

Jak leczymy i dokąd zmierzamy w terapii AMD?

How do we treat and where do we go in AMD treatment?

Anna Święch-Zubilewicz, Joanna Dolar-Szczasny, Jerzy Mackiewicz

Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciąła Szklistego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik: dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz



NAJWAŻNIEJSZE

AMD dotyczy coraz większej liczby chorych; jego etiologia nie została dotychczas dokładnie poznana. Stosowane obecnie w AMD terapię nie likwidują jego przyczyny, ale mają przede wszystkim działanie objawowe. Istnieje więc konieczność poszukiwania nowych metod leczenia tego schorzenia.

HIGHLIGHTS

The number of patients with age-related macular degeneration increases constantly, however the exact etiology of that pathology is still not well known. AMD treatment is directed against the symptoms and not the cause of that disease. Further improvement of therapy of that disease is needed.

STRESZCZENIE

Zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem dotyczy coraz większej liczby chorych po 50. r.ż., jednakże etiologia tego schorzenia nie została dotychczas dokładnie poznana. Terapie stosowane w wysiękowej postaci AMD, takie jak radioterapia, laseroterapia czy fototerapia dynamiczna, okazały się nieskuteczne i obecnie standardem w leczeniu tego schorzenia jest podawanie dożłokistkowe leków z grupy antagonistów VEGF, takich jak ranibizumab, aflibercept czy *off-label bewacizumab*. Preparaty powyższe nie likwidują jednak przyczyny AMD, ale mają głównie działanie objawowe. Przepuszczalna wieloczynnikowa etiologia AMD wskazuje na konieczność poszukiwania nowych metod leczenia tego schorzenia. W związku z tym w fazie badań są leki wpływające na układ immunologiczny, substancje neuroprotektcyjne, antyoksydacyjne, terapie genowe.

Słowa kluczowe: zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem, postać sucha, postać wysiękowa, terapia

ABSTRACT

The number of patients with age-related macular degeneration in population over 50 increases constantly, however the exact etiology of that pathology is still not well known. Previously used wet AMD treatment methods such as radiotherapy, laser therapy or photodynamic therapy were not successful. Now the gold standard for wet AMD treatment is the use of intravitreally administered anti-VEGF antagonists such as ranibizumab, aflibercept or *off-label bewacizumab*. However these medications are directed against the symptoms and not the cause of described pathology. Probable multifactorial etiology of AMD needs further improvement in therapy of that disease. New immunomodulators, neuroprotectors, antioxidants as well as gene therapy is currently under investigations to improve AMD treatment.

Key words: age-related macular degeneration (AMD), dry AMD, wet AMD, therapy

Problem AMD (zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem, *age-related macular degeneration*) dotyczy coraz większej liczby osób na całym świecie, jednakże w szczególności jest on nasilony w populacji krajów wysoko rozwiniętych, w tym także w Polsce. Szacuje się, że co roku diagnozowanych jest ok. 500 000 nowych przypadków wysiękowej postaci AMD na świecie. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) podaje, że wysiękową postać AMD spotykamy u 3 milionów osób na świecie, co stanowi 50% wszystkich przypadków centralnej (praktycznej) ślepoty w krajach wysoko rozwiniętych. Specjaliści WHO przewidują, że w 2020 r. liczba chorych na wysiękową postać AMD wzrośnie dwukrotnie wraz ze starzeniem się społeczeństw dobrze rozwiniętych państw. Patologia tej choroby nie została do końca poznana, nie dysponujemy biomarkarami w celu wczesnego wykrycia AMD, przejścia formy suchej AMD w formę wysiękową, odpowiedzi na terapię.

Do czynników ryzyka rozwoju tej choroby zaliczamy pewne predyspozycje genetyczne, płeć (częściej chorują kobiety), rasę (AMD występuje szczególnie u chorych rasy kaukaskiej), jasne zabarwienie tęczówki. Stwierdzono także wpływ pewnych schorzeń ogólnoustrojowych, takich jak choroby układu krążenia (cukrzyca, nadciśnienia), a także palenia tytoniu.

Wyróżnia się dwie postaci AMD: suchą i wysiękową. Postać sucha, dotycząca ok. 90% chorych, charakteryzuje się powolnym przebiegiem i stopniowym upośledzeniem centralnego widzenia. W badaniu biomikroskopowym dna oka u chorych z suchą postacią AMD stwierdza się zaburzenia na poziomie nabłonka barwnikowego (RPE, *retinal pigment epithelium*) w formie hipo- i/lub hiperpigmentacji oraz obecność różnego rodzaju druzów (miękkie, twarde i mieszane). Obecność zlewających się druzów miękkich stanowi istotne ryzyko rozwoju wysiękowej postaci AMD i wymaga regularnego monitorowania chorego. Do formy suchej AMD zalicza się też postać atroficzną, w której w części centralnej tylnego bieguna dochodzi do stopniowego zaniku komórek RPE i, wtórnie, fotoreceptorów. Rzadsza postać AMD, tzw. forma wysiękowa, spotykana jest u ok. 10% chorych z AMD. Dochodzi w niej do nagłego, szybko postępującego i znaczącego ubytku widzenia. Cechą charakterystyczną postaci wysiękowej jest powstawanie podsiatkówkowych błon neowaskularnych, wywodzących się z komórek śródbłonka naczyń kapilarnych naczyńki, które następnie przebijają błonę Brucha i rozrastają się pod siatkówką. W konsekwencji dochodzi do powstawania obrzęków i krwotoków w obrębie siatkówki. Na uwagę zasługuje fakt, że u 40% chorych, u których wystąpiła wysiękowa postać AMD w jednym oku, w czasie kolejnych pięciu lat choroba ta może się rozwinąć także w drugim oku [4, 6, 8, 10].

Subiektywne odczucia chorego zależą od stadium zaawansowania choroby. W przypadku niewielkich zmian chory

może się skarżyć na zniekształcenia linii prostych, falowanie obrazu, pewne zaburzenia barw. W formach zaawansowanych, zwłaszcza w postaci wysiękowej AMD, chorzy podają występowanie ciemnej plamy w centralnej części pola widzenia. Chorzy ci potrafią odnaleźć obraz, lekko przekręcając głowę i patrząc bokiem – czyli wykorzystując obwodową część pola widzenia.

Do chwili obecnej etiopatogeneza tej choroby nie została dokładnie poznana. Uważa się, że w wyniku zmian zachodzących wraz z wiekiem w siatkówce dochodzi do osłabienia mechanizmów obrony antyoksydacyjnej i w następstwie lokalnej ischemii zostaje uaktywniony skomplikowany łańcuch angiogenezy, w którym ważną rolę odgrywa naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) oraz inne mediatory prowadzące do proliferacji komórek śródbłonka naczyń. Należą do nich: fibroblastyczny czynnik wzrostu (FGF, *fibroblast growth factor*), angiopoetyny, czynnik wzrostu guzów α i β (TGF- α , TGF- β , *tumor growth factor alpha, beta*), czynnik wzrostu hepatocytów (HGF, *hepatocyte growth factor*), czynniki wzrostu tkanki łącznej i interleukina 8 (IL-8, *interleukin 8*). W organizmie znajdują się także substancje wpływające hamująco na proces angiogenezy, takie jak trombospondyna, angiostatyna, endostatyna i nabłonkowopochodny czynnik wzrostu (EDGF, *epithelium-derived growth factor*). Zaburzenie równowagi między czynnikami pro- i antyangiogennymi prowadzi do niekontrolowanego rozwoju nowych, nieprawidłowych naczyń krwionośnych. Ponadto uważa się, że udział w procesie angiogenezy mają też pewne czynniki wyzwalane w procesie zapalnym. U osób starszych dochodzi do osłabienia połączeń między komórkami nabłonka barwnikowego siatkówki a naczyniami kapilarnymi naczyńki. To może powodować nadmierną produkcję VEGF przez komórki RPE. VEGF działa także jako czynnik powodujący wzrost przepuszczalności naczyń.

Angiogeneza to rozwój i wzrost nowych naczyń kapilarnych, których źródłem są komórki śródbłonka już istniejących naczyń. Procesy te zachodzą zarówno w prawidłowo funkcjonującym organizmie w przebiegu embriogenezy, jak i uczestniczą w zmianach patologicznych, takich jak neowaskularyzacja podsiatkówkowa w wysiękowej postaci zwyrodnienia siatkówki związanego z wiekiem oraz nowotwory wywodzące się z naczyńki (czerniak). W procesie angiogenezy komórki śródbłonka pobudzane są do migracji, proliferacji i penetrowania otaczających tkanek. Proces ten zachodzi w obecności proangiogennych czynników wzrostu na czele z VEGF i FGF2. Angiogeneza zachodzi w warunkach równowagi między czynnikami ją pobudzającymi, do których należą wspomniane czynniki wzrostu, cytokiny, integryny i specyficzne składowe substancje zewnątrzkomórkowej, a czynnikami antyangiogennymi.

W okulistyce spotykamy się z patologiczną angiogenezą w przypadku takich zmian jak neowaskularyzacja podsiat-

kówkowa w przebiegu wysiękowej postaci zwyrodnienia siatkówki związanej z wiekiem, neowaskularyzacja nasiatkówkowa i przedsiatkówkowa w powikłanej angiopatii cukrzycowej czy nadciśnieniowej, po przebytych zakrzepach żył siatkówki. Niewątpliwą rolę odgrywają tu proangiogenne czynniki wzrostu, z VEGF i FGF na czele, a także lokalna ischemia.

Wspomniane powyżej jednostki chorobowe, takie jak wysiękowe AMD czy proliferacyjne stadium retinopatii cukrzycowej, stanowią główne przyczyny nieodwracalnej utraty centralnego widzenia u chorych powyżej 50. r.ż. Pomimo licznych badań eksperymentalnych i klinicznych nadal niedokładnie poznane są mechanizmy powstawania tych zmian.

POSTAĆ WYSIĘKOWA

Z powodu niedostatecznie poznanej etiologii tego schorzenia leczenie wysiękowej postaci AMD jest trudne, choć z czasem doskonalone metody terapeutyczne cechuje coraz większa skuteczność.

Radioterapia w leczeniu wysiękowej postaci AMD polegała na wykorzystaniu niskich dawek promieniowania (1,5–1,8 Gy), jednakże ze względu na brak pożądanego efektu w postaci zaniku nieprawidłowych naczyń w przestrzeni podsiatkówkowej od tej metody zupełnie odstąpiono.

Kolejną metodą stosowaną w wysiękowej postaci AMD była fotokoagulacja laserowa. Technika ta opiera się na wykorzystaniu destrukcyjnego działania wiązki lasera, ogniskowanej bezpośrednio na błonę neowaskularną, lub na selektywnym zamknięciu głównego naczynia odżywczego błony, uwidocznionemu w dokładnym badaniu ICG. Leczenie laserowe powoduje jednak niszczenie fotoreceptorów i w przypadku błon zlokalizowanych podołkowo przyczynia się do nagłego spadku ostrości widzenia. Kolejną wadą tej metody jest fakt, że w wielu przypadkach (ok. 50%) po leczeniu dochodzi do nawrotów neowaskularyzacji na granicy wcześniejszej blizny po laserze. W związku z powyższym metoda ta zarezerwowana jest raczej do błon neowaskularnych podsiatkówkowych o typie klasycznym, znajdujących się poza obszarem dołka [14].

Terapia fotodynamiczna (PDT) z zastosowaniem werterporfiryny znalazła zastosowanie w leczeniu zarówno klasycznej, jak i utajonej neowaskularyzacji w przebiegu AMD [3]. Werterporfiryne wybiórczo powoduje destrukcję naczyń w obrębie błony neowaskularnej. Substancja ta podawana jest dożylnie, a po określonym czasie, gdy barwnik znajdzie się w obrębie błony podsiatkówkowej, stosuje się wiązkę lasera o odpowiedniej długości fali (689 nm), pod którego wpływem lek uaktywnia się, wiążąc się selektywnie z receptorami na błonie komórek śródbłonna, co powoduje w konsekwencji niszczenie nowo powstałych naczyń. Procedura ta powtarzana jest kilkakrotnie. Zaletą

tej metody jest fakt, że nie powoduje ona niszczenia komórek sąsiadujących, zwłaszcza fotoreceptorów siatkówki. Skuteczność jej jest jednak ograniczona, obserwuje się nawroty neowaskularyzacji. W 2-letniej obserwacji poprawa widzenia o 1–3 linie na tablicy ETDRS była odnotowana jedynie u 8% chorych, a o 3–6 linii u 5% chorych (badania TAP, VIP). Przed wprowadzeniem stosowanej obecnie terapii anty-VEGF rozważano łączne stosowanie PDT i dożylnie podawanego glikokortykosteroidu (octan triamcynolonu), co mogłoby wpłynąć na mniejszą liczbę zabiegów PDT. Niektórzy retinolodzy rezerwują tę metodę do uzyskania regresji błon neowaskularnych jako powikłania zwyrodnienia krótkowzrocznego siatkówki, gdyż rezultaty osiągnięte w tych przypadkach są lepsze niż w AMD [3].

W poszukiwaniu skutecznych metod leczenia wysiękowej postaci AMD włączyła się chirurgia szklistkowo-siatkówkowa. W celu likwidacji błony zaczęto wykonywać zabiegi witrektomii z dostępu przez *pars plana*, podczas których usuwano błonę z przestrzeni podsiatkówkowej. Kolejną, bardzo obiecującą techniką operacyjną była witrektomia, podczas której wykonywano tzw. translokację siatkówki. W czasie tego zabiegu początkowo odwarstwiano, a następnie przemieszczano siatkówkę w taki sposób, by nieuszkodzona jej część znalazła się ponad dołkiem. Metoda ta powodowała znaczne przemieszczenia obrazu i trudności pojedynczego widzenia obuocznego i w niektórych przypadkach konieczne były dodatkowe zabiegi na mięśniach zewnątrzgałkowych w celu poprawy jakości widzenia. Z tego też powodu, a także z powodu zwiększonego ryzyka przedarciowego odwarstwienia siatkówki metody chirurgiczne w leczeniu AMD znalazły bardzo ograniczone zastosowanie [14].

Terapia oparta na hamowaniu procesu angiogenezy

Badania eksperymentalne dotyczące angiogenezy rozpoczęto już w latach 60. ubiegłego stulecia, jednakże dopiero w latach 90. zaczęto stosować terapię hamującą wzrost nieprawidłowych naczyń. Specyficzne antyangiogenne preparaty znalazły zastosowanie w różnych jednostkach chorobowych, na czele ze schorzeniami nowotworowymi, a także w wysiękowej postaci AMD. Wprowadzenie do nowoczesnej terapii leków hamujących angiogenezę porównuje się z erą wprowadzenia antybiotyków w XX w., co spowodowało znaczący przełom w leczeniu wcześniej nieuleczalnych schorzeń.

Najnowocześniejszą i jak dotychczas najbardziej skuteczną metodą leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia siatkówki związanej z wiekiem jest wprowadzenie do leczenia inhibitorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu. W oparciu o przeprowadzone badania eksperymentalne udowodniono, że VEGF jest bardzo istotnym czynnikiem w procesie angiogenezy, a więc jego hamowanie powinno

przerwać kaskadę neowaskularyzacyjną. Ponadto VEGF-A jest zlokalizowany w obrębie siatkówki i naczyńówki, a jego stężenie w cieple szklistym wzrasta u chorych z AMD. Lek podaje się do ciała szklistego przez *pars plana* w sterylnych warunkach sali operacyjnej. Pierwszym zarejestrowanym lekiem (2004) o tym działaniu był pegaptanib sodu, który podawano doszkliskowo co sześć tygodni. Efekt terapeutyczny pegaptanibu można porównać z wynikami uzyskanymi dzięki zastosowaniu PDT. Łączne stosowanie pegaptanibu i PDT zmniejsza liczbę koniecznych zabiegów (badanie VISION). Jednakże po wstępnej, obiecującej fazie obserwacji okazało się, że długoterminowe rezultaty odbiegają od pokładanych w niej nadziei i nie prowadzą do skutecznego zaniku błon neowaskularnych. Obecnie powszechnie stosowanym lekiem w tej grupie jest ranibizumab, który wprowadzono w 2006 r. [16]. Na podstawie wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych, takich jak MARINA i ANCHOR, wykazano istotną statystycznie poprawę widzenia i jego stabilizację u chorych regularnie otrzymujących ten lek. Terapia z użyciem ranibizumabu jest obecnie najskuteczniejszą metodą, dającą u 90% chorych stabilizację, a 30–40% – szanse na znaczną poprawę widzenia. Ranibizumab jest fragmentem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, łączącym się ze wszystkimi aktywnymi izoformami VEGF-A, co powoduje ich dezaktywację. W technologii uzyskiwania leku usunięto część Fc mysiego przeciwciała, przez co zmniejszono ryzyko wystąpienia immunogenności u ludzi, a także – przez zmniejszenie wielkości cząsteczki – zwiększono możliwość jej penetracji przez wszystkie warstwy siatkówki. Ranibizumab jest 100 razy szybciej eliminowany z organizmu niż przeciwciało o pełnej długości. Lek ten powoduje ponadto 5–20-krotny wzrost powinowactwa do VEGF-A w porównaniu z przeciwciałem macierzystym. Lek wiąże i blokuje wszystkie biologicznie aktywne izoformy VEGF-A. Łączy się z VEGF-A w miejscu wiązania receptora, który spotykamy we wszystkich izoformach. Przez wiązanie się z receptorami VEGF-A ranibizumab powoduje hamowanie procesu angiogenezy, co z kolei hamuje rozwój podsiatkówkowej neowaskularyzacji, będącej głównym powikłaniem wysiękowej postaci AMD. Lek podawany jest do ciała szklistego w określonych odstępach; poleca się zastosowanie początkowo trzech iniekcji w odstępach miesięcznych, a następnie chory jest regularnie, co miesiąc kontrolowany i lek podaje się w zależności od postępu choroby. W tym schemacie średnia liczba iniekcji ranibizumabu w pierwszym roku leczenia wynosi nieco ponad 5 (badania SUSTAIN, *Pronto*, *Mont Blanc*). Obecnie trwają wielośrodkowe badania LUMINOUS, wstępnie potwierdzające wyżej podaną częstość stosowania iniekcji. Powyższa terapia jest zalecana w przypadku stwierdzenia aktywnej błony neowaskularnej, zarówno o typie klasycznym, jak i utajonym. Niezwykle istotną rolę

przy kwalifikacji i monitorowaniu chorego odgrywa badanie OCT, wskazane jest także wykonywanie angiografii fluoresceinowej. Jak wspomniano we wstępie, wystąpienie odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki jest formą trudną w leczeniu i często przy potwierdzeniu za pomocą OCT braku postępu schorzenia zaleca się regularne monitorowanie chorego. Bezpieczeństwo doszkliskowego stosowania ranibizumabu zostało potwierdzone licznymi badaniami klinicznymi, jednakże w niewielkim procencie przypadków może dojść do wywiązania się zakażenia wewnątrzgałkowego, co stanowi najpoważniejsze powikłanie tego typu terapii [13]. Stosowanie ranibizumabu przynosi najlepsze efekty, gdy leczeniu poddawane jest oko, w którym stwierdzono świeżą, aktywną błonę neowaskularną. Jednakże ze względu na fakt, że VEGF odpowiada także za stan przepuszczalności naczyń, inhibitor VEGF stosowany jest także w celu zmniejszenia obrzęku śródsiatkówkowego, zlokalizowanego ponad częściowo zwłókniałą błoną, w celu uzyskania resorpcji tego obrzęku, co subiektywnie postrzegane jest przez chorego jako pewna poprawa jakości widzenia.

Przeprowadzono ponadto wielośrodkowe badania kliniczne FOCUS, w których oceniano skuteczność terapii łączonej PDT z ranibizumabem. Podczas 12-miesięcznej obserwacji u 91% leczonych uzyskano stabilizację widzenia, a w grupie placebo – u 68% pacjentów [1, 5, 10, 18].

W listopadzie 2011 r. w USA FDA zaakceptowała trzeci lek anty-VEGF – aflibercept, który od 2013 r. dostępny jest także w Polsce. Aflibercept to rekombinowane białko fuzyjne, składające się z fragmentów zewnątrzkomórkowych domen ludzkiego receptora VEGFR-1 i VEGFR-2 połączonych w wyniku fuzji z fragmentem Fc ludzkiej IgG1. Zalecono stosowanie go początkowo przez kolejne 3 miesiące (1 iniekcja na miesiąc), a następnie w odstępach 2-miesięcznych. Badania kliniczne III fazy VIEW 1 i VIEW 2 przeprowadzono w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania afliberceptu w porównaniu z ranibizumabem. W wyniku rocznej obserwacji stwierdzono, że oba leki cechuje podobna skuteczność. Średnia liczba iniekcji afliberceptu w trakcie rocznego leczenia wynosiła 7,5 [17]. W Polsce doświadczenia z użyciem afliberceptu są niewielkie, ponieważ jest on stosowany zaledwie od 7 miesięcy.

Kolejnym lekiem stosowanym w leczeniu wysiękowej postaci AMD jest bewacyzumab. Jest to pełne przeciwciało monoklonalne, wykazujące powinowactwo do wszystkich izoform VEGF-A. Lek ten zarejestrowano do leczenia w onkologii, w okulistyce stosowany jest *off-label* [15].

Uważa się, że istotnym czynnikiem wpływającym na progresję zmian w AMD jest stan niedostatecznego utlenowania siatkówki i w związku z tym istnieje grupa klinicystów, którzy zalecają tzw. *core vitrectomy*, czyli usunięcie ciała szklistego w jego centralnej części ponad tylnym biegunem

siatkówki, co ułatwiałoby penetrację tlenu do siatkówki. Po usunięciu części ciała szklistego podaje się do wnętrza gałki ocznej preparat anti-VEGF.

Z powodu złożonej etiologii zmian charakteryzujących wysiękową postać AMD w leczeniu stosuje się także do-
szklistkowo podawane preparaty sterydowe. Leki te mogą być stosowane łącznie z preparatami anti-VEGF [14]. Glikokortykosteroidem podawanym do wnętrza gałki ocznej jest triamcynolon. Acetonid triamcynolonu działa przeciwwzapalnie przez hamowanie molekuly adhezyjnej ICAM, uszczelnienie bariery krew-siatkówka, jest inhibitorem VEGF. Lek ten stosowany jest w okulistyce *off-label*. Acetonid fluocynolonu to kolejny glikokortykosteroid, który podawany jest do wnętrza gałki ocznej w postaci doszklistkowych implantów (Envision TD). Lek wprowadzany jest w 2-milimetrowej płytce do ciała szklistego i powoli uwalnia się ok. 3 lat. Trwają badania kliniczne nad bezpieczeństwem stosowania tego typu preparatu. Acetonid fluocynolonu zaliczany jest do glikokortykosteroidów angio-
statycznych. Lek ten jest syntetyczną pochodną kortyzonu, która na skutek zmian chemicznych nie ma zdolności pobudzania receptora glikokortykosteroidowego, natomiast ma właściwości hamujące angiogenezę. Acetonid fluocynolonu podawany jest do przestrzeni nadtwardówkowej w okolicy plamki za pośrednictwem odpowiednio wyprofilowanej igły. Iniekcje wykonuje się w odstępach 6-miesięcznych. Nadal trwają badania kliniczne nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania leku w tej postaci [9].

Pewną niedogodnością przy doszklistkowej terapii preparatami anti-VEGF jest konieczność wykonywania powtarzalnych iniekcji, co zwiększa ryzyko występowania ww. działań niepożądanych, a ponadto jest dość uciążliwe dla chorego. Dlatego zaprojektowano specjalny pojemnik do umieszczenia w ścianie gałki ocznej, wypełniany lekiem stopniowo uwalnianym w zależności od spadku jego stężenia w ciele szklistym. Opracowywanie ww. dozownika jest w fazie badań klinicznych.

Na całym świecie prowadzone są liczne badania eksperymentalne w poszukiwaniu nowych metod terapii w zwyrodnieniu plamki związanym z wiekiem. Dużo uwagi poświęca się proangiogenicznym czynnikom wzrostu, z VEGF na czele [7]. Stosowane eksperymentalnie preparaty antyangiogenne działają hamująco na VEGF, wiążą go lub wpływają na receptory komórkowe tego czynnika. Badacze starają się także blokować przekazanie sygnałów (*signal transduction*) za pośrednictwem inhibitorów kinazy tyrozynowej, zaburzając w ten sposób kaskadę reakcji prowadzących do indukcji angiogenezy. Stosowane obecnie leki takie jak ranibizumab, aflibercept czy bewacyzumab blokują VEGF-A w przestrzeni poza nabłonkiem barwnikowym. W stadium badań klinicznych są preparaty blokujące produkcję VEGF-A na poziomie matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) przez małe interferujące RNA

(siRNA). Są to takie substancje jak Cand 5 czy VEGF Trap. W nabłonku barwnikowym siatkówki wytwarzany jest czynnik PEDF (*pigment epithelium-derived factor*) – naturalny inhibitor w stosunku do patologicznej angiogenezy. Jest to glikoproteina o masie 50 kDa, którą pierwotnie wyizolowano z komórek zwojowych siatkówki i wewnętrznych fragmentów fotoreceptorów. Przy użyciu technologii adenowektorowej opracowano substancję AdPEDF (*PEDF on an adenovirus vector*), która ma stymulować produkcję PEDF w gałce ocznej. W badaniach eksperymentalnych na zwierzęcym modelu retinopatii wcześniaczej i neowaskularyzacji podsiatkówkowej replikacja AdPEDF indukuje ekspresję proteiny PEDF i blokuje angiogenezę już po pierwszym podaniu doszklistkowym [11].

W oparciu o badania eksperymentalne na modelu zwyrodnienia siatkówki związanego z wiekiem u myszy wykazano, że pewien rodzaj izoform VEGF-A (165)b ma zdolności antyangiogenne. Sugeruje to, że zwiększenie proporcji w stosunku izoform VEGF-A antyangiogennych do proangiogennych może przynieść pożądany efekt terapeutyczny w procesie hamowania patologicznej neowaskularyzacji [12].

Kolejną grupę badanych leków stanowią statyny. Są to preparaty regulujące gospodarkę tłuszczową przez hamowanie koenzymu HMG-CoA, który jest katalizatorem w syntezie cholesterolu. Uważa się, że statyny mogą odgrywać pomocniczą rolę w leczeniu AMD na skutek działania przeciwmiażdżycowego, przeciwwzapalnego i przeciwutleniającego.

Niesteroidowe leki przeciwwzapalne, takie jak nepafenak, mogą odgrywać rolę w leczeniu AMD w związku z ich działaniem przeciwwzapalnym.

Ostatnio zwrócono uwagę na rolę n-3 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFAs) jako składnika diety w profilaktyce schorzeń związanych z dysfunkcją komórek śródbłonka naczyń, w tym chorób układu krążenia, oraz schorzeń, w których dochodzi do aktywacji angiogenezy i nowotworstwa naczyń, tak jak ma to miejsce w przypadku rozrostowych zmian nowotworowych oraz w AMD. Przeprowadzono wiele badań epidemiologicznych mających na celu określenie związku między spożywaniem powyższych kwasów tłuszczowych a stopniem ryzyka rozwoju zmian nowotworowych czy zwyrodnienia siatkówki związanego z wiekiem, jednakże do tej pory nie odnotowano istotnych statystycznie zależności. Natomiast badania *in vitro* wykazują antyangiogeny wpływ n-3 PUFAs w oparciu o eksperymentalne modele neowaskularyzacji [2].

Kolejnym ważnym obiektem badań i terapii eksperymentalnych jest system immunologiczny, gdyż uważa się, że on także odgrywa pewną rolę w etiologii AMD. Do nowych testowanych leków immunomodulujących zaliczamy: infliksymab skierowany przeciw TNF (*tumor necrosis factor*), rapamycynę o działaniu antyangiogenym i immunosupre-

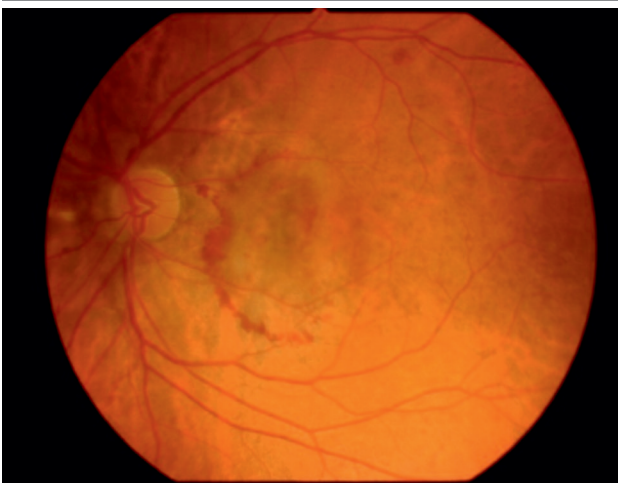
syjnym i daklizumab, będący przeciwciałem skierowanym przeciw receptorowi interleukiny 2 (IL-2).

POSTAĆ SUCHA AMD

Obecnie prowadzonych jest wiele badań dotyczących możliwości terapeutycznych w przypadku zaniku geograficznego. Ze względu za złożoną etiologię powyższego schorzenia stosuje się substancje należące do różnych grup farmakologicznych. Badane są leki immunomodulujące, takie jak rapamycyna, fluocynolon, doksycyklina, octan glatirameru, a także preparaty wpływające na układ dopełniacza (C3, C5, D). Kolejną grupę stanowią leki neuroprotektcyjne. Należy do nich brimonidyna. Stosowane są także substancje antyoksydacyjne, tj. OT-551, antyamyloidowe – RNG6G, GSK933776, a także wpływające na utrzymanie odpowiedniego stężenia lipofuscyny – fenretynid [19]. Podsumowując, można stwierdzić, że ze względu na złożoność procesów wpływających na rozwój AMD nasze rozumienie istoty tego schorzenia jest nadal niedostateczne, a stosowane metody terapeutyczne nie mają pełnej skuteczności. Nadzieją napawa fakt odkrycia genów, które mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie AMD. Spodziewać się więc można, że w nadchodzących latach prawdopodobnie zastosowanie znajdzie terapia genowa, która w połączeniu z preparatami antyangiogennymi przyniesie oczekiwane efekty.

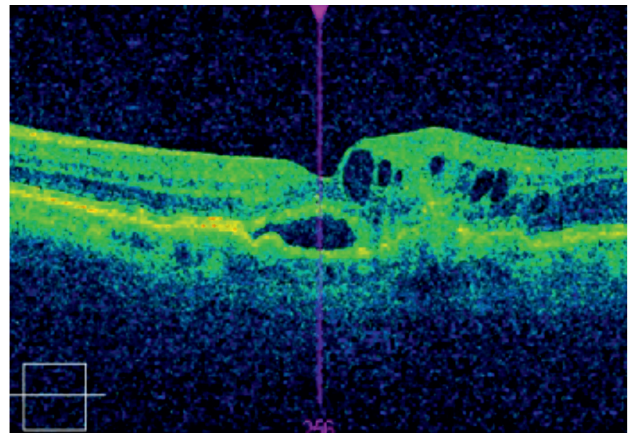
RYCINA 1

Zdjęcie przedstawia dno oka 65-letniego chorego z wysiękową, aktywną postacią AMD. V.o.s. = 0,2.



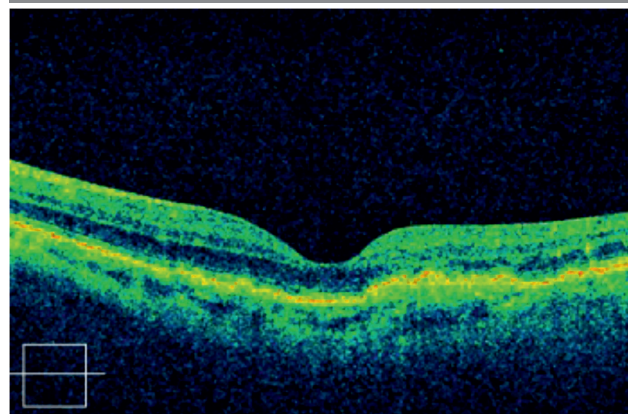
RYCINA 2

Obraz OCT w okolicy dołka u tego samego chorego.



RYCINA 3

Chory po trzech iniekcjach ranibizumabu uzyskał znaczną poprawę widzenia, V.o.d. = 0,8. Widoczny na zdjęciu prawidłowy profil dołka w OCT.



ADRES DO KORESPONDENCJI

Anna Święch-Zubilewicz
Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciała Szklistego,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
20-079 Lublin, ul. Chmielna 1
e-mail: anna.zub@umlub.pl

Piśmiennictwo

1. Aiello L.P., Northrup J.N., Keyt B.A. et al.: Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch. Ophthalmol.* 1995; 113(12): 1538-44.
2. Aird W.C.: Endothelial cell heterogeneity. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 221-230.
3. Arnold J.J., Blinder K.J., Bressler N.M. et al.: Treatment of age-related macular degeneration with Photodynamic Therapy Study Group. Acute severe visual acuity decrease after photodynamic therapy with verteporfin: case report from randomized clinical trials-TAP and VIP report. *Am. J. Ophthalmol.* 2004; 137: 683-696.
4. Bressler N.M.: Early detection and treatment of neovascular age-related macular degeneration. *J. Am. Board Pract.* 2002; 15(2): 142-52.
5. Ciulla T.A., Danis R.P., Harris A.: Age-related macular degeneration: A review of experimental treatments. *Surv. Ophthalmol.* 1998; 43(2): 134-46.
6. Das A., Mc Guire P.G.: Retinal and choroidal angiogenesis: Pathophysiology and strategies for inhibition. *Prog. Retin. Eye Res.* 2003; 22(6): 721-48.
7. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J.: The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr. Rev.* 2003; 18(1): 4-25.
8. Fine S.L., Berger J.W., Maguire M.G. et al.: Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342(7): 483-92.
9. Gilies M.C., Simpson J.M., Luo W. et al.: A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration; one year results. *Arch. Ophthalmol.* 2003; 121: 667-673.
10. Grossniklaus H.E., Green W.R.: Choroidal neovascularisation. *Am. J. Ophthalmol.* 2004; 137: 496-503.
11. Hubschman J.P., Reddy S., Schwartz S.D.: Age-related macular degeneration: experimental and emerging treatments. *Clin. Ophthalmol.* 2009; 3: 167-174.
12. Hue J., Spee C., Kase S. et al.: Recombinant human VEGF 165 b inhibits experimental choroidal neovascularisation. *IOVS* 2010; 51(8): 4282-8.
13. Jager R.D., Aiello L.P., Patel C.S. et al.: Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004; 24: 676-698.
14. Liu M., Regillo C.D.: A review of treatments for macular degeneration: a synopsis of currently approved treatments and ongoing clinical trials. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2004; 15: 221-226.
15. Papadopoulos N., Martin J., Ruan Q. et al.: Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012; 15(2): 171-185.
16. Patel S.: Combination therapy for age-related macular degeneration. *Retina* 2009; 29(6): 45-8.
17. Schmidt-Erfurth U., Kaiser P.K., Korobelnik J.F.: Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014; 121(1): 193-201.
18. Serini S., Piccioni E., Calviello G.: Dietary n-3 PUFA vascular targeting and the prevention of tumor growth and age-related macular degeneration. *Curr. Med. Chem.* 2009; 16(34): 4511-26.
19. Weber B.H., Charbel Issa P., Pauly D. et al.: The role of the complement system in age-related macular degeneration. *Dtsch Arztebl. Int.* 2014; 11(8): 133-8.