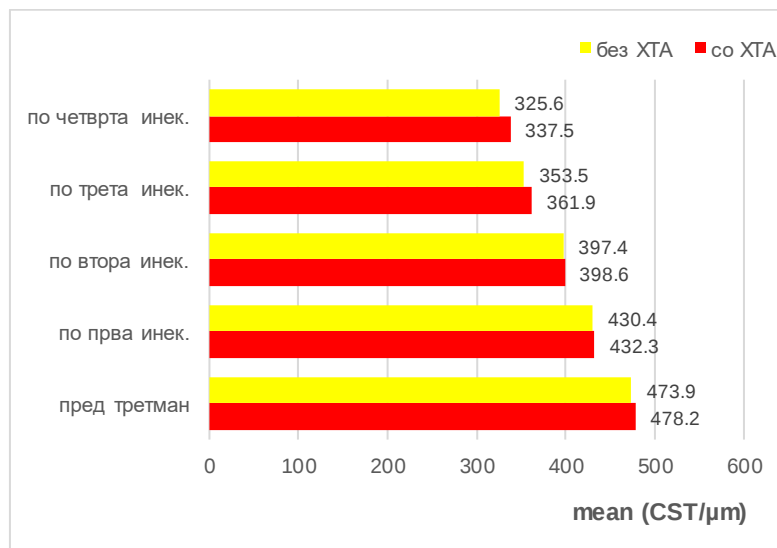
4.9 Корелација на вредностите на CST кај пациенти со различен крвен притисок и холестеролемија во тек на третманот и терапијата

Пациентите со висок притисок во споредба со пациентите без висок притисок имаа слични CST вредности пред почеток на терапија (478.24 ± 121.1 vs 473.89 ± 112.7 µm, $p=0.83$), по првата и втората инјекција (432.27 ± 95.7 vs 430.41 ± 93.6 µm, $p=0.91$) и (398.59 ± 80.1 vs 397.45 ± 76.6 µm, $p=0.93$) соодветно, а несигнификантно повисоки по третата и четвртата инјекција (361.92 ± 70.3 vs 353.50 ± 61.9 µm, $p=0.46$) и (337.46 ± 66.2 vs 325.64 ± 57.2 µm, $p=0.27$), соодветно (Табела 29, Слика 54).

Табела 29. Вредности на CST во тек на третманот кај пациентите со и без висок притисок

CST/ μm	статистички параметри mean $\pm$ SD		p-level
	со ХТА (n=89)	без ХТА (n=61)	
пред третман	478.24 $\pm$ 121.1	473.89 $\pm$ 112.7	t=0.22 p=0.83
по прва инјекција	432.27 $\pm$ 95.7	430.41 $\pm$ 93.6	t=0.12 p=0.91
по втора инјекција	398.59 $\pm$ 80.1	397.45 $\pm$ 76.6	t=0.09 p=0.93
по трета инјекција	361.92 $\pm$ 70.3	353.50 $\pm$ 61.9	t=0.74 p=0.46
по четврта инјекција	337.46 $\pm$ 66.2	325.64 $\pm$ 57.2	t=1.11 p=0.27

t (Student t-test)



Слика 54. Графички приказ на просечните вредности на CST во тек на третманот кај пациентите со и без висок притисок

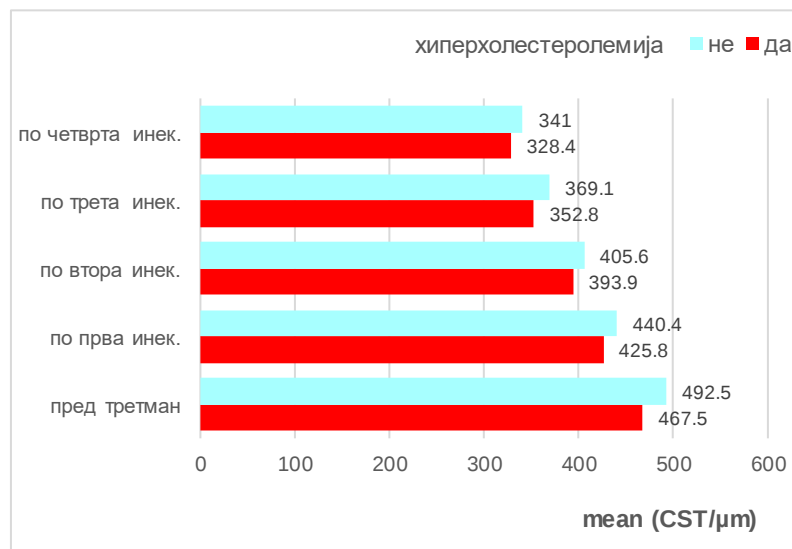
Figure 54. Graphic display of average value of CST during the treatment on patients with and without hypertension

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика меѓу пациентите со и без хиперхолестеролемија во однос на вредностите на CST во сите анализирани точки: пред терапија (467.45 ± 1.5 vs $492.45 \pm 0.07 \mu\text{m}$, $p=0.21$), по првата инјекција (425.82 ± 1.3 vs $440.24 \pm 0.3 \mu\text{m}$, $p=0.37$), по втората инјекција (393.88 ± 1.2 vs $405.56 \pm 0.3 \mu\text{m}$, $p=0.38$), по третата инјекција (352.80 ± 1.7 vs $369.11 \pm 0.02 \mu\text{m}$, $p=0.15$), и по завршената терапија (328.43 ± 1.8 vs $341.02 \pm 0.01 \mu\text{m}$, $p=0.24$) (Табела 30, Слика 55).

**Табела 30. Вредности на CST во тек на третманот кај пациентите со и без
хиперхолестеролемија**

CST/ μm	статистички параметри mean $\pm$ SD (Хиперхолестеролемија)		p-level
	да (n=95)	не (n=55)	
пред третман	467.45 $\pm$ 1.5	492.45 $\pm$ 0.07	t=1.26 p=0.21
по прва инјекција	425.82 $\pm$ 1.3	440.24 $\pm$ 0.3	t=0.9 p=0.37
по втора инјекција	393.88 $\pm$ 1.2	405.56 $\pm$ 0.3	t=0.88 p=0.38
по трета инјекција	352.80 $\pm$ 1.7	369.11 $\pm$ 0.02	t=1.44 p=0.15
по четврта инјекција	328.43 $\pm$ 1.8	341.02 $\pm$ 0.01	t=1.18 p=0.24

t (Student *t*-test)



Слика 55. Графички приказ на просечните вредности на CST во анализираниот период кај пациентите со и без хиперлипидемија

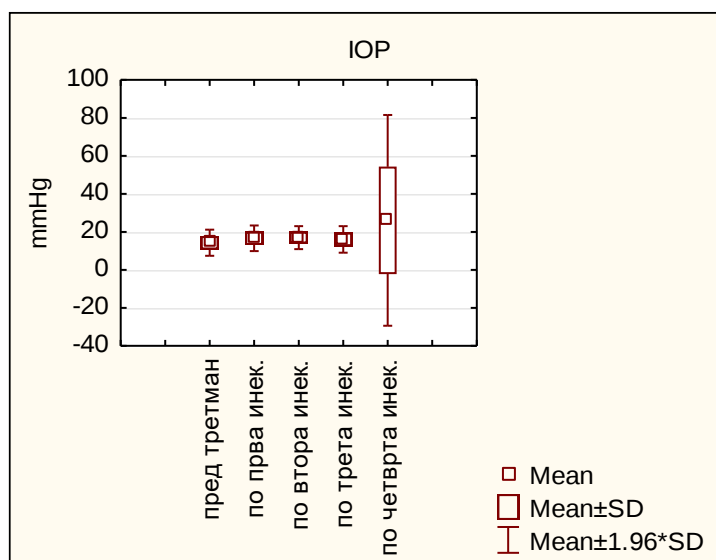
Figure 55. Graphic display of average value of CST during the treatment on patients with and without hypercholesterolemia

4.10 Корелација на вредностите на интраокуларен притисок (*intraocular pressures IOP*) со видната острина во тек на третманот и терапијата

Во Табела 31 прикажани се вредностите на интраокуларен притисок (IOP) во испитуваниот период (пред терапија, по прва инјекција, пред и по втора инјекција, пред и по трета инјекција, и пред и по четврта инјекција на анти-VEGF). Просечните вредности на IOP пред почеток на терапија беа 14.30 ± 3.5 , 16.63 ± 3.5 по првата инјекција, 16.97 ± 3.1 по втората инјекција, 16.05 ± 3.6 по третата инјекција и 26.06 ± 28.3 по четвртата инјекција. Интраокуларниот притисок имаше покачени вредности по завршеното лекување, односно по четвртата инјекција. (Табела 31, Слика 56)

Табела 31. Вредности на IOP во тек на третманот

IOP (mmHg)	статистички параметри	
	mean $\pm$ SD	min- max
пред третман	14.30 ± 3.5	9 – 21
по прва инјекција	16.63 ± 3.5	10 – 24
пред втора инјекција	14.39 ± 3.2	9 – 22
по втора инјекција	16.97 ± 3.1	10 – 24
пред трета инјекција	14.54 ± 3.3	9 – 21
по трета инјекција	16.05 ± 3.6	10 – 22
пред четврта инјекција	14.43 ± 3.2	8 – 21
по четврта инјекција	26.06 ± 28.3	12 – 122



Слика 56. Графички приказ на просечните вредности на IOP во анализираниот период

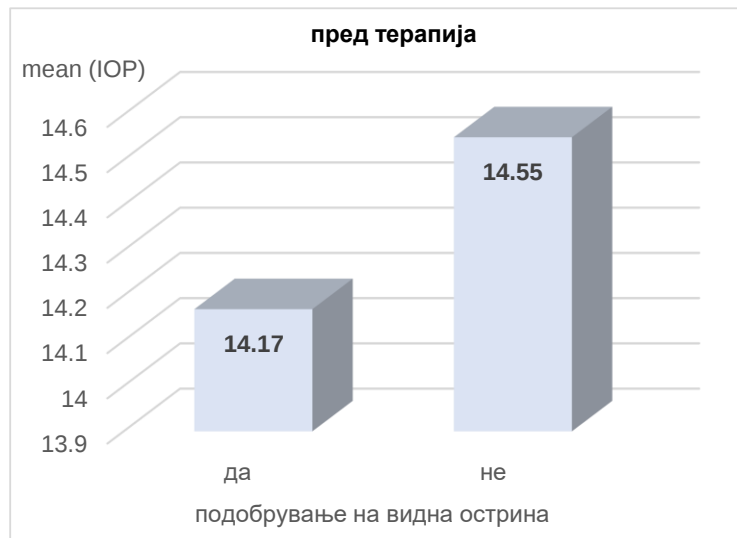
Figure 56. Graphic display of average value of IOP during the treatment

Пациентите со и без подобрување на видната острина немаа сигнификантно различен интраокуларен притисок пред и по третманот со анти-VEGF ($p=0.53$ и $p=0.67$, соодветно) (Табела 32, Слика 57, 57a)

Табела 32. Просечни вредности на IOP пред и по терапија кај пациенти со и без подобрена видна острина

IOP	статистички параметри mean $\pm$ SD (подобрување на видна острина)		p-level
	да (n=99)	не (n=51)	
пред терапија	14.17 $\pm$ 3.4	14.55 $\pm$ 3.7	t=0.62 p=0.53
по терапија	25.35 $\pm$ 27.5	27.43 $\pm$ 30.1	t=0.42 p=0.67

t (Student t-test)



Слика 57. Графички приказ на просечните вредности на IOP пред третман кај пациентите со и без подобрена видна острина

Figure 57. Graphic display of average value of IOP before the treatment on patients with and without better visual acuity



Слика 57а. Графички приказ на просечните вредности на IOP по третман кај пациентите со и без подобрена видна острина

Figure 57a. Graphic display of average value of IOP after the treatment on patients with and without better visual acuity

4.11 Корелација на вредностите на IOP кај пациенти од различен пол и возраст во тек на третманот и терапијата

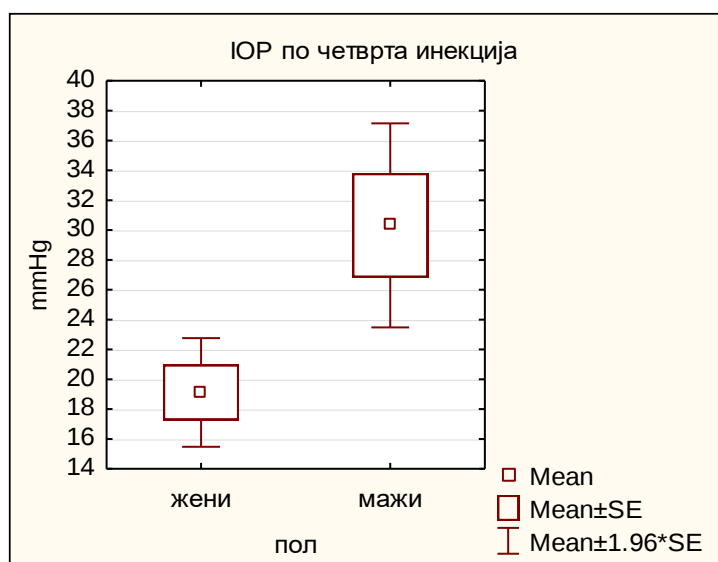
Женските и машки пациенти не се разликуваа сигнификантно во однос на IOP пред третманот, по прва, втора и трета инјекција ($p > 0.05$), додека по завршениот третман вредностите на IOP беа сигнификантно повисоки кај пациентите од машки пол (30.31 ± 33.6 vs 19.12 ± 14.0 , $p = 0.02$) (Табела 33, Слика 58).

Табела 33. Вредности на IOP во текот на третманот во зависност од полот на пациентите

IOP (mmHg)	статистички параметри mean $\pm$ SD		p-level
	жени (n=57)	мажи (n=93)	
пред третман	14.0 $\pm$ 3.4	14.48 $\pm$ 3.6	t=0.82 p=0.41
по прва инјекција	16.25 $\pm$ 3.4	16.87 $\pm$ 3.5	t=1.07 p=0.285
по втора инјекција	16.54 $\pm$ 2.9	17.22 $\pm$ 3.1	t=1.32 p=0.19
по трета инјекција	15.79 $\pm$ 3.3	16.20 $\pm$ 3.7	t=0.69 p=0.49
по четврта инјекција	19.12 $\pm$ 14.0	30.31 $\pm$ 33.6	t=2.38 *p=0.02

t (Student t-test)

*sig $p < 0.05$



Слика 58. Графички приказ на просечните вредности на IOP по третман во зависност од полот на пациентите

Figure 58. Graphic display of average value of IOP after the treatment with accordance to the gender of the patients

Возраста на пациентите немаше сигнификантно влијание на IOP ($p > 0.05$). Пред третман, по првата, втора, трета и четврта инјекција, просечните вредности на интраокуларниот притисок не се разликуваа сигнификантно меѓу пациентите на 65-годишна возраст или помлади и пациентите постари од 65 години (Табела 34).

Табела 34. Вредности на IOP во текот на третманот во зависност од возраста на пациентите

IOP (mmHg)	статистички параметри mean $\pm$ SD		p-level
	≤ 65 год. (n=82)	>65 год. (n=68)	
пред третман	13.94 $\pm$ 3.7	14.73 $\pm$ 3.3	t=1.39 p=0.17
по прва инјекција	16.35 $\pm$ 3.6	16.97 $\pm$ 3.3	t=1.09 p=0.28
по втора инјекција	16.82 $\pm$ 3.1	17.15 $\pm$ 3.0	t=0.65 p=0.52
по трета инјекција	15.72 $\pm$ 3.6	16.44 $\pm$ 3.5	t=1.23 p=0.22
по четврта инјекција	26.73 $\pm$ 29.9	25.25 $\pm$ 26.4	t=0.32 p=0.75

t (Student *t*-test)

5. Дискусија

Најдобар исход кај пациентите со влажна форма на макуларна дегенерација се постигнува кога биолошката терапија се применува во одреден временски интервал и со точно одредена доза. Вообичаено, несоодветната доза или интервал резултира со дополнителни компликации по опративниот зафат [31]. Во студијата на *Schmidt-Erfurth et al.* (2011), [32] е направена компарација на резултатите при апликација на лекот *ranibizumab* во доза од 0,3 mg кај пациенти со макуларна дегенерација, во интервал од еден или три месеци. Заклучоците укажуваат на тоа дека некогаш е многу подобро пациентите да бидат лекувани по активирањето на болеста со цел да се намали бројот на инјекции на лекот и финансиските трошоци на пациентот. Од таа причина препорака или заклучок на голем број на слични студии е да се следат препораките на лекарите како и критериумите кои се однапред дефинирани (проценка на видната острина, ОСТ, итн) како и севкупниот претходен режим на лекување во смисол да се продолжи со лекувањето заради спечување на рецидив од болеста. Од тие причини, со добра дефинирана обсервација на пациентите, соработка со лекарите, постојани контроли во насока на одржување на видната острина, прилагодување на лекувањето спрема секој пациент, може ефикасно да се лекува влажната форма на AMD [31-36]. Во последните 15 години, се повеќе е актуелна анти-VEGF биолошка терапија за лекување на оваа болест. Голем број на студии [37-47], потврдуваат многу малку компликации или нус појави после нејзината апликација. Како најчести се издвојуваат зголемување на интраокуларниот притисок, крварење во стаклестото тело, аблација на мрежницата итн. Анти-VEGF лековите вообичаено не предизвикуваат создавање на анатомски деструктивни промени кои вообичаено се создаваат при ласерската терапија.

И во нашата студија се потврди дека по ординирање на првата инјекција видната острина на пациентите се движеше во ранг од 0.1 до 0.6; 97(64.67%) пациенти имаа видна острина 0.1 додека по ординирање на последната четврта инјекција видната острина се движеше во ранг од 0.1-0.8; 35(23.33%) пациенти по завршениот третман најчесто имаа видна острина 0.4, следено со видна острина од 0.2– кај 34 (22.67%) пациенти; видна острина од 0.3 и 0.5 имаа поединечно идентичен дел од пациентите–22 (14.67%) додека максималната

видна острина од 0.8 беше регистрирана кај 2 (1.33%) пациенти. Споредено со видната острина пред терапија, подобрување беше регистрирано кај 20(13.33%) пациенти по првата инјекција, 44(29.33%) пациенти по втората инјекција, половина од пациентите имаа подобрување на видната острина по третата инјекција, додека на крајот на третманот, по четвртата инјекција 99(66%) пациенти имаа подобрување на видната острина, што како резултат е од особено значајно за овој труд и е во согласност со останатите публикувани студии [43-47].

Анализираната корелација помеѓу возраста на пациентите и видната острина, согласно вредноста на *Spearman*-овиот коефициент на корелација овие сигнификантни корелации беа негативни, односно индиректни и истите сугерираат на заклучок дека со зголемување на возраста, односно со стареењето видната острина се намалува. Слично на заклучоците на *Zetterberg* (2016) и *Flaxman et all.* (2017) М. [44, 45] и во нашата студија се потврди дека подобрувањето на видната острина беше сигнификантно асоцирана со полот на пациентите ($p=0.023$). Кај женските пациенти сигнификантно почесто од машките беше регистрирано подобрување на видната острина –44(71.19%) vs 55(59.14%).

Имајќи во предвид дека оптичката кохерентна томографија (ОСТ), како неизнвизивна метода овозможува најсовремена снимка на структурата на задниот дел од окото (макулата и очниот нерв), што е особено важно за следење на состојбата на ретината, следење на состојбата на појава на нови крвните садови како и утврдување на потреба од дополнителна апликација на инјекција, истата му овозможува на офталмологот да ја мапира ретината и да ја дефинира нејзината дебелина и структура, прикажувајќи ги сите нејзини слоеви. Благодарение на оваа метода, особено се важни вредностите на CST параметарот (*central subfield thickness*) или дебелината на макулата од ретината, кои се целосно статистички обработени кај сите пациенти пред и после терапијата, истата нуди можност да се направи компарација на делување на инјекцијата пред и после третманот што е императив на оваа студија. *Post-hoc* анализата со *Bonferoni* корекција покажа значајно намалување на CST во сите временски точки, односно се потврди сигнификантна разлика меѓу секој пар временски точки дадена инјекција. CST вредноста статистички значајно се намалила за $45.513\mu m$ по првата инјекција, и потоа дополнително се намалил

за 32.94513µm по втората инјекција, 39.3875µm по третата инјекција, и за 25.733513µm по четвртата инјекција. По четири дози анти-VEGF, вредноста на CST беше значајно намалена за 143.573 µm ($p < 0.0001$) што беше очекувано за оваа студија. Исто така се потврди дека процентуалното просечно намалување на CST е слично кај женските и машки пациенти (30.25% vs 30.04%) и поголемо во помладата возрасна група на пациенти (30.37% vs 29.83%).

Во двегодишната студија на *Matsumoto et al.*, (2023), [48] која траела 96 недели, се потврдило дека најдобар резултат или ефикасност на терапијата со *brovacizumab* има кај 95,6% од пациентите во втората година од третманот. Имено, подобрувањето на видната острина било регистрирано уште во првата година од третманот но, најзначајни резултати биле регистрирани во втората година. Вкупниот број на инјекции во периодот од 96 недели бил $10,0 \pm 1,4$, во првата година $6,4 \pm 0,6$ додека во втората $3,6 \pm 1,0$. Просечниот интервал на инјектирање бил $14,0 \pm 3,3$. Исто така, резултатите од студијата потврдиле дека во втората година не постои интраокуларна инфламација поврзана со третманот на *brovacizumab*.

Успехот и широката примена на анти-васкуларните фактори на раст (анти-VEGF) се огледа и потврдува токму во лекувањето на неоваскуларна макуларна дегенерација поврзана со возраста. Во тој контекст, во студијата на *Tadayoni et al.* (2021) [49] се евалуираат предклиничките и клиничките докази за примената на *brovacizumab* како прв фрагмент на антитело со единечен ланец и молекулска маса од 26 kDa специјално дизајниран за интраокуларна примена кај луѓе. Ефикасноста на лекот се огледа во една интравитреална инјекција во споредба со другите анти- VEGF агенсии. Студијата опфаќа 1817 пациенти и со истата се потврдува дека лекот *brovacizumab* може да се администрира на секои 3 месеци. Со ваквите подолги интервали на инјектирање и терапија се потврдува одржливост на третманот и намалувањето на товарот кај пациентите со неоваскуларна макуларна дегенерација поврзана со возраста.

Во ревијалниот преглед на *Baumal et al.* (2023), [50] сумирани се резултатите и податоци од 26 студии за ефикасноста, безбедноста и примената на *brovacizumab* кај пациенти со неоваскуларна макуларна дегенерација поврзана со возраста. Во прегледот, нотирани се извештаи и резултати од повеќе студии кои се објавени на базата на Embase, Medline др. веб страници како и протоколот кој е регистриран кај PROSPERO (ID: CRD42021290530). Во

сите овие студии се потврдува намалување на активноста болеста по примената на *brolocizumab*, намалување на задржување на течности, зголемување на видната острина како и продолжување на интервалот помеѓу инјекциите.

Краткотрајното зголемување на интраокуларниот притисок (IOP) е најчест несакан ефект или компликација по интравитреалната анти-VEGF терапија со *brolocizumab*. Исто така, појава на секундарен глауком при повторувачки интравитреални инјекции со анти-VEGF агенси. Токму можните компликации, патофизиолошки механизми и фактори на ризик како и стратегии за третман се предмет на дискусија во студијата на Daka et al. (2023) [51]. Препораките кои произлегуваат од оваа студија се внимателно следење и прилагодлив третман посебно кај пациенти со ризик, вклучувајќи ги оние со глауком, окуларна хипертензија и семејна историја на глауком. Од таа причина, многу е битно потврдување и координирање на интервалот или динамиката на терапијата во прилог на спречување на зголемување на IOP. Во нашата студија или истражување по однос на ова прашање или ризик се потврди дека женските и машки пациенти не се разликуваат сигнификантно во однос на IOP пред третманот, по прва, втора и трета инјекција ($p > 0.05$), додека по завршениот третман вредностите на IOP беа сигнификантно повисоки кај пациентите од машки пол (30.31 ± 33.6 vs 19.12 ± 14.0 , $p = 0.02$). Исто така возраста на пациентите немаше сигнификантно влијание на IOP ($p > 0.05$). Во тек на третманот просечните вредности на интраокуларниот притисок не се разликуваат сигнификантно меѓу пациентите на 65-годишна возраст или помлади и пациентите постари од 65 години.

Од опсервацијата на пациентите во нашата студија, се потврди дека во тек на третманот и терапијата зголемувањето на IOP е краткотрајно или од времен карактер. Сите пациенти го нормализираат IOP за 1-3 дена после инјекцијата. Многу мал број на пациенти кај кои IOP е од 2-4mmHg, или имаат пролонгирано благо зголемени вредности на IOP го нормализираат истиот после неколку дена. Од тие причини мониторирањето или следењето на овој параметар е клучно значење после терапијата.

Само кај многу мал број на пациенти во тек на терапијата, констатирана е субконјунктивна хеморагија и многу мало зголемување на IOP (не повеќе од 2mmHg), но, за 24ч истиот се нормализира и затоа не претставува предмет за загриженост. Кај сите пациенти после 2 недели генерално е потврден

нормализиран IOP. Никакви други компликации (васкулит, ендофталмитис) или други ретинални промени не се забележани.

Бројот на контроли или посети на пациентите после четвртата интравитреална инјекција е индивидуална и зависи од нивната физиолошка состојба, евалуирана и следена преку нотираните параметри (најдобра видна острина, CST и IOP). Вообичаената прва контрола после четвртата инјекција е после еден месец. Секоја наредна контрола после неа е после три месеци, во зависност од физиолошката состојба на пациентот. Доколку физиолошката состојба на пациентот е стабилна и нема отстапување од нотираните параметри, третманот и терапијата се вообичаени. Доколку постојат индикации за појава на макуларен едем или други промени во ретината подолго време перзистираат или се повторуваат, дополнително се продолжува со интравитреалните инјекции вообичаено после осум недели или порано, согласно препораките на офталмологот. Постапката може да продолжи и со три до четири интравитреални инјекции во тек на годината.

Во систематскиот литературен преглед и мета анализата на Finger et al. (2022) [52] направена е компаративна анализа за ефикасноста на *brovacizumab* (6mg q12w/q8w) во однос на другите анти-VEGF агенси како што се *ranibizumab*, *aflibercept*, *faricimab* во лекувањето на неоваскуларна макуларна дегенерација поврзана со возраста во период од две години. Во ревијалниот преглед се евалуирани резултатите од деветнаесет публикувани студии до јуни, 2021год. во кои детално се обработени фреквенцијата на инјектирање, периодот на ефикасноста на третманот како и стапката на ризик во тек и после третманот. Имено, во сите нив се потврдило дека *brovacizumab* (6mg q12w/q8w) како анти-VEGF агенс има најдобри резултати во споредба со останатите анти-VEGF агенси (како *ranibizumab*, *aflibercept*, *faricimab* во однос на подобрувањето на видната острина и намалување на дебелината на ретината. Резултатите потврдуваат дека *Brovacizumab* (6 mg q12w/q8w) има подеднаква ефикасност и во однос на намалување на дебелината на ретината во однос на *ranibizumab* (0.5 mg q4w; во првата година, MD (mean difference) - 50.1 [95%CrI - 70.3, - 29.8]; втората година MD- 49.5 [95%CrI- 70.8, - 28.6]), *aflibercept* (2 mg q8w; првата година MD - 39.7 [95%CrI - 52.9, - 26.4]; втората година MD - 35.0 [95%CrI - 49.1, - 21.4]), и *faricimab* (6 mg q16w/q8w; првата година MD - 27.6 [95%CrI- 42.3, - 12.8]).

Во ретроспективната студија на William et al. (2023) [53] во кои се вклучени третирани пациенти во период од 2020год. до 2021год. со фиксен режим на инјектирање и едногодишно следење исто така е потврден бенефитот од *brolocizumab* после 3 месеци од третманот.

Уште во 2016год. Chexal et al. [54] користеле *brolocizumab* во лекувањето на 17 пациенти со влажна форма на AMD и биле импресионирани од ефикасноста, безбедноста и издржливоста на овој лек како биолошка терапија кај оваа група на пациенти, со што се подобрува нивниот квалитет на живот, финансиски се олеснува здравствениот систем и се потврдува ефикасноста на терапијата.

Влажната форма на AMD и ефикасноста на лековите *brolocizumab* и *aflibercept* е испитувана во рамките на две рандомизирани, мултицентрични, двојно маскирани студии во кои е испитувана фаза III (HAWK i HARRIER) кај вкупно 1817 пациенти во тек на две години (1088 примале *brolocizumab* , а 729 *aflibercept*) [55]. Возраста на пациентите била од 50 до 97год. Резултатите од обете студии покажале дека пациентите кај кои е утврдена активноста на болеста (намалена видна острина, зголемен CST) лекувањето е прилагодено на 8 неделен интервал на лечење. *Aflibercept* бил применуван на секои 8 недели после три месечната доза.

Во нашето истражување *Post-hoc* анализата со *Bonferoni* корекција покажа значајно намалување на CST во сите временски точки, односно се потврди сигнификантна разлика меѓу секој пар временски точки од дадената инјекција. CST вредноста статистички значајно се намалила за 45.513µm по првата инјекција, и потоа дополнително се намалил за 32.94513µm по втората инјекција, 39.3875µm по третата инјекција, и за 25.733513µm по четвртата инјекција.

Во испитувањата на HAWK i HARRIER [55] се потврдува намалување на CST и присуство на интратетинална/субретинална течност или течност во субретиналниот пигментен епител, кај пациенти лекувани со после 4 недела па *brolocizumab* се до 48 и 96 недела. Во 11 и 16 недела смалувањето на CST било статистички значајно при лекувањето со во споредба со *aflibercept* во двете истражувања (HAWK: -161 во однос на -134микрометри; HARRIER: -174 во однос на -134микрометри) и истото се потврдило до крајот на истражувањето.

Мерка за примарниот исход на ефикасноста на лековите е најдобрата коригирана видна остринa (*engl. best corrected visual acuity, BCVA*). Во однос на видната остринa, во нашата студија се потврди дека подобрување на истата беше регистрирано кај 20(13.33%) пациенти по првата инјекција, кај 44(29.33%) пациенти по втората инјекција, половина од пациентите имаа подобрување на видната остринa по третата инјекција, додека на крајот на третманот, по четвртата инјекција 99(66%) пациенти имаа подобрување на видната остринa што е една од целите на оваа студија.

6. Заклучок

Имајќи ги во предвид резултатите кои ги добивме од оваа студија, направената компарација и статистичка анализа, можеме да ги потенцираме следниве заклучоци:

1. По ординирање на првата инјекција видната острина се движи во ранг од 0.1 до 0.6; 97(64.67%) пациенти имаа видна острина 0.1, максималната видна острина од 0.6 беше регистрирана кај 3(2%) пациенти; 25(16.67%) пациенти имаа видна острина 0.3, 21(14%) пациенти имаа видна острина острина 0.2. По ординирање на последната четврта инјекција видната острина се движеше во ранг од 0.1-0.8; пациентите по завршениот третман најчесто имаа видна острина 0.4, -35(23.33%), следено со видна острина од 0.2–34 (22.67%) пациенти; видна острина од 0.3 и 0.5 имаа поединечно идентичен дел од пациентите–22 (14.67%);17 (11.33%) пациенти имаа видна острина од 0.1, додека максималната видна острина од 0.8 беше регистрирана кај 2 (1.33%) пациенти.
2. *Post-hoc* анализата со *Wilcoxon matched pairs* покажа дека сигнификантноста се должи на значајна разлика меѓу сите поединечни дози ($p<0.0001$). Видната острина била значајно подобрена по првата инјекција во однос на видната острина пред третманот ($p<0.0001$), по втората инјекција во однос на видната острина пред третманот и по првата инјекција ($p<0.0001$), по третата инјекција во однос на видната острина пред третманот и по првата и втората инјекција ($p<0.0001$), и по четвртата инјекција во однос на видната острина пред третманот, по првата, втората и третата инјекција ($p<0.0001$).
3. Споредено со видната острина пред терапија, подобрување беше регистрирано кај 20(13.33%) пациенти по првата инјекција, 44(29.33%) пациенти по втората инјекција, половина од пациентите имаа подобрување на видната острина по третата инјекција, додека на крајот на третманот, по четвртата инјекција 99(66%) пациенти имаа подобрување на видната острина.
4. Подобрување на видната острина почесто беше регистрирано кај пациентите од помладата возрасна група – 58(70.3%) vs 41(60.29%), но

разликата меѓу двете возрасни групи не беше статистички сигнификантна ($p=0.18$)

5. Анализираната корелација помеѓу возраста на пациентите и видната острина беше статистички несигнификантна пред третман и по првата инјекција ($p=0.98$ и $p=0.24$, соодветно), а статистички сигнификантна по втората, третата и четвртата инјекција ($p=0.022$, $p=0.027$ и $p=0.019$, соодветно). Согласно вредноста на *Spearman*-овиот коефициент на корелација овие сигнификантни корелации беа негативни, односно индиректни, со вредност на $R=-0.1868$ за корелацијата помеѓу возраста и видната острина по втората инјекција, $R=-0.1805$ за корелацијата помеѓу возраста и видната острина по третата инјекција, и, $R=-0.1906$ за корелацијата помеѓу возраста и видната острина по последната инјекција. Овие статистички резултати сугерираат на заклучок дека со зголемување на возраста, односно со стареењето видната острина се намалува.
6. Согласно добиените резултати, по завршениот третман пациентите на возраст од 65 години и помлади поретко од пациентите постари од 65 години имаа видна острина 0.1– 5(6.1%) vs 12(17.65%), и разликата беше статистички сигнификантна, за $p=0.023$.
7. По четвртата инјекција, медијаната на видната острина изнесуваше 0.4(IQR=0.2 - 0.5) во помладата возрасна група, 0.3(IQR=0.2 - 0.45) во постарата возрасна група (Mann-Whitney U Test $Z=1.38$ $p=0.17$)
8. Просечната возраст на пациентите кај кои беше постигнато подобрување по 16 неделен третман беше 63.9 ± 8.1 години, додека просечната возраст на пациентите без подобрување беше 66.5 ± 8.8 години. Пациентите со подобрување на видната острина беа несигнификантно помлади ($p=0.07$).
9. Подобрувањето на видната острина беше сигнификантно асоцирана со полот на пациентите ($p=0.023$). Кај женските пациенти сигнификантно почесто од машките беше регистрирано подобрување на видната острина – 44(71.19%) vs 55(59.14%)
10. По првата инјекција, медијаната на видната острина изнесуваше 0.1(IQR=0.1-0.3) кај женските пациенти, 0.1(IQR=0.1-0.2) кај пациентите од машки пол (Mann-Whitney U Test $Z=1.48$ $p=0.14$). По втората инјекција, медијаната на видната острина изнесуваше 0.2(IQR=0.1-0.4) кај женските пациенти, 0.2(IQR=0.1-0.3) кај пациентите од машки пол (Mann-Whitney U

Test $Z=1.48$ $p=0.14$). По третата инјекција, медијаната на видната острина изнесуваше $0.4(IQR=0.2-0.4)$ кај женските пациенти, $0.2(IQR=0.1-0.4)$ кај пациентите од машки пол (Mann-Whitney U Test $Z=2.97$ $p=0.003$). По четвртата инјекција, медијаната на видната острина изнесуваше $0.4(IQR=0.3-0.5)$ кај женските пациенти, $0.3(IQR=0.2-0.5)$ кај пациентите од машки пол (Mann-Whitney U Test $Z=1.7$ $p=0.089$).

11. Кај непушачите споредено со пушачите почесто беше регистрирано подобрување на видната острина $-41(73.21\%)$ vs $58(61.7\%)$, но разликата не беше доволна да се потврди и статистички како сигнификантна ($p=0.15$).
12. Во групата пациенти со висок притисок подобрување на видната острина по завршениот третман беше постигнато кај $57(64.04\%)$, во групата пациенти без висок притисок, $42(68.85\%)$ пациенти имаа подобрување на видната острина. Почестиот наод на подобрување на видната острина кај пациентите без хипертензија не се потврди статистички како сигнификантно ($p=0.54$).
13. Пациентите со и без хиперхолестеролемија не се разликуваа сигнификантно во однос на фреквентноста на подобрена видна острина – $65(68.42\%)$ vs $34(61.82\%)$, $p=0.41$.
14. Просечните вредности на CST во тек на терапијата беа $476.62 \pm 117.7\mu m$, 431.11 ± 94.1 , 398.17 ± 78.5 , 358.78 ± 67.2 и $333.05 \pm 63.1\mu m$, соодветно по прва, втора, трета и четврта инјекција. Резултатите од *Repeated Measures ANOVA* анализата со *Greenhouse-Geisser* корекција презентираат сигнификантна разлика во просечните вредности на CST во анализираниот период, по прва, втора, трета и четврта доза на анти-VEGF агенсот [$F(1.339, 199.447) = 313.17$, $p < 0.0001$].
15. *Post-hoc* анализата со *Bonferroni* корекција покажа значајно намалување на CST во сите временски точки, односно се потврди сигнификантна разлика меѓу секој пар временски точки од дадената инјекција. CST вредноста статистички значајно се намалила за $45.513\mu m$ по првата инјекција, и потоа дополнително се намалил за $32.94513\mu m$ по втората инјекција, $39.3875\mu m$ по третата инјекција, и за $25.733513\mu m$ по четвртата инјекција. По четири дози анти-VEGF, вредноста на CST беше значајно намалена за $143.573\mu m$ ($p < 0.0001$).

16. Полот на пациентите немаше сигнификантно влијание на CST параметарот во сите анализирани временски точки: пред терапија ($p=0.81$), по првата инјекција ($p=0.82$), по втората инјекција ($p=0.855$), по третата инјекција ($p=0.55$) и по четвртата инјекција ($p=0.83$).
17. Просечните вредности на CST изнесуваа: пред третман 479.56 ± 126.9 и 474.82 ± 112.3 μm , соодветно кај жените и мажите; по првата инјекција 433.29 ± 99.4 и 429.76 ± 91.1 μm , соодветно кај жените и мажите; по втората инјекција 396.67 ± 79.1 и 399.09 ± 78.6 μm , соодветно кај жените и мажите; по третата инјекција 362.98 ± 68.5 и 356.21 ± 66.7 μm , соодветно кај жените и мажите; и, по четвртата инјекција 334.47 ± 58.1 и 332.17 ± 66.2 μm , соодветно кај жените и мажите. Процентуалното просечно намалување на CST беше слично кај женските и машки пациенти (30.25% vs 30.04%).
18. Процентуалното просечно намалување на CST беше поголемо во помладата возрасна група (30.37% vs 29.83%).
19. CST вредностите сигнификантно зависеа од пушачкиот статус на пациентите, и беа сигнификантно повисоки кај пушачите. Просечните вредности на CST пред почеток на терапија изнесуваа 507.18 ± 125.3 μm кај пушачите, 455.67 ± 107.9 μm кај непушачите, разликата од 51.57 μm беше статистички сигнификантна за $p=0.008$;
20. Пациентите со висок притисок во споредба со пациентите без висок притисок имаа слични CST вредности пред почеток на терапија (478.24 ± 121.1 vs 473.89 ± 112.7 μm , $p=0.83$), по првата и втората инјекција (432.27 ± 95.7 vs 430.41 ± 93.6 μm , $p=0.91$) и (398.59 ± 80.1 vs 397.45 ± 76.6 μm , $p=0.93$) соодветно, а несигнификантно повисоки по третата и четвртата инјекција (361.92 ± 70.3 vs 353.50 ± 61.9 μm , $p=0.46$) и (337.46 ± 66.2 vs 325.64 ± 57.2 μm , $p=0.27$), соодветно.
21. Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика меѓу пациентите со и без хиперхолестеролемија во однос на вредностите на CST во сите анализирани точки: пред терапија (467.45 ± 1.5 vs 492.45 ± 0.07 μm , $p=0.21$), по првата инјекција (425.82 ± 1.3 vs 440.24 ± 0.3 μm , $p=0.37$), по втората инјекција (393.88 ± 1.2 vs 405.56 ± 0.3 μm , $p=0.38$), по третата инјекција (352.80 ± 1.7 vs 369.11 ± 0.02 μm , $p=0.15$), и по завршената терапија (328.43 ± 1.8 vs 341.02 ± 0.01 μm , $p=0.24$).

22. Женските и машки пациенти не се разликуваа сигнификантно во однос на IOP пред третманот, по прва, втора и трета инјекција ($p>0.05$), додека по завршениот третман вредностите на IOP беа сигнификантно повисоки кај пациентите од машки пол (30.31 ± 33.6 vs 19.12 ± 14.0 , $p=0.02$).
23. Возраста на пациентите немаше сигнификантно влијание на IOP ($p>0.05$). Пред третман, по првата, втора, трета и четврта инјекција, просечните вредности на интраокуларниот притисок не се разликуваа сигнификантно меѓу пациентите на 65-годишна возраст или помлади и пациентите постари од 65 години
24. Опсервацијата на сите пациенти, потврди дека после секоја доза на интравитреална инјекција зголемувањето на IOP е краткотрајно или од времен карактер. Сите пациенти го нормализираат IOP за 1-3 дена после инјекцијата. Многу мал број на пациенти кои имаат пролонгирано благо зголемени вредности на IOP го нормализираат истиот после неколку дена. Од тие причини мониторирањето или следењето на овој параметар е клучно значење после терапијата.

Препораки кои произлегуваат од студијата

Имајќи во предвид дека влажната форма на макуларната дегенерација поврзана со возраста е водечка причина за губење на видот кај возрасна популација, интравитреалните (IVT) инјекции се популарна клиничка опција во денешно време. Биолошката терапија нуди ефикасност, а во исто време е и предизвик во развојот и напредокот на голем број на методи, технологии во прилог на рано дијагностицирање и лекување. Голем број на клинички испитувања досега ја потврдуваат ефикасноста на *Brolicizumab* во лекувањето на влажната форма на AMD. Во сите тие студии истиот се потврдува супериорни визуелни придобивки и анатомско-морфолошки подобрувања во споредба со другите анти-VEGF агенси. Дополнително, *Brolicizumab* има подолг интервал на дозирање, што овозможува поретки инјекции, со што може да го намали товарот на пациентите и давателите на здравствени услуги. Ова истражување или студија, концепирана како докторски труд има за цел исто така да ја истакне ефикасноста на *Brolicizumab* како анти-VEGF терапија во третманот на влажната форма на AMD во прилог на подобрување на видот. Анти-VEGF третманот, за жал, не секогаш успева да ги уништи сите нови абнормални крвни садови. Од тука, е и важноста болеста да се дијагностицира што порано и да се започне со лекувањето веднаш по откривањето.

Третманот на ексудативната напредна форма со VEGF инхибитори бара блиска соработка на пациентот, офталмологот и лекарот од примарната здравствена заштита. Во Италијанската очна болница во Приштина, за прв пат во Косово се користи апликација на *Brolicizumab* како анти-VEGF терапија од последната генерација како биолошки агенс за лекување на влажната форма на AMD.

Се надеваме дека резултатите од ова ситражување ќе бидат добра основа или ќе послужат за компарација во следни истражувања или студии поврзани со истата тема.

7. Додадок

Користени кратенки

- **AMD** (*Age Macular Degeneration*) - Макуларната дегенерација поврзана со возраста
- **VEGF** (*Vascular Endothelial Growth Factor*) - Васкуларниот ендотелен фактор на раст
- **OCT** (*Optical Coherence Tomography*) - оптичката кохерентна томографија
- **RPE** (*Retinal pigment epithelium*) - пигментен ретинален епител
- **HPT** (*Hypertension - High blood pressure*) – хипертензија
- **CST** (*central subfield thickness*) – дебелина на ретината во делот на макулата
- **IOP** (*Intraocular pressure*) - интраокуларен притисок

8. Користена литература (References)

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2004. str. 530-5.
2. Ivanišević M. i sur. Oftalmologija. Split: Redak; 2015. str.15-20, 153-72.
3. Rajavi Z, Safi S, Nikkhah H, Karimi S, Ahmadi H, Azarmina M i sur. Intravitreal Injection of anti-vascular endothelial growth factor agents for ocular vascular diseases: Clinical practice guideline. Journal of Ophthalmic and Vision Research [Internet]. 2018;13(2):158.
4. Brand C. Management of retinal vascular diseases: a patient-centric approach. Eye. 2012;26(S2):S1-S16.
5. Yorston D. Anti-VEGF drugs in the prevention of blindness. Community Eye Health. 2014;27(87):44-6.
6. Papavasileiou E. Role of Anti-VEGF in Diabetic Macular Edema. Journal of Endocrinology and Diabetes. 2015;2(1):4.
7. Pożarowska D, Pożarowski P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy. Central European Journal of Immunology. 2016;3:311-6.
8. Ambati J, Fowler B. Mechanisms of Age-Related Macular Degeneration. Neuron. 2012;75(1):26-39.
9. Bellezza I. Oxidative Stress in Age-Related Macular Degeneration: Nrf2 as Therapeutic Target. Frontiers in Pharmacology. 2018;9.
10. Telegina D, Kozhevnikova O, Kolosova N. Changes in Retinal Glial Cells with Age and during Development of Age-Related Macular Degeneration. Biochemistry (Moscow). 2018;83(9):1009-17.

11. Cook H, Patel P, Tufail A. Age-related macular degeneration: diagnosis and management. *British Medical Bulletin*. 2008;85(1):127-49.
12. Lim J. Age-related macular degeneration. 2nd ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2008. str.167-72,177-83. 37
13. La Spina C, Benedetto U, Battaglia Parodi M, Coscas G, Bandello F. Practical Management of Retinal Vein Occlusions. *Ophthalmology and Therapy*. 2012;1(1):3.
14. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *Journal of Biochemistry*. 2012;153(1):13-9.
15. Boyd S, Girach A, Pelayes D i sur. Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy. English edition. 2010. Panama. For Jaypee - Highlights Medical Publishers, Inc. str. 1-29.
17. Bucciarelli P, Passamonti SM, Gianniello F, Artoni A, Martinelli I. Thrombophilic and cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion. *Eur J Intern Med*. 2017;44: 44-8.
18. Ponto KA, Elbaz H, Peto T i sur. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1254-63.
19. Kim L, D'Amore P. A Brief History of Anti-VEGF for the Treatment of Ocular Angiogenesis. *The American Journal of Pathology*. 2012;181(2):376-9.
20. Keane P, Sadda S. Development of Anti-VEGF Therapies for Intraocular Use: A Guide for Clinicians. *Journal of Ophthalmology*. 2011;(2012):1-13.
21. Ferrara N. VEGF and Intraocular Neovascularization: From Discovery to Therapy. *Transl Vis Sci Technol*. 2016 Mar 11;5(2):10.
22. Miller J. VEGF: From Discovery to Therapy: The Champalimaud Award Lecture.

Translational vision science & technology. 2016;5(2):9.

23. Murakami M, Simons M. Fibroblast growth factor regulation of neovascularization. *Curr Opin Hematol*. 2008 May;15(3):215-20.

24. Lee JH, Canny MD, De Erkenez A, Krilleke D, Ng YS, Shima DT i sur. A therapeutic aptamer inhibits angiogenesis by specifically targeting the heparin binding domain of VEGF165. *Proc Natl Acad Sci U*. 2005;102(52):18902–7.

25. Nguyen Q, Rodrigues E, Farah M, Mieler W. *Retinal Pharmacotherapy*. 1st edition. Saunders Elsevier 2010. str. 97-8.

26. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW Jri sur. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(5):495–511.

27. Strickler JH, Hurwitz HI. Bevacizumab-based therapies in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist*. 2012;17(4):513-24.

28. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.

29. Brown DM, Michels M, Kaiser PK i sur. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57. 38

30. Cornel S, Adriana ID, Mihaela TC, Speranta S, Algerino S, Mehdi B i sur. Anti-vascular endothelial growth factor indications in ocular disease. *Rom J Ophthalmol*. 2015 OctDec;59(4):235-42.

31. Lanzetta P, Loewenstein A. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Springer Open Choice- Graefe`s Archive FOR Clinical AND Experimental Ophthalmology*. 2017;255(7): 1259–73.

32. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R i sur. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011;118(5):831-9.
33. Aref AA. Management of immediate and sustained intraocular pressure rise associated with intravitreal antivascular endothelial growth factor injection therapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23:105–10.
34. SooHoo JR, Seibold LK, Kahook MY. The link between intravitreal antivascular endothelial growth factor injections and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25(2):127-33.
35. Sulaiman RS, Kadmiel M, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in the eye. Department of Health & Human Services – USA. 2018;133:60-6.
36. Sarao V, Veritti D, Boscia F, Lanzetta P. Intravitreal Steroids for the Treatment of Retinal Diseases. *The Scientific World Journal*. 2014;2014:989501.
37. Shikari H, Samant PM. Intravitreal injections: A review of pharmacological agents and techniques. *Journal of Clinical Ophthalmology and Research* 2016;4:51-9.
38. O'Neill D, Gregson R, McHugh D. Current uses of ophthalmic lasers. *British Medical Journal (BMJ)*. 1992;304(6835):1161-5.
39. Lock JH, Fong KC. Retinal laser photocoagulation. *The Medical journal of Malaysia*. 2010;65(1):88- 95.
40. Blumenkranz MS. The evolution of laser therapy in ophthalmology: a perspective on the interactions between photons, patients, physicians, and physicists: the LXX Edward Jackson Memorial Lecture. *American Journal of Ophthalmology*. 2014;158(1):12-25.

41. Al-Torbak AA. Photodynamic Therapy with Verteporfin for Corneal Neovascularization. Middle East African Journal of Ophthalmology. 2012;19(2):185-9.
42. Newman DK. Photodynamic therapy: current role in the treatment of chorioretinal conditions. Eye. 2016; 30:202-10. 39
43. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355(14):1432-44.
44. Zetterberg M. Age-related Eye Disease and Gender. Maturitas. 2016;83:19-26.
45. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S i sur. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2017;5(12):1221-34.
46. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW i sur. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Retina. 2006;26(5):495-511.
47. Małgorzata W, Diana D, Agnieszka B, Zofia M. Bevacizumab intravitreal injections in the treatment of diabetic macular oedema. Klin Oczna. 2013;115(1):15-9.
48. Matsumoto, H., Hoshino, J., Nakamura, K. et al. Two-year outcomes of treat-and-extend regimen with intravitreal brolucizumab for treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration with type 1 macular neovascularization. Sci Rep 13, 3249 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30146-5>
49. Tadayoni R, Sararols L, Weissgerber G, Verma R, Clemens A, Holz FG. Brolucizumab: A Newly Developed Anti-VEGF Molecule for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmologica. 2021;244(2):93-101. doi: 10.1159/000513048. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33197916.

50. Bauman, C.R., Sørensen, T.L., Karcher, H., Freitas, R.L., Becher, A. & Balez, S. et al. (2023) Efficacy and safety of brolucizumab in age-related macular degeneration: A systematic review of real-world studies. *Acta Ophthalmologica*, 101, 123–139.

Available from: <https://doi.org/10.1111/aos.15242>

51. Daka Q, Špegel N, Atanasovska Velkovska M, Steblovnik T, Kolko M, Neziri B, Cvenkel B. Exploring the Relationship between Anti-VEGF Therapy and Glaucoma: Implications for Management Strategies. *J Clin Med*. 2023 Jul 14;12(14):4674. doi: 10.3390/jcm12144674. PMID: 37510790; PMCID: PMC10380425.

52. Finger, R.P., Dennis, N., Freitas, R. et al. Comparative Efficacy of Brolucizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Adv Ther* **39**, 3425–3448 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02193-3>

53. William A, Verma-Fuehring R, Kuehnelt S, Schwabe D, Kampik D, Goebel W, Hillenkamp J. Morphological Macular Changes Under Brolucizumab Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Refractory to Previous Anti-VEGF Treatment Compared with Treatment-Naive Eyes. *Clin Ophthalmol*. 2023 Mar 8; 17:769-777. doi: 10.2147/OPTH.S396304. PMID: 36919033; PMCID: PMC10008413.

54. Chexal, S., Gunderson, I., Berger, B. and Jhaveri, Ch. MD A Novel Compound for Treatment of Wet AMD, Clinical studies are evaluating a new anti-VEGF agent's potential to join current treatment options. *Retina today*. (2016) MAY/JUNE pp.72-78

55. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger A, Holz FG; HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020 Jan;127(1):72-84. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30986442.