

6

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem postać sucha – możliwości terapeutyczne i kierunki badań

Alicja Zajdel¹

¹Katedra i Zakład Biofarmacji, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Alicja Zajdel, Katedra i Zakład Biofarmacji,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,
Wydział Nauk Farmaceutycznych
w Sosnowcu,
ul. Jedności 8B, 41-200 Sosnowiec, Polska;
e-mail: azajdel@sum.edu.pl

Źródła finansowania

nr umowy SUM: PCN-1-040/N/1/F

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2022.08.30


Zaakceptowano: 2022.10.04

Opublikowano on-line: 2022.10.27

DOI

10.32383/farmpol/155156


ORCID

Alicja Zajdel -  0000-0003-3016-3444

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

by-nc/4.0/

Dry age-related macular degeneration – therapeutic possibilities and research directions

Age-related macular degeneration (AMD) is a major cause of vision loss in developed countries, especially in the elderly population. AMD is a multifactorial disease which etiology is not completely understood. Studies confirm the strong relationship between age and AMD, probably as a result of the complex interaction of metabolic, functional, genetic, and environmental factors that cause important changes in the macular structure (i.e., choriocapillary, Bruch's membrane, retinal pigmented epithelium, and photoreceptors) that define the symptoms of the disease. Clinically there are two forms of AMD – dry (atrophic) and wet (neovascular). Currently, the gold standard of treatment in wet AMD is the immediate introduction of anti-VEGF (VEGF, vascular endothelial growth factor) therapy in the form of intravitreal injections. There are four preparations of anti-VEGF drugs available in Poland. The three approved for ophthalmic indications are ranibizumab (Lucentis), aflibercept (Eylea), brolucisumab (Beovu) and off-label bevacizumab (Avastin).

There are no effective treatments for dry AMD. Currently, the management of dry AMD comes down to preventing the progression of an existing degeneration and – more importantly – inhibiting its transition to neovascular form. Counseling on the need to modify lifestyle by switching to the antioxidant-rich diet, stopping smoking, controlling blood pressure, body weight, using glasses with protective filters, visual rehabilitation and vitamin supplementation (according to the results of the AREDS study) may reduce the risk of the disease progression. Currently, intensive research is underway to develop effective therapeutic solutions in the dry form of AMD, they include the search for substances with antioxidant, anti-inflammatory, neuroprotective properties, complement cascade inhibitors, as well as gene therapy and cell transplantation. New treatment studies are focused on preventing the progression of degeneration and repopulating the atrophic macula. This article reviews the current options and future perspectives for the treatment of AMD, particularly its dry form.

Keywords: dry-age-related macular degeneration, wet-age-related macular degeneration, drug therapy.

© Farm Pol, 2022, 78(8): 453–459

Wstęp

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (*age-related macular degeneration*, AMD) to choroba przewlekła, nieuleczalna, o postępującym charakterze, w wyniku której dochodzi do nieodwracalnej, częściowej lub prawie całkowitej utraty widzenia. Występuje u osób po 45–50. roku życia i dotyczy około 8% osób (w populacji po 50. r.ż.). Częstość zachorowania zwiększa się z wiekiem i osiąga około 40% w populacji 80-latków. Według WHO AMD stanowi trzecią, po zaćmie i jaskrze, przyczynę utraty wzroku na świecie u osób starszych, a pierwszą w krajach uprzemysłowionych. W zależności od szacunków, AMD może być dotkniętych od 30–50 mln do nawet 170 mln osób na świecie [1–3]. Ze względu na starzenie się populacji, liczba osób z AMD w ciągu kolejnych lat będzie się zwiększać. Prognozuje się, że w Europie do 2040 r. liczba chorych z AMD w późnym stadium może wynosić 3,9–4,8 mln osób oraz 14,9–21,5 mln w stadium wczesnym [2]. Niektóre źródła podają, że liczba osób na świecie dotkniętych AMD niezależnie od stadium choroby może w 2040 r. osiągnąć nawet 288 mln [1]. W Polsce, według różnych źródeł, na AMD choruje 1,2–1,9 mln osób, prognozuje się, że do 2060 r. liczba ta może zwiększyć się nawet do 3,6 mln. Wśród tej populacji, ok. 130–140 tys. stanowią pacjenci z wysiękową postacią AMD, szacuje się, że z każdym rokiem przybywa około 14–20 tys. pacjentów z tą postacią choroby [4]. Głównym czynnikiem ryzyka AMD jest wiek, jednakże znanych jest wiele czynników mogących wpływać na rozwój i progresję tej choroby. Przykładowo, większą zachorowalność obserwuje się wśród osób z jasnym kolorem tęczówek w porównaniu z populacją osób o ciemnych tęczówkach [1]. Na naturalny proces starzenia się siatkówki wpływ mają także uwarunkowania genetyczne. Obserwuje się zwiększoną częstość występowania AMD u członków rodziny osoby chorej oraz 100% współwystępowanie choroby u bliźniąt homozygotycznych. Spośród czynników modyfikowalnych, w pewnym stopniu zależnych od pacjenta, można wymienić nawyki żywieniowe, nadmierną ekspozycję na promieniowanie UV, wysoki wskaźnik masy ciała (BMI), zaburzenia gospodarki lipidowej, schorzenia sercowo-naczyniowe, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, zaawansowaną miażdżycę. Jednym z istotnych czynników ryzyka jest palenie tytoniu, które nie tylko zwiększa ryzyko wystąpienia AMD, ale i przyspiesza progresję choroby [5].

Klasyfikacja AMD wg AREDS

Zgodnie z klasyfikacją AMD, wg. AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*) najwcześniejszym etapem AMD jest makulopatia związana z wiekiem (*age-related maculopathy*, ARM), której towarzyszy pojawianie się w okolicy centralnej dna oka nielicznych złogów lipidowo-białkowych, tzw. druz (poniżej 63 μm), co nie wpływa na widzenie (kategoria AREDS 1). Przejście choroby w stadium zwyrodnieniowe, tzw. wczesne AMD (kategoria AREDS 2), charakteryzuje się obecnością licznych małych druz, kilku średniej wielkości (63–124 μm), lub występowaniem niewielkiego zaburzenia pigmentacji siatkówki. W stadium pośrednim AMD (kategoria AREDS 3) występują liczne średniej wielkości druzy i przynajmniej jedna duża (powyżej 125 μm), lub objawy zaniku geograficznego nie obejmujące dołka centralnego siatkówki. W zaawansowanym lub późnym stadium choroby (kategoria AREDS 4) pojawia się zanik geograficzny w centralnej części plamki, czyli wyraźnie odgraniczony obszar częściowej lub całkowitej depigmentacji odpowiadającej zanikowi nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE), choriokapilar (włośniczek naczyniówki) i fotoreceptorów lub jakiegokolwiek objawy procesu neowaskularyzacji w obrębie naczyniówki. Trwale zmiany w siatkówce i naczyniówce oka skutkują upośledzeniem widzenia, zwłaszcza centralnego [6].

AMD występuje w dwóch postaciach: łagodniejszej, o powolnym przebiegu tzw. postaci suchej (atroficznej, zanikowej) u 80–90% chorych oraz postaci wysiękowej (mokrej, neowaskularnej), która często przebiega bardzo szybko i dotyczy 10–20% chorych. W niektórych przypadkach postać sucha może przejść w postać wysiękową. W przypadku postaci wysiękowej AMD dochodzi do tworzenia się patologicznych naczyń krwionośnych o zwiększonej przepuszczalności, co prowadzi do odwarstwienia, pogrubienia, obrzęku tkanek. Pojawiają się nawrotowe wylewy krwi [3, 6].

Patogeneza AMD

Patogeneza AMD nie została w pełni poznana, co najpewniej związane jest ze złożonym, wieloczynnikowym mechanizmem inicjującym pojawienie się i progresję choroby. Wiek, w którym zaczyna się choroba, około 50. r.ż., sugeruje, że czynnikiem inicjującym kaskadę następowych zmian siatkówkowo-naczyniówkowych może być postępująca z wiekiem niewydolność metaboliczna. Wiadomo, że do powstania i rozwoju AMD przyczyniają się procesy zachodzące w kompleksie

złącza naczyniówkowo-siatkówkowego, takie jak lipofuscynogeneza, druzogeneza, proces zapalny i neowaskularyzacja (w postaci wysiękowej). Składniki lipofuscyny są silnymi generatorami wolnych rodników, wykazują działanie cytotoksyczne, uszkadzające białka, lipidy i DNA komórek [3]. Tworzące się druzy, prowadzą do odwarstwienia zależnych od siebie struktur, tworząc fizyczną barierę dla wymiany składników odżywczych i produktów przemiany materii pomiędzy RPE, fotoreceptorami a błoną Brucha. Analizy składu druz pokazują, że jest on bardzo podobny do składu blaszek miażdżycowych. Jeden z elementów druz stanowią białka związane z aktywnością układu odpornościowego (głównie układu dopełniacza), co sugeruje, że na przebieg zmian chorobowych w AMD ma wpływ również stan zapalny w przestrzeni podsiatkówkowej. Wspomniane zaburzenia prowadzą do śmierci komórek RPE oraz, w dalszej kolejności, zależnych od nich fotoreceptorów choriokapilar [7].

W wysiękowej postaci AMD zanik fotoreceptorów prawdopodobnie rozpoczyna się od zmniejszenia dopływu krwi do choriokapilar, w wyniku zwężenia dużych naczyń naczyniówki. Nagromadzenie w otoczeniu włóścinek substancji związanych z przewlekłym stanem zapalnym powoduje ich dysfunkcje, co prowadzi do niedotlenienia komórek RPE i w konsekwencji wytwarzają one śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), który stymuluje wzrost nowych naczyń z choriokapilar i powstanie błony neowaskularnej. Proliferacja nieprawidłowych naczyń poprzez wrastanie pod RPE i siatkówkę prowadzi do znacznego upośledzenia ich funkcji. Nieleczona wysiękowa postać AMD prowadzi do wytworzenia tarczowatej blizny włóknistej, może też dojść do wysiękowych odwarstwień siatkówki [8, 9].

Leczenie neowaskularnej postaci AMD

Rozpoznanie postaci wysiękowej AMD powinno doprowadzić do bardzo szybkiego wdrożenia leczenia. Przedział czasu między rozpoznaniem tej postaci choroby a rozpoczęciem terapii powinien być jak najkrótszy, bowiem wysiękowe AMD może w ciągu kilku miesięcy doprowadzić do nieodwracalnej utraty widzenia. Aktualnie złotym standardem leczenia w wysiękowym AMD jest natychmiastowe włączenie terapii anti-VEGF w postaci iniekcji doszkliskowych [10]. Obecnie w Polsce dostępne są cztery preparaty leków anti-VEGF. Trzy zarejestrowane do wskazań okulistycznych to: ranibizumab, aflibercept, brolicyzumab oraz stosowany *off label* – bevacyzumab. Dawkowanie preparatów anti-VEGF oparte jest na zapisach

Charakterystyki Produktu Leczniczego. Leczenie wysiękowego AMD terapią anti-VEGF, jest leczeniem wymagającym powtarzania iniekcji doszkliskowych (średnio 7–8 iniekcji w pierwszym roku leczenia). W kolejnych latach wymagana liczba iniekcji zmniejsza się, jednak pacjent wymaga leczenia do końca życia. Terapia ranibizumabem jest obecnie jedyną metodą leczenia, która daje u 90% chorych z wysiękowym AMD szansę na stabilizację choroby, a u 30–40% na znaczną poprawę widzenia. Zgodnie z zasadą wyboru najlepszej opcji terapeutycznej obecnie nie zaleca się stosowania w wysiękowym AMD fotokoagulacji laserowej, termoterapii przezrzenicznej, radioterapii, iniekcji kortykosteroidów, terapii fotodynamicznej (choć może ona być łączona z inhibitorami VEGF) czy chirurgii plamki. W niektórych, rzadkich przypadkach stosuje się terapię fotodynamiczną (PDT) z użyciem werteporfiny lub leczenie laserem [11].

Leczenie atroficznej postaci AMD

Niestety w przypadku suchej postaci AMD brak jest skutecznych metod terapeutycznych. Obecnie postępowanie w suchym AMD sprowadza się do zapobiegania progresji już istniejącego zwyrodnienia i – co ważniejsze – do hamowania jego przejścia w formę wysiękową. Istotne znaczenie ma poradnictwo dotyczące konieczności modyfikacji stylu życia poprzez zmianę diety na bogatą w antyoksydanty, zaprzestanie palenia papierosów, kontrolę ciśnienia krwi, masy ciała, stosowanie okularów z filtrami ochronnymi; rehabilitacja wzrokowa oraz suplementacja witamin (zgodnie z wynikami badania AREDS) zmniejszająca ryzyko progresji choroby.

Wieloośrodkowe badanie kliniczne AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*) z randomizacją i grupą kontrolną jest najważniejszym badaniem pozwalającym ocenić skuteczność suplementacji antyoksydacyjnej w prewencji AMD. Badaniem AREDS 1 objęto ponad 4000 uczestników: od osób, u których nie występowały oznaki ani wczesnej, ani późnej postaci AMD w żadnym oku, do tych z późną postacią AMD w jednym oku. Uczestników przypisano losowo do jednej z czterech grup codziennie otrzymujących doustne preparaty zawierające: I grupa – antyoksydanty (500 mg witaminy C, 400 IU witaminy E i 15 mg beta-karotenu); II grupa – cynk (80 mg w postaci tlenku cynku) i miedź (2 mg w postaci tlenku miedzi); III grupa – antyoksydanty plus cynk; IV grupa – placebo. W badaniu AREDS 1 wykazano korzystny wpływ dużych dobowych dawek przeciwutleniających: witaminy C, witaminy E, beta-karotenu oraz cynku i miedzi w zmniejszeniu o 25% względnego

ryzyka progresji AMD do postaci zaawansowanej [12]. W badaniach AREDS 2 zmodyfikowano formułę suplementacji, uwzględniając doniesienia o zwiększonym ryzyku wystąpienia raka płuca u palaczy przyjmujących duże dawki beta-karotenu oraz doniesienia o korzystnej roli wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3: dokozaheksaenowego (DHA) i eikozapentaenowego (EPA), a także barwników plamkowych – luteiny i zeaksantyny. W badaniach uczestniczyło ponad 4200 osób w wieku 50–85 lat z wysokim ryzykiem progresji suchej postaci AMD do postaci zaawansowanej. Uczestników podzielono na 4 grupy otrzymujące w pierwszej randomizacji: I grupa – placebo; II grupa – formułę AREDS – witaminę C (500 mg), witaminę E (400 IU), beta-karoten (15 mg), cynk (80 mg jako tlenek cynku), miedź (2 mg jako tlenek miedzi) plus dodatkowo luteinę (10 mg) i zeaksantynę (2 mg); III grupa – formułę AREDS plus DHA (350 mg) i EPA (650 mg); IV grupa – formułę AREDS plus luteinę, zeaksantynę, DHA i EPA w ilości jak poprzednio. W drugiej randomizacji usunięto z grupy II beta-karoten, w III zmniejszono dawkę cynku, w IV usunięto beta-karoten i zmniejszono dawkę cynku. W trakcie obserwacji określano u badanych, oprócz ostrości wzroku, progresję zaawansowania AMD do centralnego zaniku geograficznego lub postaci neowaskularnej oraz poziom luteiny, zeaksantyny, DHA i EPA w surowicy. Stwierdzono, że progresja suchego AMD do zaawansowanego AMD była o 31% mniejsza w grupach otrzymujących formułę AREDS plus luteinę i zeaksantynę w porównaniu z grupą placebo. Już od 1. do 5. roku badania ze zmianami obserwowanymi w obrazie dna oka korelowały zwiększone o 190–210%, poziomy luteiny i zeaksantyny w surowicy. Wprowadzenie do formuły AREDS DHA i EPA, podobnie jak zmniejszenie dawki cynku i usunięcie beta-karotenu, nie wpływało na progresję AMD. Zastąpienie beta-karotenu luteiną i zeaksantyną u palaczy tytoniu (czynnych i byłych) okazało się korzystne, gdyż zmniejszyło się potencjalne ryzyko rozwoju raka płuca, odnotowano mniej nowych przypadków tego nowotworu. Podsumowując, wyniki badań AREDS 2 pokazują korzystne efekty dodania do formuły AREDS luteiny i zeaksantyny – w proporcji 5 : 1; w porównaniu z badaniami AREDS 1 obserwowano zmniejszoną progresję suchego AMD do postaci zaawansowanej (31% versus 25%) [13]. Pomimo dość optymistycznych wyników badań AREDS, stosowanie witamin i minerałów pozostaje kontrowersyjne. Niedawno, w oparciu o analizę obejmującą grupę 76 756 osób zakwestionowano przydatność suplementacji witaminowo-mineralnej u chorych z AMD. Pomimo faktu, że suplementy są powszechnie uznane za

bezpieczne, sformułowano wniosek, że aby móc zalecać taką suplementację potrzeba więcej dowodów [14]. Należy pamiętać, że stosowanie suplementacji pozwala jedynie spowolnić progresję zaawansowanego stadium choroby, nie leczy jej ani nie zatrzymuje rozwoju w początkowej fazie. Na polskim rynku w aptekach dostępnych jest kilkadziesiąt suplementów diety reklamowanych jako wskazane do stosowania w AMD. Preparaty te znacznie różnią się składem jakościowym i ilościowym, często odbiegającym od proponowanego, optymalnego dziennego zapotrzebowania organizmu człowieka.

Obecnie trwają intensywne badania nad opracowaniem skutecznych rozwiązań terapeutycznych w suchej postaci AMD, obejmują one poszukiwanie substancji o działaniu antyoksydacyjnym, przeciwzapalnym, neuroprotektoryjnym, inhibitorów kaskady dopełniacza, a także terapie genową i opartą na przeszczepianiu komórek, zagadnienia te są szeroko dyskutowane w pracach Cabral de Guimaraes i wsp. [15] oraz Rubner i wsp. [16].

Substancje o działaniu antyoksydacyjnym, przeciwzapalnym i neuroprotektoryjnym

Stres oksydacyjny w obrębie złącza siatkówkowo-naczyniówkowego zaburza równowagę procesów prooksydacyjnych i antyoksydacyjnych w kierunku reakcji utleniania. Reaktywne formy tlenu powodują powstawanie toksycznych dla siatkówki związków sprzyjających zaburzeniom metabolicznym, m.in. lipofuscynogenezie. Siatkówka wyposażona jest co prawda we własny układ obronny chroniący przed stresem oksydacyjnym, jednak z biegiem lat ulega on wyczerpaniu i wymaga wspomagania z zewnątrz. Spośród źródeł wolnych rodników w obszarze złącza siatkówkowo-naczyniówkowego najczęściej wymieniane są ekspozycja na promieniowanie UV oraz bierne i czynne palenie tytoniu, stąd też w zaleceniach pojawia się konieczność stosowania szkieł ochronnych z odpowiednimi filtrami oraz zaprzestanie palenia. Oprócz doustnej suplementacji substancji o właściwościach antyoksydacyjnych, w nielicznej grupie chorych sprawdzano skuteczność kropli dospójkowych, zawierających cząsteczkę OT-551 o właściwościach antyoksydacyjnych oraz przeciwzapalnych. Po dwóch latach obserwacji osób stosujących krople z OT-551, nie odnotowano żadnych istotnych korzyści terapeutycznych, ale też nie stwierdzono działań niepożądanych [17]. Jednym ze składników druz jest beta-amyloid – endogenne białko powiązane z etiologią chorób neurodegeneracyjnych, ponadto jest znanym aktywatorem kaskady dopełniacza.

W badaniach II fazy nie zaobserwowano korzyści terapeutycznych po dożylnym podaniu pacjentom z zanikiem geograficznym przeciwciał monoklonalnych GSK933776 oraz RN6G przeciw temu białku [18, 19]. Analizując wyniki kolejnych randomizowanych badań nie zauważono korzystnego wpływu przyjmowanych doustnie modulatorów procesu widzenia, m.in. chlorowodoru emixustatu i fenretinidu, na hamowanie progresji zaniku geograficznego [20, 21]. Również próby zastosowania czynników neuroprotektoryjnych, np. rzęskowego czynnika neurotroficznego (CNTF), okazały się nieskuteczne w hamowaniu progresji zaniku geograficznego [22].

Inhibitory czynników układu dopełniacza

W patogenezie zaniku geograficznego istotną rolę odgrywa zaburzenie funkcjonowania układu dopełniacza. U chorych stwierdzono zwiększone stężenie produktów aktywacji układu dopełniacza, lokalnie zdeponowanych w tkankach oka i druzach. Jedną ze strategii terapeutycznych są próby opracowania skutecznych inhibitorów układu dopełniacza, które wiążąc się do składników C3 bądź C5 dopełniacza blokują jego aktywację [23, 24]. Dotychczas oceniano skuteczność inhibitorów m.in. składników C3a i C3b dopełniacza, takich jak pegcetakoplan, lampalizumab, czy składnika C5, takich jak ekulizumab, avacincaptad pegol. W wielośrodkowych badaniach II fazy przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (FILLY) porównano efekty stosowania przez 12 miesięcy iniekcji 15 mg pegcetakoplanu do ciała szklistego w odstępach miesięcznych lub dwumiesięcznych z grupą kontrolną. Badaniem objęto 246 chorych > 50. r.ż. (wiek średni 80 lat, kobiety 63%) z zanikiem geograficznym w przebiegu AMD. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano po 6, 12 i 18 miesiącach od rozpoczęcia badania. Po 12 miesiącach leczenia u chorych, którzy stosowali pegcetakoplan co miesiąc i co dwa miesiące, przyrost obszaru zaniku geograficznego względem wartości początkowych był mniejszy w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio o 29% i 20%. Choć podanie pegcetakoplanu co miesiąc wiązało się z lepszym wynikiem, zauważono, że zwiększyło się ryzyko wystąpienia wysiękowej postaci AMD, które wynosiło 18% w porównaniu z 8% dla iniekcji co dwa miesiące, natomiast w grupie kontrolnej nie przekraczało ono 1%. W 12-miesięcznym okresie obserwacji przyjmowanie pegcetakoplanu w porównaniu z procedurą pozorowaną istotnie zmniejszało przyrost obszaru objętego zanikiem, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa uzasadniającym rozpoczęcie

badania III fazy z wykorzystaniem tego leku [25]. W oparciu o wyniki analiz *post hoc* badania FILLY odnotowano mniejszą częstość progresji od niepełnej atrofii RPE i zewnętrznych warstw siatkówki do całkowitej atrofii u chorych otrzymujących doszkliskowo pegcetakoplan w porównaniu z grupą kontrolną, co wskazuje na potencjalną rolę leczenia pegcetakoplanem na wcześniejszych etapach progresji AMD, zanim jeszcze rozwinię się zanik geograficzny [26]. Testowano również lampalizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne blokujące czynnik D dopełniacza. Wyniki badania fazy II sugerowały, że lampalizumab zmniejsza tempo progresji atrofii; jednak w badaniu fazy III podczas ponad 48-tygodniowej obserwacji nie stwierdzono znaczących różnic w porównaniu z efektami leczenia pozorowanego [27]. W przypadku prób zastosowania innego inhibitora układu dopełniacza – ekulizumabu również nie zaobserwowano istotnego wpływu na tempo progresji zaniku geograficznego u pacjentów z AMD [28].

Obiecujące wyniki hamowania progresji zaniku geograficznego u osób z suchym AMD otrzymano w randomizowanym badaniu II/III fazy z grupą kontrolną (n = 286; GATHER1) po doszkliskowym podaniu avacinkaptadu pegol. Aptamer anti-C5 skutecznie hamował aktywację inflammasomów – wewnątrzkomórkowych kompleksów białkowych odpowiedzialnych za inicjowanie procesów zapalnych w odpowiedzi na stres komórkowy. Po 12 miesiącach, u pacjentów leczonych dawką 2 mg i 4 mg stwierdzono zmniejszenie przyrostu zaniku geograficznego o 27,3% i 27,8% odpowiednio dla dawki w porównaniu z grupą placebo [29]. Avacinkaptad pegol był ogólnie dobrze tolerowany, a zdarzenia niepożądane uznano za związane z procedurą wstrzykiwania. Obecnie trwa badanie III fazy (GATHER2) [15].

W innym prospektywnym badaniu z randomizacją oceniano bezpieczeństwo i skuteczność risuteganibu w średnio zaawansowanym stadium suchej postaci AMD. Risuteganib jest inhibitorem integryn podawanym do ciała szklistego, który wiąże i hamuje niektóre typy heterodimerów integryn zaangażowanych w rozwój AMD. Preparat będący kandydatem na lek do stosowania w leczeniu suchej postaci AMD spełnił kryteria skuteczności w pierwszorzędnym punkcie końcowym w badaniu fazy II [30].

Terapie genowa i komórkowa

Cele interwencji terapii genowej w AMD skupiają się na podtrzymaniu ekspresji antyangiogennej (postać neowaskularna) i białek hamujących układ dopełniacza (postać atroficzna).

Podejmowane są również próby przeszczepiania RPE, dotychczas bez powodzenia [31].

Terapia komórkowa jest alternatywną strategią w przypadku nieobecności komórek, które mogłyby być zachowane przy użyciu środków neuroprotektoryjnych. Przeprowadzono wiele różnych badań *in vitro* i na modelach zwierzęcych z wykorzystaniem komórek, w tym komórek macierzystych. Duże nadzieje wiąże się z wykorzystaniem mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) w chorobach siatkówki, w tym AMD. Komórki te można pozyskać ze szpiku kostnego lub tkanki tłuszczowej konkretnego pacjenta, namnażać *in vitro* i stosować jako komórki autologiczne. MSC mogą pełnić funkcję ochronną ze względu na silne właściwości immunoregulacyjne i zdolność do hamowania szkodliwej reakcji zapalnej w chorej siatkówce. Potencjał wykorzystania MSC w terapii chorób siatkówki wiąże się nie tylko z ich właściwościami antyapoptycznymi, ale także ze zdolnością pobudzania procesów regeneracyjnych poprzez wytwarzanie licznych czynników wzrostowych i neurotroficznych, które wspomagają przeżycie i wzrost komórek siatkówki. Ponadto, MSC wykazują zdolności do różnicowania się w różne typy komórek, w tym komórki siatkówki. Pogląd ten potwierdzają ostatnie wyniki licznych badań eksperymentalnych w różnych modelach przedklinicznych oraz w badaniach klinicznych w pracy Holan i wsp. [32].

Bioniczne systemy wizyjne

W ostatnich latach podejmowane są próby opracowania bionicznych systemów wizyjnych umożliwiających widzenie w przypadku utraty wzroku, w tym na skutek zaawansowanego AMD. Urządzenia te projektowane są w taki sposób, aby naśladować funkcje utraconych fotoreceptorów poprzez wykrywanie i przekształcanie światła w bodźce elektryczne, które są dostarczane do nienaruszonych obszarów neuronów siatkówki, a następnie generowany sygnał jest przekazywany drogą wzrokową do kory mózgowej. Chociaż opracowano kilka różnych implantów siatkówki, wszystkie zawierają jednostkę do przechwytywania obrazu z matrycą mikrofotodiod lub zewnętrzną kamerą i szereg elektrod do stymulacji neuronów siatkówki, aby pośredniczyć w procesie widzenia [33].

Podsumowanie

Pomimo intensywnych badań, możliwości leczenia suchej postaci AMD nadal są ograniczone i opierają się przede wszystkim o poradnictwo, profilaktykę i modyfikację stylu życia. Niemniej

jednak, wyniki niektórych badań klinicznych budzą nadzieję na zaprojektowanie metod terapeutycznych pozwalających na skuteczne hamowanie progresji zaniku geograficznego w suchej postaci AMD. Złożony, wieloczynnikowy mechanizm patogenezy AMD stwarza wiele wyzwań i możliwości dla poszukiwania skutecznych rozwiązań terapeutycznych. Ciągły postęp w technologii obrazowania i oceny markerów AMD może umożliwić wcześniejsze wykrywanie i lepszą charakterystykę stadium choroby. Lepsze poznanie patogenezy AMD może poprawić skuteczność profilaktyki i modyfikacji czynników ryzyka, a także stworzyć podstawy terapii regeneracyjnych, czy spersonalizowanej medycyny ukierunkowanej na określone szlaki.

Piśmiennictwo

1. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2(2): e106-16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
2. Colijn JM, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Europe: the past and the future. *Ophthalmology* 2017; 124(12): 1753-1763. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.05.035.
3. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2018; 392: 1147-1159. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31550-2.
4. Samoliński B (red.), Gierczyński J (red.). Okulistyka i choroby siatkówki. W aspekcie zdrowego i aktywnego starzenia się. Fundacja na Rzecz Zdrowego Starzenia się. 2015. Dostępny w internecie: https://fpbb.pl/user_upload/static/file/Materia%C5%82y%202015/Raport_okulistyka_i_choroby_siatkowki.pdf. Dostęp 26.08.2022.
5. Jonas JB, Cheung CM, Panda-Jonas S. Updates on the epidemiology of age-related macular degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017; 6(6): 493-497. doi: 10.22608/APO.2017251.
6. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000; 107(12): 2224-2232. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00409-7.
7. Bowes Rickman C, Farsiu S, Toth CA, Klingeborn M. Dry age-related macular degeneration: mechanisms, therapeutic targets, and imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(14): 68-80. doi: 10.1167/iovs.13-12757.
8. Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sarda SR; Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120: 844-51. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.10.036.
9. Sarda SR, et al.. Consensus definition for atrophy associated with age-related macular degeneration on OCT: classification of atrophy report 3. *Ophthalmology* 2018; 125: 537-548. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.09.028.
10. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA, Ying GS. Age-related macular degeneration preferred practice pattern®. *Ophthalmology* 2020; 127(1): P1-P65. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.09.024.
11. Wytyczne stowarzyszenia chirurgów okulistów polskich dotyczące iniekcji doszkliskowych w leczeniu wysiękowej postaci AMD. Dostępny w internecie: https://scop.org.pl/wp-content/uploads/2021/06/WytyczneSCOP_AMD.pdf. Dostęp 26.08.2022.
12. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(10): 1417-1436. doi: 10.1001/archophth.119.10.1417.
13. Aronow ME, Chew EY. Age-related Eye Disease Study 2: perspectives, recommendations, and unanswered questions.

- Curr Opin Ophthalmol.* 2014; 25(3): 186–190. doi: 10.1097/ICU.0000000000000046.
14. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 7: CD000253. doi: 10.1002/14651858.CD000253.pub4.
 15. Cabral de Guimaraes TA, Daich Varela M, Georgiou M, Michalides M. Treatments for dry age-related macular degeneration: therapeutic avenues, clinical trials and future directions. *Br J Ophthalmol.* 2022; 106(3): 297–304. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318452.
 16. Rubner R, Li KV, Canto-Soler MV. Progress of clinical therapies for dry age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol.* 2022; 15(1): 157–166. doi: 10.18240/ijo.2022.01.23.
 17. Wong WT, Kam W, Cunningham D, Harrington M, Hammel K, Meyerle CB, Cukras C, Chew EY, Sadda SR, Ferris FL. Treatment of geographic atrophy by the topical administration of OT-551: results of a phase II clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(12): 6131–6139. doi: 10.1167/iovs.10-5637.
 18. Rosenfeld PJ, Berger B, Reichel E, Danis RP, Gress A, Ye L, Magee M, Parham LR, McLaughlin MM. A randomized phase 2 study of an anti-amyloid β monoclonal antibody in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina.* 2018; 2(10): 1028–1040. doi: 10.1016/j.oret.2018.03.001.
 19. Efficacy, safety and tolerability study of RN6G in subjects with geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration, 2016. Dostępny w internecie: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01577381>. Dostęp 25.08.2022.
 20. Rosenfeld PJ, Dugel PU, Holz FG, Heier JS, Pearlman JA, Novack RL, Csaky KG, Koester JM, Gregory JK, Kubota R. Emixustat hydrochloride for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2018; 125(10): 1556–1567. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.03.059.
 21. Mata NL, Lichter JB, Vogel R, Han Y, Bui TV, Singerman LJ. Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina* 2013; 33(3): 498–507. doi: 10.1097/IAE.0b013e318265801d.
 22. Kauper K, McGovern C, Sherman S, Heatherton P, Rapoza R, Stabila P, Dean B, Lee A, Borges S, Bouchard B, Tao W. Two-year intraocular delivery of ciliary neurotrophic factor by encapsulated cell technology implants in patients with chronic retinal degenerative diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(12): 7484–7491. doi: 10.1167/iovs.12-9970.
 23. Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, van Lookeren Campagne M, Henry EC, Brittain C. The pathophysiology of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration and the complement pathway as a therapeutic target. *Retina* 2017; 37(5): 819–835. doi: 10.1097/IAE.0000000000001392.
 24. Wu J, Sun X. Complement system and age-related macular degeneration: drugs and challenges. *Drug Des Devel Ther.* 2019; 13: 2413–2425. doi: 10.2147/DDDT.S206355.
 25. Liao DS, et al. Complement C3 inhibitor pegcetacoplan for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: a randomized phase 2 trial. *Ophthalmology* 2020; 127(2): 186–195. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.07.011.
 26. Nittala MG, et al. Association of pegcetacoplan with progression of incomplete retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy in age-related macular degeneration: a post hoc analysis of the FILLY randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2022; 140(3): 243–249. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.6067.
 27. Holz FG, et al. Efficacy and safety of lampalizumab for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: Chroma and Spectri phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmol.* 2018; 136(6): 666–677. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.1544.
 28. Yehoshua Z, et al. Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration: the COMPLETE study. *Ophthalmology* 2014; 121(3): 693–701. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.044.
 29. Jaffe GJ, Westby K, Csaky KG, Monés J, Pearlman JA, Patel SS, Joondeph BC, Randolph J, Masonson H, Rezaei KA. C5 inhibitor avacincaptad pegol for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: a randomized pivotal phase 2/3 trial. *Ophthalmology* 2021; 128(4): 576–586. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.08.027.
 30. Shaw LT, Mackin A, Shah R, Jain S, Jain P, Nayak R, Hariprasad SM. Risuteganib—a novel integrin inhibitor for the treatment of non-exudative (dry) age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020; 29(6): 547–554. doi: 10.1080/13543784.2020.1763953.
 31. Kashani AH, et al. A bioengineered retinal pigment epithelial monolayer for advanced, dry age-related macular degeneration. *Sci Transl Med.* 2018; 10(435): eaao4097. doi: 10.1126/scitranslmed.aao4097.
 32. Holan V, Palacka K, Hermankova B. Mesenchymal stem cell-based therapy for retinal degenerative diseases: experimental models and clinical trials. *Cells* 2021; 10(3): 588. doi: 10.3390/cells10030588.
 33. Lin TC, Chang HM, Hsu CC, Hung KH, Chen YT, Chen SY, Chen SJ. Retinal prostheses in degenerative retinal diseases. *J Chin Med Assoc.* 2015; 78(9): 501–505. doi: 10.1016/j.jcma.2015.05.010.