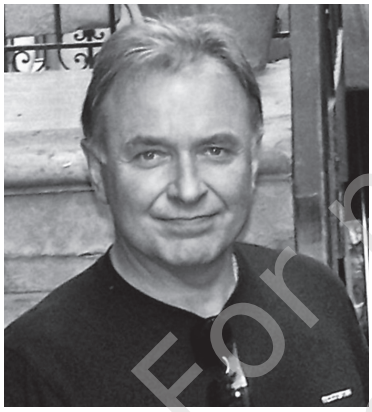
Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem. Część II: metody leczenia – chirurgiczne, monoterapia i terapie złożone

Age related macular degeneration. Part II: therapeutic options – surgical, pharmacological and composite therapies



Adam Jarmak

Oddział Okulistyczny,
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Marii Skłodowskiej-Curie w Zgierzu
Ordynator oddziału: dr n. med. Adam Jarmak

For non-commercial use only

NAJWAŻNIEJSZE

Złożoność procesów biorących udział w patogenezie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem wskazuje na konieczność poszukiwania leków i metod terapeutycznych dających największe szanse na powstrzymanie postępu choroby, a także utrzymanie jak najdłuższego okresu stabilizacji choroby.

HIGHLIGHTS

The complexity of the processes involved in the pathogenesis of AMD indicates the need to search for drugs and therapeutic methods which give the best chance of halting progression of the disease and to maintain the longest period of stabilization.

STRESZCZENIE

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest najczęstszą przyczyną utraty widzenia centralnego. Proces chorobowy obejmuje region plamkowy siatkówki i prowadzi do znacznego pogorszenia ostrości wzroku, a co za tym idzie – jakości życia. Chory traci możliwość uprawiania dotychczas wykonywanego zawodu, czytania, oglądania telewizji czy prowadzenia samochodu. Schorzenie to jest wyraźnie związane z procesami starzenia się i degeneracji tkanek i zazwyczaj pojawia się po 50. r.ż.

Dopiero kilka lat temu wprowadzono środki farmakologiczne i inne metody terapeutyczne, które zdecydowanie poprawiły szanse na zachowanie użytecznej ostrości wzroku. Przełomowym odkryciem było klinicznie potwierdzone zahamowanie endotelialnego czynnika wzrostu, powodującego neowaskularyzację, co skutkowało brakiem wzrostu nieprawidłowych naczyń i w efekcie chroniło nie tylko przed spadkiem ostrości wzroku, ale nawet tę funkcję poprawiało. To była prawdziwa rewolucja w okulistyce, która dała pacjentom nadzieję na całkowite wyleczenie. Jednak czy jest ono możliwe? Jak wskazują doświadczenia kliniczne i doniesienia badaczy, walka o zahamowanie rozwoju choroby trwa. Leczenie chirurgiczne, leki podawane miejscowo i ogólnie, plazmafereza, wirusy wektorowe, radioterapia to tylko niektóre sposoby w walce o zachowanie widzenia centralnego. Arsenał terapeutyczny stale i intensywnie się poszerza i daje nadzieję na powstrzymanie rozwoju schorzenia.

Słowa kluczowe: nowe terapie AMD, leczenie chirurgiczne, terapie złożone w AMD, glikokortykosteroidy, radioterapia, plazmafereza, lentiwirusy

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 08:08,55

ABSTRACT

Macular degeneration associated with age is a leading cause of central vision loss. The disease process involves macular area of the retina and leads to a significant deterioration of visual acuity and, thus, a quality of life. A patient loses the opportunity to practice their profession, read, watch TV or drive. This condition is significantly associated with aging and degeneration of tissues and usually occurs after age of 50. Pharmaceuticals and other therapeutic approaches were introduced a few years ago and they substantially improved the prognosis for keeping the useful field of vision. The breakthrough discovery was clinically confirmed inhibition endothelial growth factor, causing neovascularization, which resulted in the lack of growth of abnormal vessels and as a result protected not only against the decrease in visual acuity, but even improved this function. It was a real revolution in ophthalmology, which gave patients hope for a full recovery. But is it possible? As practice and researchers' reports show, struggle to inhibit the progress of the disease continues. Surgical treatment, topical drugs administered systemically, plasmapheresis, virus vector and radiotherapy are examples of the ways to fight to preserve central vision. The therapeutic arsenal is expanding rapidly and gives hope to inhibit the development of the disease.

Key words: AMD new therapies, surgery, multitherapy in AMD, glucocorticoids, radiotherapy, plasmapheresis, lentiviruses

For non-commercial use only

ANTY-VEGF W LECZENIU AMD

Na początku lat 70. XX w. Folkman i jego zespół badawczy wykazali, że wzrost każdego guza nowotworowego wiąże się bezpośrednio z jego unaczynieniem, co z kolei jest uzależnione od ekspresji swoistych czynników wzrostu [1]. Grupa Sengera [2] zidentyfikowała czynnik przepuszczalności naczyń związany z guzem (VPF, *vascular permeability factor*), który powoduje zwiększoną przepuszczalność naczyń w komórkach nowotworowych u świnek morskich. W 1989 r. trzy grupy, w tym zespół Ferrary, opublikowały artykuły prezentujące cząsteczkę o właściwościach promitotycznych w komórkach śródbłonka. Zidentyfikowano to białko jako czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), najpierw u bydła, a następnie u ludzi [3].

VEGF-A, czynnik zaangażowany w rozwój chorób oczu, takich jak zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (AMD) i retinopatia cukrzycowa, jest częścią rodziny genów obejmujących również VEGF-B, -C i -D, wirusowe homologi VEGF-E oraz łożyskowy czynnik wzrostu (PlGF, *placental growth factor*). VEGF-A został bardzo szczegółowo zbadany i okazało się, że jest dimerycznym glikozylowanym białkiem o masie 36–46 kDa z sekwencją sygnałową i N-końcową domeną wiążącą heparynę [4]. U ludzi wykryto cztery izoformy z różną liczbą aminokwasów: VEGF121, VEGF165, VEGF189 i VEGF206. W procesie neowaskularyzacji w siatkówce dominującą formą jest VEGF165 [5]. Wykryto trzy różne receptory dla VEGF: VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3. VEGF wiąże się z receptorami R1 i R2. VEGFR-2 pełni funkcję głównego mediatora modyfikacji komórek śródbłonka. Jego aktywacja indukuje produkcję tlenku azotu (NO), reorganizację błon i cytoszkieletu komórki, proliferację i migrację komórek śródbłonka. Bierze również udział w aktywacji szlaku kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (PI3K), który jest kluczowym szlakiem przesyłowym sygnału przeżycia dla komórek śródbłonka indukowanego przez VEGF-A [6].

FIZJOLOGICZNA ROLA VEGF

VEGF to ważny induktor wzrostu przepuszczalności naczyń, 50 000 razy silniejszy niż histamina. Jest również silnym mitogenem komórek śródbłonka i może odgrywać ważną rolę w dojrzewaniu nowych naczyń krwionośnych [7]. VEGF jest zaangażowany w angiogenezę w procesach fizjologicznych u dorosłych, np. w żeńskim cyklu rozrodczym [8]. Uważa się, że VEGF ma ponadto za zadanie zachowanie integralności komórek śródbłonka za pomocą antyapoptotycznego przekazywania sygnałów [9]. VEGF został uznany za ważny czynnik neuroprotekcyjny

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 08:08,55

w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Zmniejsza także znacząco apoptozę w komórkach neuronalnych siatkówki [10]. Badania sugerują, że działa neuroprotekcyjnie poprzez indukcję zwiększonego przepływu krwi w siatkówce. Wykazano ponadto, że VEGF jest wydzielany przez nabłonek barwnikowy siatkówki (RPE, *retinal pigment epithelium*) w kierunku choriokapilarów, gdzie znajdują się receptory VEGFR. Od dawna wiadomo, że utrata komórek RPE w ludzkim oku powoduje zanik choriokapilarów [11].

ROLA VEGF W PROCESACH PATOLOGICZNYCH

Dominującą rolę w rozwoju nieprawidłowych naczyń odgrywa VEGF-A [12]. Czynnik ten wywołuje proliferację komórek śródbłonka i zwiększa przepuszczalność naczyń w stanach niedoboru tlenu [13]. VEGF-zależne mechanizmy uruchomione przez niedotlenienie są wystarczające do rozwoju nowych naczyń krwionośnych naczyniówki, siatkówki i tęczówki. W związku z tym poziom VEGF-A zwiększa się w ciele szklistym i siatkówce chorych z neowaskularyzacją w retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej, zamknięciu naczyń żylnych i retinopatii wcześniaczej [14]. W praktyce klinicznej wartości VEGF są podwyższone również u pacjentów z AMD [15].

Zahamowanie neowaskularyzacji – przyczyny wysiękowego zwyrodnienia plamki – stało się podstawą niektórych terapii modyfikujących przebieg choroby, ponieważ anty-VEGF mogą opóźnić lub nawet zatrzymać jej postęp [16]. Synteza VEGF może być zahamowana przez blokowanie syntezy mRNA lub hamowanie transkrypcji [17]. Ten mechanizm jest wykorzystywany w terapii anty-VEGF [18]. Angiogeneza może być również zahamowana po związaniu VEGF, co następuje w przypadku zastosowania octanu anekortawu i mleczanu skwalaminy [19].

Terapia anty-VEGF daje nadzieję tysiącom pacjentów z wilgotnym AMD. Leki te są szczególnie skuteczne we wczesnych stadiach choroby, gdy nowo utworzone naczynia krwionośne są mniej rozwinięte. Zahamowanie ich wzrostu pozwala fotoreceptorom na dłuższe przeżycie, a także zmniejsza ryzyko zwłóknienia środkowej części siatkówki i opóźnia postępującą utratę wzroku. W omawianej klasie leków są obecnie cztery preparaty stosowane w leczeniu AMD: pegaptanib, ranibizumab, aflibercept i bewacyzumab, z których tylko pierwsze trzy zostały zatwierdzone dla tego wskazania terapeutycznego.

Ranibizumab jest to fragment Fab zrekombinowanego, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego o dużym powinowactwie do VEGF-A, czynnika naczynioproliferacyjnego w AMD (miejsce wiązania ranibizumabu wykazuje powinowactwo do wiązania VEGF 140-krotnie wyższe niż bewacyzumabu) [20]. Ranibizumab wiąże się z łańcuchami aminokwasów wspólnymi dla wszystkich izoform VEGF-A (w ten sposób stają się one nieaktywne), zmniejszając angioretinopatię siatkówki i angiogenezę naczyniówki, oraz powstrzymuje zwiększoną przepuszczalność naczyń włosowatych. Po wstrzyknięciu do ciała szklistego ranibizumab skutecznie penetruje siatkówkę i przestrzeń podsiatkówkową. Średni okres półtrwania w ciele szklistym wynosi 10 dni od momentu podania [21].

Ranibizumab został zatwierdzony do leczenia wszystkich typów neowaskularnych zmian w AMD. Zalecana dawka wynosi 0,5 mg. Badania kliniczne wykazały, że leczenie comiesięcznymi wstrzyknięciami przez rok powodowało znaczny wzrost ostrości wzroku, w porównaniu z terapią fotodynamiczną i placebo [22]. Po 12 miesiącach 25–40% pacjentów leczonych ranibizumabem wykazywało wzrost ostrości wzroku o ≥ 15 liter (ETDRS), w porównaniu z 5–6% pacjentów z grupy kontrolnej ($p < 0{,}001$). Podobne wyniki uzyskano po 2 latach. Badania wykazały, że ranibizumab jako lek pierwszego rzutu może nie tylko powstrzymać utratę wzroku, lecz także u znaczącej liczby pacjentów go poprawiać: w badaniu MARINA 33% pacjentów leczonych ranibizumabem, a w badaniu ANCHOR – 41% chorych wykazywało poprawę o co najmniej 15 liter [23].

Kolejne badania (PIER, SUSTAIN, EXCITE) miały na celu zdefiniowanie elastycznych i indywidualnych reżimów dawki ranibizumabu stosownie do etapu leczenia podtrzymującego, które umożliwiłyby utrzymanie poprawy w okresie obserwacji klinicznej i zagwarantowałyby bezpieczeństwo pacjenta [24, 25]. Badanie PIER oceniało alternatywny system terapeutyczny składający się z comiesięcznych iniekcji w pierwszych 3 miesiącach, a następnie kwartalnych zastrzyków, co odpowiada sumie 6 zastrzyków w ciągu roku. Wyniki licznych badań wskazały, że kwartalne wizyty są niewystarczające do pełnego monitorowania choroby i oceny jej postępu [22, 26]. Obecnie leczenie rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc, do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i (lub) braku cech aktywności choroby, tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia. U pacjentów z wysiękową postacią AMD początkowo mogą być potrzebne trzy (lub więcej) kolejne, comiesięczne iniekcje. Następnie odstępy w leczeniu i badaniach kontrolnych powinny być ustalane przez lekarza i uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych.

W związku z wynikami badań ranibizumab stał się pierwszym preparatem zatwierdzonym do stosowania w wysiękowej postaci AMD, umożliwiającym poprawę ostrości widzenia. W czerwcu 2006 r. zatwierdziła go w tym wskazaniu Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*). Wiele towarzystw okulistycznych, m.in. Królewskie Kolegium Okulistów (RCO, *Royal College of Ophthalmologists*), Stowarzyszenie Okulistów Niemieckich, zaleciło go jako lek pierwszego rzutu.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 08:08,55

Pozytywne opinie dotyczące stosowania ranibizumabu wiązały się także z niskim wskaźnikiem (< 0,1%) poważnych zdarzeń niepożądanych, takich jak zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki, zaćma. Plan monitorowania bezpieczeństwa w okresie od wprowadzenia go do obrotu jest zgodny z planem zarządzania ryzykiem stosowania leku. Należy podkreślić, że obecnie ranibizumab jest jedynym lekiem anty-VEGF, który w Europie ma rejestrację również w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności gałęzi żyły środkowej siatkówki oraz w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową (CNV, *choroidal neovascularization*) wtórną do patologicznej krótkowzroczności (PM, *pathologic myopia*).

Pegaptanib sodu był pierwszym inhibitorem anty-VEGF dostępnym w leczeniu neowaskularyzacji naczyniówki [27]. Należy do nowej grupy leków zwanych aptamerami. Aptamery są to syntetyczne oligonukleotydy, które utrzymują specyficzną, trójwymiarową budowę i zapewniają wysoką specyficzność i powinowactwo do VEGF-A. Pegaptanib sodu hamuje selektywnie najbardziej aktywne biologicznie izoformy VEGF (VEGF165) – według niektórych autorów ta cecha pozwala teoretycznie lepiej wykorzystać bezpieczeństwo dla pacjenta w porównaniu z nieselektywnym działaniem anty-VEGF takich leków jak ranibizumab i bewacyzumab. Układowe ryzyko nieselektywnej inhibicji VEGF zostało zilustrowane wykorzystaniem dożylnej iniekcji bewacyzumabu do leczenia przerzutowego raka jelita grubego i niedrobnokomórkowego raka płuc jako zatwierdzonych wskazań do stosowania tej substancji. Niemniej jednak doszklistkowe podawanie środków przeciw VEGF w leczeniu wysiękowego AMD powoduje znacznie niższą ekspozycję układową.

Następny z leków – bewacyzumab – jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliny G1 (149 kDa), które wiąże się z VEGF i hamuje aktywność biologiczną wszystkich izoform ludzkiego VEGF. Ta cząsteczka zawiera dwie domeny wiążące antygen (ranibizumab zawiera jedną). Po opublikowaniu pionierskiej pracy Rosenfelda, pomimo braku badań klinicznych na szerszą skalę, przedstawione przez niego wyniki doprowadziły do szybkiego i powszechnego stosowania bewacyzumabu na całym świecie [28]. Dane dotyczące bezpieczeństwa podania bewacyzumabu do ciała szklistego są bardziej ograniczone niż w przypadku ranibizumabu lub pegaptanibu, ponieważ nie ma dużych prospektywnych badań bezpieczeństwa tego leku. W badaniach zleconych przez Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (NICE, *National Institute for Health and Care Excellence*) w 2008 r. stwierdzono istotne różnice w uzyskanych wynikach terapeutycznych na korzyść ranibizumabu [29, 30].

TERAPIE ZŁOŻONE

Leki i metody terapii mogą być równoważne pod względem skuteczności, ale różnić się ceną, co pozwala na lepsze wykorzystanie posiadanych zasobów finansowych. Teoretyczna poprawa skuteczności klinicznej ma tę zaletę, że zmniejsza liczbę sesji leczenia, a w konsekwencji obniża koszt stosowanych leków przypadający na każdego pacjenta. Ponieważ chory będzie rzadziej odwiedzał szpital, obniżą się koszty opieki medycznej i skróci czas spędzany w tym miejscu [30].

W leczeniu AMD cena leków stanowi największy odsetek kosztów, w przeciwieństwie do innych procedur, gdzie gros kosztów pochłania wysiłek pracowników medycznych (40%).

Impulsem do zastosowania terapii złożonych jest to, że efekt synergiczny różnych typów terapii jest lepszy niż każdej terapii oddzielnie [31]. Działając terapią anty-VEGF na mechanizm neowaskularyzacji, hamujemy powstawanie obrzęku i miejscowego zapalenia. Wyniki licznych analiz (CATT, SECURE, HORIZON), aktualizowane od lat w badaniach ANCHOR/MARINA, wskazują, że terapia antyangiogenna nie powoduje całkowitej regresji naczyń i gdy leczenie zostanie przerwane, średnia ostrość wzroku ma tendencję do powrotu do wartości wyjściowych [32, 33]. Skuteczność tej terapii wynika też z braku ochronnie działających na śródbłonek perycytów. Komórki końcowe sieci włośniczkowej produkują czynnik wzrostu (PDGF-B, *platelet-derived growth factor B*) stymulujący migrację perycytów do sieci neowaskularnej. Neowaskularyzacja to nie tylko wzrost śródbłonka, lecz także tworzenie perycytów stabilizujących sieć naczyniową. Wyjaśnia to oporność na leczenie anty-VEGF tam, gdzie przerwano terapię. Prowadziło to natychmiast do aktywizacji komórek wierzchołkowych wzrostu i sieć ponownie się rozprzestrzeniała [34].

SYNERGICZNE DZIAŁANIE GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW

Złożoności i różnorodności receptorów dla glikokortykosteroidów (GKS) w ludzkich tkankach dowodzi obecność aż 600 genów, które są pobudzane bądź hamowane w ciągu kilku godzin od podania tych hormonów. Steroidy aktywują syntezę białek poprzez aktywację swoistych receptorów. Wpływają one na lokalne mediatory zapalenia, stabilizując barierę krew–siatkówka, zwiększając szczelność i aktywność połączeń pomiędzy komórkami śródbłonka naczyń kapilarnych. Triamcynolon zmniejsza działanie VEGF poprzez uruchomienie fosforylacji białek, tj. okludyny i *zonula occludens 1* (ZO-1), biorących udział w połączeniach międzykomórkowych. Steroidy działają również jako leki przeciwzapalne, hamując fosfolipazę A2 – enzym metabolizujący fosfolipidy błony komórkowej do wolnego kwasu arachidonowego. Właśnie z nich wytwarzane są leukotrie-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 08:08,55

ny, tromboksan i prostaglandyny, powodujące rozszerzenie naczyń i zwiększoną przepuszczalność śródbłonka, co skutkuje obrzękiem. Spadek ilości macierzy pozakomórkowej (ECM, *extracellular matrix*) wywołany hamowaniem aktywacji plazminy powstrzymuje wzrost naczyń. Steroidy zmniejszają również ekspresję genów głównego układu zgodności tkankowej II klasy (MHC II, *major histocompatibility complex class II*) i cząsteczek biorących udział w procesie zapalnym [35]. Przykładowo terapia fotodynamiczna (PDT, *photodynamic therapy*) działa na poziomie strukturalnym, uszkadzając naczynia krwionośne CNV. Prowadzi do uszkodzenia komórek śródbłonka i ich śmierci pod wpływem wolnych rodników indukowanych za pomocą lasera i środka fotouczulającego – werteporfiny. Powoduje zamknięcie naczyń, ale wywołuje znaczny odczyn zapalny, który można zminimalizować, stosując równocześnie GKS i leki z grupy anty-VEGF [36]. Złoty standard leczenia opiera się na wynikach badania MARINA i obejmuje 12 kolejnych comiesięcznych wstrzyknięć leku anty-VEGF. Kontrolne badanie po roku stosowania tego schematu wykazało u 90% chorych stabilizację ostrości wzroku, a u ok. 30–40% nawet znaczącą poprawę.

Terapie skojarzone, podwójne i potrójne, obejmują połączenie PDT, anty-VEGF i GKS. Z uwagi na uzyskane wyniki skojarzenie PDT i anty-VEGF jest tu najważniejsze [37]. W glikokortykosteroidoterapii preferowany jest deksametazon, który powoduje mniejszą zdolność do indukowania jaskry wtórnej niż triamcynolon [37]. W licznych badaniach klinicznych (DENALI, MONT BLANC, EVEREST) oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii łączonej PDT i anty-VEGF (ranibizumab) w porównaniu z monoterapią u pacjentów z wysiękowym AMD. Wyniki analizy MONT BLANC nie wykazały istotnych różnic między obiema grupami, choć liczba wymaganych zabiegów okazała się nieco niższa w leczeniu skojarzonym [38]. Korzyścią dla pacjentów była mniejsza częstotliwość podawania ranibizumabu (o co najmniej 3 kolejne miesiące w trakcie prowadzonego badania).

W badaniu LuceDex oceniano skuteczność deksametazonu w leczeniu wysiękowego AMD. Było to prospektywne, randomizowane badanie kliniczne porównujące dwie grupy pacjentów: pierwszą leczoną kombinacją ranibizumabu i deksametazonu i drugą poddawaną monoterapii ranibizumabem. To badanie pilotażowe sugeruje korzyść z dodania GKS do ranibizumabu podawanego doszklistkowo, gdyż wielkość CNV w koherentnej tomografii optycznej (SOCT, *spectral optical coherence tomography*) była znamiennie mniejsza niż w drugiej grupie [39].

W prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu PDEX II oceniano względne korzyści z łączenia PDT, deksametazonu i ranibizumabu w porównaniu z monoterapią ranibizumabem. Stosowano PDT, 500 µg deksametazonu i 0,5 mg ranibizumabu podawanego do ciała szklistego oraz comiesięczne dawki samego tylko ranibizumabu. Pacjenci w trakcie terapii potrójnej potrzebowali znacznie mniej zabiegów niż w monoterapii do uzyskania stabilizacji schorzenia. Przeciwzapalne leczenie implantem deksametazonu w połączeniu z ranibizumabem w czasie 6-miesięcznej terapii próbnej u 243 pacjentów wydłużało czas do wykonania następnej iniekcji anty-VEGF [40].

W badaniu CABERNET porównywano skuteczność monoterapii anty-VEGF z leczeniem łączonym: podawaniem anty-VEGF i brachyterapią radioaktywnym strontem (^{90}Sr) kierowaną na plamkę. W innych badaniach wykorzystywano termoterapię przezźreniczną (TTT, *transpupillary thermotherapy*) z ranibizumabem – w obu przypadkach wydłużał się okres do następnej iniekcji [41]. Łączono także PDT z witrektomią, deksametazonem i bewacyzumabem. Witrektomię przez *pars plana* wykonywano 24–36 h po PDT z wymianą na zbuforowany roztwór chlorku sodu BSS z podaniem deksametazonu i bewacyzumabu, uzyskując obiecujące wyniki [42].

Inną obiecującą formą terapii skojarzonej jest kombinacja Fovisty® i ranibizumabu. U pacjentów otrzymujących tę kombinację leków uzyskano po 24 tygodniach średnią poprawę widzenia o 10,6 litery na tablicy ETDRS, w porównaniu z wynikiem 6,5 litery u pacjentów otrzymujących wyłącznie ranibizumab w monoterapii (p = 0,019), co stanowi 62% dodatkowej korzyści, 59% pacjentów wykazało poprawę o 3 linie w 12. tygodniu i 100% zahamowanie nowotworstwa naczyniowego [43, 44].

Aflibercept jest produktem reakcji bioinżynierii genetycznej: zewnątrzbłonowe fragmenty receptorowe VEGFR-1 i -2 połączono z fragmentem Fc IgG1. To w pełni rozpuszczalne białko fuzyjne ludzkiego receptora VEGF wiąże się do wszystkich form VEGF-A, a także do łożyskowego czynnika wzrostu (PlGF), stanowiąc bardzo silny i długo działający bloker tych czynników [45]. W listopadzie 2011 r. aflibercept uzyskał akceptację FDA do stosowania w leczeniu neowaskularyzacji, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu kombinowanym. W kilku przypadkach nawrotu CNV zastosowano poza doszklistkową iniekcją ranibizumabu doustne podanie sorafenibu (inhibitor kinazy tyrozynowej), co efektywnie poprawiło wyniki badania pacjentów uzyskane w koherentnej tomografii optycznej (SOCT) [46].

Podawanie statyn (leków hipolipidemicznych o działaniu przeciwzapalnym i przeciwutleniającym) poprawia funkcję śródbłonka, zwiększając syntezę i uwalnianie tlenku azotu. W niektórych postaciach schorzenia można zastosować statyny, kwas acetylosalicylowy i blokery receptora adrenergicznego. Równoczesne wykorzystanie tych leków wpływa hamująco na mechanizmy rozwoju AMD [47].

W większości terapii łączonych liczba potrzebnych powtórzeń była mniejsza niż w przypadku monoterapii.

Wiadomo jednak, że u niektórych pacjentów lepsze wyniki daje zastosowanie monoterapii, a u innych – leczenia

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 08:08,55

skojarzonego. Może to wynikać z indywidualnych cech genetycznych pacjenta, a także z fazy rozwoju schorzenia, w której zastosowano daną terapię. W najbliższej przyszłości rozwój metod leczenia anty-VEGF z zastosowaniem leków o działaniu neuroprotekcyjnym, przeciwwłóknieniowym i przeciwzapalnym może się przyczynić do zwiększenia skuteczności nowych terapii łączonych. Podawanie pod torebkę Tenona długo działających GKS w połączeniu z terapią anty-VEGF poprawia skuteczność leczenia [48].
Prowadzone są intensywne badania w zakresie alternatywnych działań na kluczowych etapach kaskady nowotworzenia naczyń i mechanizmów uruchamiających ten proces (zakłócanie sygnalizacji tkankowej). Złożoność patogenezy zdecydowanie wymusza poszukiwanie terapii skojarzonych jako sposobu na osiągnięcie pełnej kontroli biologicznej i sygnałowej nad procesem neowaskularyzacji. Celem jest uzyskanie synergicznego działania zastosowanych terapii (zwiększony efekt/mniejsza liczba powtórzeń), lepsza stabilizacja ostrości wzroku, zmniejszenie dawki podawanych leków i przedłużenie ich aktywnego działania.

CHIRURGIA W LECZENIU AMD

Z braku alternatywnych sposobów terapii rozpoczęto próby usuwania CNV metodami chirurgicznymi i przeprowadzania chirurgicznej translokacji plamki. Jednak ze względu na wysokie ryzyko powikłań okołooperacyjnych, skomplikowane techniki chirurgiczne i wysokie koszty popularność tego typu terapii w ostatnim czasie zmalała. Zdecydowała też większa dostępność leczenia anty-VEGF. Niemniej metody chirurgiczne są nadal potencjalnie przydatne, nawet jeśli ich rola w leczeniu AMD nie jest pierwszoplanowa. Nowe techniki witrektomijne, różne sposoby tamponady, wykorzystanie barwników i przeszczepów komórek barwnikowych z tęczówki mają służyć poprawie ostrości wzroku. Ponadto stosowano dodatki takie jak rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (r-tPA) w połączeniu z terapią anty-VEGF. Ważną rolę odgrywa także „pilling" błon przedsiatkówkowych, które mogą być istotnym czynnikiem rozwoju wysiękowego AMD [49].
Pierwsze eksperymenty z relokacją siatkówki przeprowadzono na początku lat 80. XX w. Wykazano możliwości obracania plamki wokół tarczy nerwu wzrokowego w oczach zwierząt [50]. Był to punkt wyjścia dla idei przemieszczania plamki (MT, *macula translocation*) z poddołkową CNV do innego obszaru. Pełna translokacja plamki żółtej została po raz pierwszy wykonana przez Machemera i Steinhorsta w 1993 r. [51]. Po opracowaniu technik chirurgicznych na oczach króliczych Machemer i Steinhorst jako pierwsi chirurdzy w 1993 r. wykazali możliwość translokacji plamki żółtej u ludzi. Po wykonaniu lensektomii i pełnej witrektomii dokonywali całkowitego odwarstwienia siatkówki infuzją płynu pod siatkówkę. Następnie wykonywali pełną obwodową retinotomię 360° i rotację siatkówki w osi tarczy nerwu wzrokowego. Usuwali CNV i krew, ostatecznie przykładając ją za pomocą tamponady olejem silikonowym. Istnieje wiele modyfikacji tej metody. Korekcję położenia przyczepów mięśni można wykonać jednocześnie lub w późniejszym etapie.
Dość liczna grupa okulistów z entuzjazmem posługuje się opisaną metodą [52]. Są jednak i tacy, którzy uznali wyniki operacji za nieprzewidywalne i zaprzestali ich wykonywania [53]. Partile i Claes w serii 50 operowanych przez siebie oczu (w okresie obserwacji 12–36 miesięcy) odnotowali poprawę ostrości wzroku o 2 wiersze w 66%, w 28% stabilizację, a tylko w przypadku 6% ostrość wzroku zmniejszyła się o 2 (lub więcej) linie na tablicy Snellena. Inni badacze w serii 61 oczu odnotowali poprawę o co najmniej 1 rząd w 52% [54]. Zróżnicowanie wyników może być spowodowane różnym doświadczeniem chirurgów i nieopisanymi drobnymi modyfikacjami operacji oraz niejednolitymi kryteriami doboru pacjentów [55]. Jeśli procedura ta jest wykonywana na pacjentach bez żywych fotoreceptorów dołka, nie ma szans na poprawę widzenia.
Główną wadą translokacji jest znaczna liczba powikłań. Najczęstszą komplikacją jest nawrót CNV w 30% przypadków, a w 19% odwarstwienie siatkówki na tle witreoretinopatii proliferacyjnej (PVR, *proliferative vitreoretinopathy*) [56].
Technika ograniczonej translokacji plamki żółtej została opracowana przez de Juana w 1998 r. i miała na celu zmniejszenie liczby powikłań. Opierała się na wykonaniu skrócenia twardówki w górnej bądź dolnej ćwiartce skroniowej, małych retinotomii tylnych i przezsiatkówkowych hydrodyssekcji, całkowitej witrektomii i ponownym przyłożeniu siatkówki. Technika ta ma pewne ograniczenia – powierzchnia błony CNV musi być niewielka. Przy mniejszych nacięciach siatkówki prawdopodobieństwo rozwoju PVR znacznie spada. Nabierając doświadczenia, de Juan wprowadzał do swojej techniki coraz więcej modyfikacji. Pieramici i wsp. przeanalizowali 102 przypadki operowanych oczu i stwierdzili, że 6 miesięcy po operacji 48% uzyskało poprawę ostrości wzroku o 2 rzędy na tablicy Snellena [57], a rok po operacji 39,5% utrzymywało poprawę o dalsze rzędy. W 29% przypadków ostrość się nie zmieniła, a 31,4% utraciło ostrość o 2 rzędy lub więcej.
Chirurgia podplamkowa siatkówki została zapoczątkowana przez de Juana i Machemera [58] w 1988 r., którzy wykonali zabiegi usunięcia podplamkowego krwotoku i CNV. Od tamtej pory w niezliczonych publikacjach obejmujących zazwyczaj małe grupy operowanych osób próbowano oceniać korzyści, w tym stabilizację choroby i poprawę czynnościową plamki [59]. W związku z koniecznością ustalenia rzeczywistych korzyści z leczenia chirurgicznego neowaskularyzacji podplamkowej przeprowadzono badanie *Submacular Surgery Trials* (SST). Jednym z jego celów

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 08:08,55

było określenie, czy operacja zarówno stabilizuje ostrość wzroku w przypadku różnych typów zmian AMD, jak i poprawia jakość życia pacjentów [60]. Analizując funkcjonalne wyniki, a także wpływ na ocenę komfortu życia pacjentów w porównaniu z naturalnym postępem choroby, autorzy raczej nie polecają operacji podplamkowych jako jedynej opcji leczenia [61]. Niezadowalające wyniki usunięcia poddołkowej błony CNV wynikające głównie z uszkodzenia leżącego pod nią RPE bądź kompleksu receptorów skłoniły niektórych autorów do podjęcia próby połączenia usuwania błony z jednoczesnym przeszczepieniem listka barwnikowego tęczówki lub RPE, w celu przywrócenia normalnych warunków anatomicznych w plamce [62]. Mimo wykazania dobrej tolerancji komórek barwnikowych w przestrzeni podsiatkówkowej i braku nawrotów błony neowaskularnej uzyskiwane wyniki czynnościowe były raczej niezadowalające. Przypisuje się to niedostatecznej proliferacji tych komórek i ich niepełnemu przyleganiu do niewydolnej błony Brucha [63]. Wykonywano również próby autologicznych przeszczepień RPE wraz z błoną Brucha [64], translokacji kompleksu nabłonka barwnikowego wraz z naczyniówką do obszaru dołkowego czy mobilizacji pełnego płata kompleksu RPE–błona Brucha–siatkówka [65]. Próby te nie przyniosły oczekiwanych rezultatów [66] i tylko w pojedynczych przypadkach uzyskano długotrwałą poprawę ostrości wzroku i powrót fiksacji plamkowej [67].

NOWE OBIECUJĄCE TERAPIE W AMD

Jako naukowcy i lekarze zaczynamy rozumieć, że wilgotne AMD jest więcej niż tylko schorzeniem naczyniowym związanym z nieprawidłową angiogenezą. Na uwagę zasługuje również zespół komponentów zapalnych towarzyszących temu zjawisku. Dokładna znajomość patofizjologii tego schorzenia pozwala na poszukiwanie nowych terapii dostosowanych do różnych etapów rozwoju choroby. Rewolucyjną terapią okazała się antyangiogeneza oparta na trzech podstawowych celach: hamowaniu wytwarzania białek angiogenicznych, ich neutralizacji, zablokowaniu receptorów angiogenicznych białek bądź indukcji apoptozy komórek śródbłonka. Niemal każdy z tej grupy leków stosowanych obecnie w leczeniu AMD zaistniał pierwotnie w terapii onkologicznej, z wyjątkiem ranibizumabu, który od początku był stosowany wyłącznie w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Rozwój terapii anty-VEGF jest nadal obiecującą platformą biotechnologiczną pozwalającą na tworzenie nowych przeciwciał monoklonalnych z uwagi na łatwość opracowywania nowych leków dla znanych mediatorów i receptorów odpowiedzialnych za rozwój schorzenia. Warto tu wspomnieć o bewasiranibie, gdyż była to pierwsza terapia oparta na technologii interferencji RNA (RNAi), a u jej podstawy leżało wyciszanie genów odpowiedzialnych za wytwarzanie VEGF. Lek ten wykazywał dużą aktywność w połączeniu z ranibizumabem [68]. Jednak końcowe badania COBALT z jego użyciem zostały wstrzymane.

Następnym badanym preparatem jest aptamer E10030, bloker płytkowego czynnika wzrostu (anty-PDGF-B), który silnie wiąże się z PDGF-B, czynnikiem rekrutującym perycyty otaczające nowo utworzone naczynia, co czyni je odpornymi na kurację anty-VEGF. W pierwszej fazie badań aptamer ten w połączeniu z ranibizumabem u pacjentów z wilgotną postacią AMD okazał się bardzo obiecującą formą terapii o dużym zakresie bezpieczeństwa i skuteczności [69].

Znanych jest obecnie ponad 2000 kinaz (PTK, *protein tyrosine kinases*), a w ludzkim genomie znaleziono ich ponad 90. Są podzielone na dwie klasy: receptorowe i niereceptorowe. 58 kinaz receptorowych (RTK, *receptor tyrosine kinases*) jest podzielonych na 20 podrodzin. Odgrywają one kluczową rolę w różnych rodzajach aktywności komórki, do których należą: wzrost, różnicowanie, metabolizm, adhezja, ruchliwość i w końcu apoptoza. RTK są zbudowane z zewnątrzkomórkowej domeny, która jest zdolna do wiązania się ze specyficznym ligandem, oraz domeny przezbłonowej i wewnątrzkomórkowej, która jest zdolna do wiązania i fosforylacji wybranych substratów. Wiązanie liganda przez receptor zewnątrzkomórkowy powoduje zmiany struktury RTK, co prowadzi do aktywacji enzymatycznej, dając swobodny dostęp do trójfosforanu adenozyny (ATP). Uruchamia w ten sposób kaskadę fosforylacji białek wewnątrzkomórkowych, wysyłając ostatecznie sygnał do jądra komórkowego (transdukcja), co powoduje zmiany w ekspresji genu. Wiele RTK jest zaangażowanych w onkogenezę poprzez mutację genu albo translokację chromosomów lub w wyniku nadmiernej ekspresji. W większości nowotworów pojawia się nadaktywność kinazy tyrozynowej stanowiąca bodziec wzrostu dla zmienionych komórek [70].

Z 20 podrodzin receptora RTK tylko dwie stanowią obiecujące pole do rozwoju terapii zwyrodnienia siatkówki związanego z wiekiem. Nadzieje wiąże się z receptorem czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR, *fibroblast growth factor receptor*) i receptorem czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR). FGFR stanowi największą rodzinę ligandów, bo aż 48 izoform [71]. Różnią je właściwości wiązania liganda, ale wszystkie posiadają wspólny obszar pozakomórkowy składający się z trzech immunoglobulin (Ig) [72]. Natomiast czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) jest jednym z głównych induktorów proliferacji komórek śródbłonka i przepuszczalności naczyń krwionośnych. Główną strategią terapeutyczną jest blokowanie efektów VEGF poprzez hamowanie aktywności tego czynnika [73]. Terapie oparte na takim założeniu obejmują watalanib (PTK787), TG100801, pazopanib, AG13958 i AL39324.

Doustnie podany watalanib (inhibitor kinazy tyrozynowej), blokując fosforylację receptorów VEGF i PDGF, powoduje

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 08:08,55

hamowanie neowaskularyzacji siatkówkowej. Nie wpływa natomiast w ogóle na wzrost dojrzałych już naczyń. Hamuje wszystkie znane receptory VEGF, ale najskuteczniej receptor VEGFR-2. Badania oceny tolerancji i bezpieczeństwa w czasie trzymiesięcznej doustnej terapii tabletkami prowadzone przez firmy Novartis i Bayer są bardzo obiecujące [74].

TG100801 (TargeGen, Inc.), pochodna preparatu TG100572, jest stosowany w postaci kropli do oczu. Hamuje on VEGF i kinazy w procesie zapalnym, obrzęk i angiogenezę w AMD oraz w innych chorobach tylnego odcinka oka, w tym w cukrzycowym obrzęku plamki żółtej [75]. Badania sugerują, że lek dobrze się wchłania przez rogówkę i nie stwierdza się jego obecności w surowicy [76]. Jest więc równie skuteczny jak leki doszklistkowe bez niebezpiecznej iniekcji. Krople podawane 2 × dziennie w 2 różnych dawkach znacząco zmniejszały obrzęk siatkówki i neowaskularyzację również w AMD [74, 77].

Pazopanib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej drugiej generacji. Oddziałując na wszystkie receptory VEGF, PDGFR-α i PDGFR-β, hamuje neowaskularyzację podsiatkówkową. Aktualne badania wskazują na duże bezpieczeństwo leku w postaci kropli do oczu w przypadku stosowania ich w leczeniu wilgotnej postaci AMD [78].

AG013958 (Pfizer, Inc.) jest inhibitorem kinazy tyrozynowej podawanym pod torebkę Tenona. Badania potwierdzają jego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w zwyrodnieniu plamki żółtej [74, 78].

Sirolimus, znany także jako rapamycyna, jest lekiem immunosupresyjnym, stosowanym w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu narządów. Pierwotnie opracowano go jako środek grzybobójczy, ma jednak silne właściwości immunosupresyjne i antyproliferacyjne. Jest inhibitorem kinazy białkowej regulującej wzrost komórek w odpowiedzi na zmiany środowiskowe (mToR, *mammalian target of rapamycin*). W terapii okazał się jednakowo skuteczny w iniekcjach doszklistkowych i podspojówkowych. Obecnie są prowadzone badania (EMERALD) nad skutecznością preparatu w wysiękowej postaci AMD w terapii łączonej z ranibizumabem [74, 79].

Kolejnym preparatem jest podawany doszklistkowo JSM6427 – selektywny i silny inhibitor α5β1-integryny. Może on zapewnić nowe podejście do leczenia zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Integryny to receptory transbłonowe złożone z podjednostek α i β, a ich blokowanie hamuje sygnalizację i ma olbrzymi potencjał powstrzymywania odpowiedzi na czynniki wzrostu naczyń, cytokiny i mediatory zapalne [80].

Wolocyksymab, antagonista α5β1-integryny, jest przeciwciałem monoklonalnym (MAb, *monoclonal antibody*), które wiąże i blokuje wiązanie integryny z fibronektyną śródbłonka, a tym samym hamuje interakcje niezbędne do angiogenezy. Podanie doszklistkowe silnie hamuje neowaskularyzację u naczelnych [81]. Trwa faza badań klinicznych, których celem jest ocena bezpieczeństwa, tolerancji i profili farmakokinetycznych wolocyksymabu podanego do ciała szklistego u pacjentów z poddołkową neowaskularyzacją w AMD [82].

Zybrestat uzyskiwany z fosforanu kombretastatyny A4, który przekształca się w kombretastatynę wewnątrz komórki śródbłonka, jest czynnikiem zakłócającym przyłączanie międzykomórkowe i wzrost naczyń poprzez depolimeryzację tubuliny. Pierwotnie pochodzi z kory korzenia drzewa *bushwillow* (*Combretum caffrum*). Obecnie zybrestat jest testowany w badaniach klinicznych poprzez podawanie dożylne u pacjentów z różnymi postaciami zwyrodnienia plamki [83].

Nikotyna ma silne działanie angiogenne. Wywołuje zmiany morfologiczne w komórkach śródbłonka identyczne z indukowaną przez VEGF proliferacją komórek śródbłonka i powoduje zmniejszenie ich apoptozy, co prowadzi do nasilenia tworzenia sieci naczyń włosowatych. Antagoniści receptora nikotynowego acetylocholiny, tacy jak α-bungarotoksyny, metylokakonityna oraz niespecyficzny antagonista mekamylaminy, hamują proliferację komórek śródbłonka i ostatecznie tworzenie się naczyń krwionośnych. Takie właściwości farmakologiczne mogą prowadzić do odkrycia nowych specyficznych antagonistów cholinergicznych skutecznych w terapii AMD [84].

Mekamylaminę wykorzystano do miejscowego stosowania w modelach zwierzęcych. W znacznym stopniu hamuje ona indukowaną laserem CNV w modelu mysim. Prowadzono także badania na ludziach z udziałem 60 osób, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo miejscowego podawania 1% mekamylaminy przez 48 tygodni u pacjentów otrzymujących iniekcję podtrzymującą ranibizumabem [81].

Terapia genowa z zastosowaniem czynnika pochodzącego z nabłonka barwnikowego siatkówki (PEDF, *pigment epithelium derived factor*), który jest jednym z najsilniejszych białek antyangiogennych, hamuje indukowaną przez VEGF proliferację i migrację komórek śródbłonka. Ogranicza także indukowaną przez VEGF mobilizację komórek i powoduje regresję naczyń w dojrzałych ogniskach neowaskularyzacji. Firma GenVec namnaża adenowirusa wektorowego AdPEDF, wykorzystując zmodyfikowany system jego dostarczania jako wektora [85]. Jest on wirusem neurotroficznym, a także antagonistą innych czynników angiogennych, takich jak czynnik wzrostu fibroblastów pochodzący z płytek. W badaniach I fazy testowano bezpieczeństwo i skuteczność po podaniu do ciała szklistego u 28 chorych: AdPEDF okazał się bezpieczny i ogólnie dobrze tolerowany we wszystkich analizowanych dawkach [85, 86]. W innych badaniach u 22 pacjentów z mniej nasiloną wysiękową postacią AMD uzyskano podobne wyniki, nie było objawów toksycznych lub poważnych działań niepożądanych związanych z podaniem leku [87]. Badania trwają.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 08:08,55

Natomiast lentiwirus LentiVector może skutecznie dostarczyć geny do wyspecjalizowanych, niedzielących się aktualnie komórek siatkówki. Genom tego wirusa wektorowego bazuje na końskim wirusie niedokrwistości zakaźnej (EIAV, *equine infectious anemia virus*).

Przekazywane wektorowo geny mogą być wykorzystywane w terapii genowej, manipulacji komórkami pnia, uaktywnieniu genu i jego blokowaniu. W przypadku AMD udało się zahamować rozwój CNV, dostarczając geny endostatyny i angiostatyny bezpośrednio do komórek siatkówki [88].

Istnieją niepodważalne dowody, że AMD jest również chorobą o charakterze zapalnym. Aktywacja układu dopełniacza pojawia się zarówno w wilgotnych, jak i suchych postaciach AMD [89]. U pacjentów z AMD wzrastają układowe wartości biomarkerów stanu zapalnego (CRP, IL-6 i homocysteiny). Wśród ognisk neowaskularyzacji znajdujemy komórkowe nacieki zapalne. Okazało się, że powstawanie druzów w siatkówce ma związek z lokalnym stanem zapalnym i aktywacją kaskady dopełniacza. Liczne badania wskazują, że również w suchych postaciach AMD mamy do czynienia z pewnymi formami zapalenia i aktywacji dopełniacza [90].

Preparat POT-4 opracowany przez firmę Potentia Pharmaceutical, Inc. ma znaczący wpływ na układ dopełniacza. Osiem różnych protein dopełniacza jest bezpośrednio związanych z AMD, a POT-4 wpływa na białko C3. Zablokowanie dopełniacza stwarza jednak ryzyko rozwoju zakażenia bakteryjnego. Zakończono badania I fazy u pacjentów z wysiękową formą AMD. W badaniu obserwowano jedynie minimalne, śladowe i łagodne miejscowe działania niepożądane związane z iniekcją, bez poważnych zdarzeń niepożądanych wynikających z działania samego leku [74].

JPE1375 (Jerini AG, Berlin, Niemcy) jest małą cząsteczką peptydu i antagonistą ukierunkowanym na blokowanie szlaku dopełniacza w suchej postaci AMD. Jest ukierunkowany na C5aR – receptor dla składnika dopełniacza C5a (kluczowy składnik uczestniczący w aktywacji komórek zapalnych w siatkówce) [91].

ARC1905 (Ophthotech Corp. Princeton, NJ) jest stabilizowanym aptamerem C5 dopełniacza i hamuje prozapalną kaskadę dopełniacza (w tym wytwarzanie C5a i kompleksu atakującego błonę komórkową). Hamowanie kaskady dopełniacza na poziomie C5 uniemożliwia powstawanie głównych fragmentów końcowych białek odpowiedzialnych za patologię tkanek, C5a i kompleksu atakującego błonę (MAC: C5b-9). Hamując lizę komórek i uwalnianie na zewnątrz proangiogennych cząsteczek (VEGF, PDGF), przynosi korzyść terapeutyczną zarówno w suchej, jak i mokrej postaci AMD, oszczędzając jednocześnie immunologiczną funkcję układu dopełniacza. Trwa I faza wielośrodkowego badania dotyczącego zastosowania ARC1905 w połączeniu z preparatem anty-VEGF (ranibizumabem) u pacjentów z wysiękowym AMD [74].

Ekulizumab swoiście hamuje białko terminala C5 dopełniacza, zapobiegając w ten sposób jego rozkładowi na C5a i C5b podczas aktywacji dopełniacza. Strategiczna blokada w kaskadzie dopełniacza C5 zapobiega dalszemu uwalnianiu anafilatoksyny C5a i uniemożliwia powstawanie kompleksu atakującego błonę komórkową i powodującą cytolizę (MAC, *membrane attacking complex*). Lek jest już zatwierdzony przez FDA do dożylnego leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii. Obecnie badana jest jego przydatność w leczeniu suchych postaci AMD z druzami i zanikiem geograficznym (GA, *geographic atrophy*) [92].

PROMIENIOWANIE W TERAPII AMD

Wpływ promieniowania β strontu 90 jest badany w 45 ośrodkach klinicznych na świecie. W badaniu CABERNET pacjenci otrzymują standardowe iniekcje ranibizumabu i dawkę promieniowania β skierowaną bezpośrednio na siatkówkę. Małe źródło promieniowania umieszcza się wewnątrzgałkowo tuż nad siatkówką w pobliżu plamki na 4 minuty. Promieniowanie niszczy nieprawidłowe naczynia krwionośne i zapobiega postępowi wilgotnej postaci AMD oraz dalszej utracie wzroku. Przy użyciu technik chirurgii ciała szklistego i siatkówki zamknięte źródło promieniowania jest umieszczane nad uszkodzoną siatkówką za pomocą przenośnego aplikatora. Jeśli przedsiatkówkowa brachyterapia przyniesie oczekiwaną poprawę, będzie można zmniejszyć liczbę wymaganych iniekcji ranibizumabu do 2 na rok [74].

Próba sponsorowana przez Theragenics Corporation bada bezpieczeństwo i możliwość korzystania z systemu brachyterapii ocznej (TheraSightTM) w leczeniu wilgotnych postaci AMD. Radioaktywna próbka jest umieszczona w aplikatorze przed gałką oczną i oddziałuje na oko przez 5–20 minut. Badanie jest prowadzone w 6 ośrodkach klinicznych, porównuje się skuteczność 3 różnych dawek promieniowania [74].

Doświadczenia z leczenia onkologicznego wykorzystuje się również w stereotaktycznej radioterapii AMD promieniami X. Firma Oraya Therapeutics zbudowała urządzenie IRay® wykorzystujące promieniowanie rentgenowskie o niskiej energii (< 100 kVp) koncentrowane przez 20 minut dokładnie tylko na plamce. Połączenie tej terapii i anty-VEGF pozwoliło zmniejszyć o 45% liczbę koniecznych powtórzeń iniekcji leku w czasie 2-letniej obserwacji [93]. Badania trwają.

Immunomodulator octan glatirameru będący induktorem limfocytów T-pomocniczych (Th, *T-helper*), podawany podskórnie indukuje dłuższe przeżycie neuronów i neurogenezę w mysim modelu choroby Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*). Formowanie się druzów w AMD wykazuje pewne podobieństwa z odkładaniem się amyloidu w AD. Obecność β-amyloidu powoduje, że mikroglej staje

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 08:08,55

się cytotoksyczny i blokuje neurogenezę. Lek ten zwiększa liczbę limfocytów Th (działają one przeciwzapalnie), stymuluje produkcję cytokin takich jak interleukina 4 (IL-4), zmniejszając jednocześnie amyloidozależną cytotoksyczność mikrogleju w AMD. Trwające dotąd badania oceniają zmniejszanie się całkowitej powierzchni druzów w siatkówce [94].

Lek przeciwutleniający OT-551 opracowany przez Othera Pharmaceuticals, Inc. (Exton, PA) – podaje się miejscowo w postaci kropli w suchej postaci AMD. Krople te zawierają małe cząsteczki, które prowadzą do zwrotnego hamowania nadmiernej aktywności białka kompleksu jądrowego czynnika κB (NF-κB, *nuclear factor κB*). Jest on silnym czynnikiem transkrypcyjnym, szczególnie aktywnym w czasie stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i angiogenezy. W modelach przedklinicznych OT-551 wykazywał działanie przeciwzapalne, przeciwutleniające i antyangiogenne. Uzyskane wyniki sugerują, że może on hamować rozwój takich schorzeń jak AMD i zaćma. OT-551 jest pierwszym preparatem w kroplach do oczu wykazującym skuteczność w leczeniu suchego AMD [78, 95].

Fenretynid (ST-602) lub [N-(4-hydroksyfenylo)retinamid] jest związkiem, który poprzez podanie doustne zmniejsza poziom retinolu w osoczu, łącząc się z białkiem wiążącym retinol i zwiększając jego klirens. To z kolei zmniejsza biodostępność retinolu do nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) i fotoreceptorów. A2E (N-retinylideno-N-retinyloetanoloamin a), produkt uboczny rozpadu retinoidów, jest głównym składnikiem lipofuscyny i znaczącym źródłem cytotoksyczności dla RPE. Przypuszcza się, że poprzez zmniejszenie toksycznych produktów ubocznych uzyskamy spowolnienie progresji zaniku geograficznego. W badaniu prowadzonym w Tampie podawano 2 dawki (100 mg lub 300 mg) leku, aby ocenić przydatność fenretynidu w leczeniu GA [96].

Rozpuszczalne FLT-1 jest naturalnym białkiem agonistą VEGF wytworzonym przez pre-mRNA dla receptora VEGFR-1 [97], a jego angiostatyczna funkcja wynika z hamowania VEGF. Nieznana jest do końca funkcja tego białka w zdrowym oku, istnieją natomiast dowody na jego nadmierne wytwarzanie w oku z aktywną neowaskularyzacją [98]. Zahamowanie VEGF przez wstrzyknięcie FLT-1 do ciała szklistego zapobiega neowaskularyzacji w modelu mysim CNV [99].

Rzęskowy czynnik neurotroficzny (CNTF, *ciliary neurotrophic factor*) jest badany jako lek w terapii suchej postaci AMD, ponieważ ma silne działanie neuroprotekcyjne. Hamuje apoptozę fotoreceptorów w zwierzęcym modelu zwyrodnienia siatkówki. Spowalnia apoptozę fotoreceptorów, a zatem może być skuteczny w ich ochronie w przebiegu AMD [100]. Do ciała szklistego wstrzykiwana jest kapsułka z komórkami nabłonka (ECT, *encapsulated cell technology*) wydzielającymi CNTF przez otoczkę do cieczy szklistej i następnie do siatkówki. Komórki w kapsułce mogą przeżyć nawet do 18 miesięcy od momentu implantacji przez twardówkę [101].

Rheopheresis jest jeszcze nie do końca sprawdzoną metodą leczenia suchego AMD. Jest to odmiana plazmaferezy leczniczej, w której usuwa się z surowicy krwi krążącej cząsteczki większe niż 25 nm (ok. 500 kDa) za pomocą filtracji membranowej. Filtrowane są kompleksy immunologiczne, immunoglobuliny M, β2-makroglobuliny, fibrynogen, czynnik von Willebranda, cholesterole i lipoproteidy [102]. Procedurę tę zaproponowano jako potencjalny sposób leczenia w celu zapobiegania rozwojowi suchego AMD i poprawy reologicznej mikrokrążenia siatkówkowo-naczyniówkowego. Badanie MIRA-1 przeprowadzono u chorych z co najmniej 10 druzami miękkimi, w tym dwiema o średnicy tarczy nerwu, i (lub) z zanikiem geograficznym, ale interpretacja wyników jest co najmniej kontrowersyjna. We wnioskach końcowych nie uzyskano istotnej poprawy czynnościowej, a zwłaszcza lepszej ostrości wzroku (poprawa tylko o 0,08). Ponadto u 24% leczonych wystąpiło działanie niepożądane wymagające interwencji terapeutycznej [103].

Trwają badania nad ulepszeniem mechanizmów dostarczania leków do tylnego odcinka tak, aby ich stężenie w tylnym segmencie wywoływało silniejszy efekt terapeutyczny i przez dłuższy czas. Tradycyjnie stosowane miejscowo leki w kroplach nie zapewniają takiego efektu. Wstrzyknięcie leku do ciała szklistego zapewnia bezpośredni dostęp do tylnego odcinka i pozwala uzyskać wystarczający poziom terapeutyczny stężenia leku. Jednak ta droga podawania wymaga wielokrotnych iniekcji i wiąże się z rosnącym ryzykiem powikłań. W odpowiedzi na problem opracowano implanty wraz z urządzeniami do ich aplikacji, które mogą zawierać GKS, białka, przeciwciała i inne cząsteczki o wysokiej masie. Podane podspojówkowo związki o wysokiej masie cząsteczkowej, takie jak immunoglobuliny i oligonukleotydy o składzie ok. 24 nukleotydów, okazały się zdolne do dyfuzji przez twardówkę do wnętrza gałki [104] i są atrakcyjną alternatywą dla iniekcji do ciała szklistego. Również nanotechnologia i jontoforeza stanowią obiecującą perspektywę podawania leków, jednak w przypadku jontoforezy lek powinien być przygotowany w formie zjonizowanej [105].

WNIOSKI KOŃCOWE

Poszukiwania najlepszych metod leczenia AMD zdają się nie mieć końca. Raz po raz pojawiają się obiecujące leki, które ostatecznie okazują się niedoskonałe, blokują bowiem tylko jeden z wielu mechanizmów rozwoju schorzenia, w dodatku – nie na stałe.

Najdłużej na rynku funkcjonuje ranibizumab, który był pierwszym lekiem zatwierdzonym w terapii AMD, zalecanym w większości krajów. W terapiach łączonych nie bez

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 08:08,55

powodu jest najczęściej stosowany, w połączeniu z lekami hormonalnymi, terapią enzymatyczną i innymi terapiami doświadczalnymi opartymi na znajomości szlaków patofizjologicznych towarzyszących rozwojowi AMD.

W naszych warunkach nie badamy genetycznych predyspozycji do powstania tej choroby. Tymczasem w przypadku jej rodzinnego występowania należałoby takie badania wykonywać standardowo, aby mieć czas na odpowiednią profilaktykę suplementami diety. Obecność niektórych genów powinna być także brana pod uwagę przy wyborze terapii, aby zminimalizować ryzyko braku odpowiedzi terapeutycznej.

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa nasuwa się wniosek, że droga do sukcesu w leczeniu AMD ledwo się zaczęła, a już pojawiło się wiele alternatywnych metod terapii.

Parafrazując słowa Tory, można stwierdzić, że: „Ratując jedno oko, ratujesz całego człowieka". Jako okuliści zaciekle walczymy o zachowanie zdolności widzenia u naszych pacjentów. Zależy nam na tym, aby utrzymać przynajmniej użyteczną ostrość wzroku i w ten sposób zapewnić chociaż minimum jakości życia chorym na AMD.

ADRES DO KORESPONDENCJI
Dr n. med. Adam Jarmak
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Zgierzu
95-100 Zgierz, ul. Parzęczewska 35
e-mail: jarmaka@gmail.com

For non-commercial use only

Piśmiennictwo

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med 1971; 285: 1182-1186.
2. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. Science 1983; 219: 983-985.
3. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun 1989; 161: 851-858.
4. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 2003; 9(6): 669-676.
5. Houck KA, Ferrara N, Winer J, et al. The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. Mol Endocrinol 1991; 5: 1806-1814.
6. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, et al. VEGF receptor signalling – in control of vascular function. Nat Rev Mol Cell Biol 2006; 7(5): 359-371.
7. Sheikpranbabu S, Kalishwaralal K, Venkataraman D, et al. Silver nanoparticles inhibit VEGF- and IL-1beta-induced vascular permeability via Src dependent pathway in porcine retinal endothelial cells. J Nanobiotechnology 2009; 7: 8.
8. Allen WR, Gower S, Wilsher S. Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two receptors (Flt-I and KDR) in the endometrium and placenta of the mare during the oestrous cycle and pregnancy. Reprod Domest Anim 2007; 42(5): 516-526.
9. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, et al. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. Prog Retin Eye Res 2003; 22(1): 1-29.
10. Hiroshima K, Ng YS, Zhong L, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. Am J Pathol 2007; 171(1): 53-67.
11. Ablonczy Z, Crosson CE. VEGF modulation of retinal pigment epithelium resistance. Exp Eye Res 2007; 85(6): 762-771.
12. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. Clin Sci (Lond) 2005; 109(3): 227-241.
13. Slomiany MG, Rosenzweig SA. Autocrine effects of IGF-I-induced VEGF and IGFBP-3 secretion in retinal pigment epithelial cell line ARPE-19. Am J Physiol Cell Physiol 2004; 287(3): C746-753.
14. Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. Ophthalmology 2009; 116(1): 73-79.
15. Tsai DC, Charng MJ, Lee FL, et al. Different plasma levels of vascular endothelial growth factor and nitric oxide between patients with choroidal and retinal neovascularisation. Ophthalmologica 2006; 220(4): 246-251.
16. Boulton ME, Cai J, Grant MB. Gamma-Secretase: a multifaceted regulator of angiogenesis. J Cell Mol Med 2008; 12(3): 781--795.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 08:08,55

17. Chappelow AV, Kaiser PK. Neovascular age-related macular degeneration: potential therapies. Drugs 2008; 68(8): 1029--1036.
18. Michels S, Schmidt-Erfurth U, Rosenfeld PJ. Promising new treatments for neovascular age-related macular degeneration. Expert Opin Investig Drugs 2006; 15(7): 779-793.
19. Leung E, Landa G. Update on current and future novel therapies for dry age-related macular degeneration. Expert Rev Clin Pharmacol 2013; 6(5): 565-579.
20. Steinbrook R. The price of sight – ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355(14): 1409-1412.
21. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). Ophthalmology 2007; 114(12): 2179-2182.
22. Gillies MC, Walton RJ, Arnold JJ, et al. Comparison of outcomes from a phase 3 study of age-related macular degeneration with a matched, observational cohort. Ophthalmology 2014; 121(3): 676-681.
23. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, et al. MARINA Study Group. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2007; 114(10): 1868--1875.
24. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. Am J Ophthalmol 2008; 145(2): 239-248.
25. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. Ophthalmology 2011; 118(5): 831-839.
26. Dafer RM, Schneck M, Friberg TR, et al. Intravitreal ranibizumab and bevacizumab: a review of risk. Semin Ophthalmol 2007; 22(3): 201-204.
27. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti--vascular endothelial growth factor antibody fragment. Arch Ophthalmol 2002; 120(3): 338-346.
28. Rosenfeld PJ, Mosfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005; 36: 331-335.
29. Teper S, Nowińska A, Lyssek-Boroń A, et al. Neovascular form of age-related macular degeneration – current management in Poland and in Europe. Pol Merkur Lekarski 2014; 37(217): 56-60.
30. Lad EM, Hammill BG, Qualls LG, et al. Anti-VEGF treatment patterns for neovascular age-related macular degeneration among medicare beneficiaries. Am J Ophthalmol 2014; 158(3): 537-543.
31. Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A, et al. Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol Scand 2007; 85(5): 486-494.
32. Ying GS, Kim BJ, Maguire MG, et al. Sustained visual acuity loss in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. CATT Research Group. JAMA Ophthalmol 2014; 132(8): 915-921.
33. Silva R, Axer-Siegel R, Eldem B, et al. SECURE Study Group. The SECURE study: long-term safety of ranibizumab 0.5 mg in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2013; 120(1): 130-139.
34. Larrivée B, Freitas C, Suchting S, et al. Guidance of vascular development: lessons from the nervous system. Circ Res 2009; 104(4): 428-441.
35. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46(4): 1440-1444.
36. Jonas JB, Hayler JK, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. Br J Ophthalmol 2000; 84(9): 1064-1067.
37. Sivaprasad S, Patra S, DaCosta J, et al. A pilot study on the combination treatment of reduced-fluence photodynamic therapy, intravitreal ranibizumab, intravitreal dexamethasone and oral minocycline for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmologica 2011; 225(4): 200-206.
38. Si JK, Tang K, Bi HS, et al. Combination of ranibizumab with photodynamic therapy vs ranibizumab monotherapy in the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Ophthalmol 2014; 7(3): 541-549.
39. Ranchod TM, Ray SK, Daniels SA, et al. LuceDex: a prospective study comparing ranibizumab plus dexamethasone combination therapy versus ranibizumab monotherapy for neovascular age-related macular degeneration. Retina 2013; 33(8): 1600--1604.
40. Augustin AJ, Puls S, Offermann I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. Retina 2007; 27(2): 133-140.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 08:08,55

41. Söderberg AC. Algvere PV, Hengstler JC, et al. Combination therapy with low-dose transpupillary thermotherapy and intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a 24-month prospective randomized clinical study. Br J Ophthalmol 2012; 96(5): 714-718.
42. Koch F, Scholtz S, Singh P, et al. Kombinierte intravitreale Therapie zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration. Klin Monbl Augenheilkd 2008; 225(12): 1003-1008.
43. de Oliveira Dias JR, Rodrigues EB, Maia M. Cytokines in neovascular age-related macular degeneration: fundamentals of targeted combination therapy. Br J Ophthalmol 2011; 95(12): 1631-1637.
44. Zehetner C, Kirchmair R, Neururer SB, et al. Systemic upregulation of PDGF-B in patients with neovascular AMD. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55(1): 337-344.
45. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1/Flt-1): a dual regulator for angiogenesis. Angiogenesis 2006; 9(4): 225-230.
46. Diago T, Pulido JS, Molina JR, et al. Ranibizumab combined with low-dose sorafenib for exudative age-related macular degeneration. Mayo Clin Proc 2008; 83(2): 231-234.
47. Fischer T. A new possible strategy for prevention and preventive treatment of age-related macular degeneration resting on recent clinical and pathophysiological observations. Orv Hetil 2009; 150(11): 503-512.
48. Geltzer A, Turalba A, Vedula SS. Surgical implantation of steroids with antiangiogenic characteristics for treating neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev 2013 Jan 1: CD005022.
49. Joussen AM, Kirchhof B. Surgery for age-related macular degeneration. Still an option in the age of pharmacotherapy? Klin Monbl Augenheilkd 2014; 231(9): 874-882.
50. Machemer R, Steinhorst UH. Retinal separation, retinotomy, and macular relocation: I. Experimental studies in the rabbit eye. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1993; 231(11): 629-634.
51. Machemer R. Macular translocation. Am J Ophthalmol 1998; 125(5): 698-700.
52. Aisenbrey S, Bartz-Schmidt KU, Walter P, et al. Long-term follow-up of macular translocation with 360 degrees retinotomy for exudative age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2007; 125(10): 1367-1372.
53. Charles S, Calzada J, Wood B. Submacular surgery and macular translocation. W: Charles S, Calzada J, Wood B (red.). Vitreous microsurgery. Fourth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007; 14: 163-171.
54. Mruthyunjaya P, Stinnett SS, Toth CA. Change in visual function after macular translocation with 360 degrees retinectomy for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2004; 111(9): 1715-1724.
55. Uppal G, Milliken A, Lee J, et al. New algorithm for assessing patient suitability for macular translocation surgery. Clin Experiment Ophthalmol 2007; 35(5): 448-457.
56. Aisenbrey S, Lafaut BA, Szurman P, et al. Macular translocation with 360 degrees retinotomy for exudative age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2002; 120(4): 451-459.
57. Pieramici DJ, de Juan E Jr, Fujii GY, et al. Limited inferior macular translocation for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2000; 130(4): 419-428.
58. de Juan E Jr, Machemer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 1988; 105(1): 25-29.
59. Thomas MA, Grand MG, Williams DF, et al. Surgical management of subfoveal choroidal neovascularization. Ophthalmology 1992; 99(6): 952-968.
60. Bressler NM, Bressler SB, Hawkins BS, et al. Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: I. Ophthalmic outcomes submacular surgery trials pilot study report number 1. Am J Ophthalmol 2000; 130(4): 387-407.
61. Hawkins BS, Bressler NM, Miskala PH, et al. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 11. Ophthalmology 2004; 111(11): 1967-1980.
62. van Meurs JC, ter Averst AE, Hofland LJ, et al. Autologous peripheral retinal pigment epithelium translocation in patients with subfoveal neovascular membranes. Br J Ophthalmol 2004; 88(1): 110-113.
63. Aisenbrey S, Lafaut B A, Szurman P, et al. Iris pigment epithelial translocation in the treatment of exudative macular degeneration: a 3-year follow-up. Arch Ophthalmol 2006; 124(2): 183-188.
64. Peyman G A, Blinder KJ, Paris CL, et al. A technique for retinal pigment epithelium to extensive subfoveal scarring. Ophthalmic Surg 1991; 22(2): 102-108.
65. van Meurs JC, van den Biesen PR. Autologous retinal pigment epithelium and choroid translocation in patients with exudative age-related macular degeneration: short-term follow-up. Am J Ophthalmol 2003; 136(4): 688-695.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 08:08,55

66. MacLaren RE, Bird AC, Sathia PJ, et al. Long-term results of submacular surgery combined with macular translocation of the retinal pigment epithelium in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2005; 112(12): 2081-2087.
67. Maaijwee K, Heimann H, Missotten T, et al. Retinal pigment epithelium and choroid translocation in patients with exudative age-related macular degeneration: long-term results. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007; 245(11): 1681-1689.
68. Dadgostar H, Kaiser PK. Review siRNA therapeutics for age-related macular degeneration: promises and pitfalls. Expert Review of Ophthalmol 2009; 4(5): 525-535.
69. Kang KN, Lee YS. RNA aptamers: a review of recent trends and applications. Adv Biochem Eng Biotechnol 2013; 131: 153--169.
70. Megan M, McLaughlin MS, Marcella G, et al. Initial exploration of oral pazopanib in healthy participants and patients with age-related macular degeneration. JAMA Ophthalmol 2013; 131(12): 1595-1601.
71. Muether PS, Neuhann I, Buhl C, et al. Intraocular growth factors and cytokines in patients with dry and neovascular age-related macular degeneration. Retina 2013; 33(9): 1809-1814.
72. de Oliveira Dias JR, Rodrigues EB, Maia M, et al. Cytokines in neovascular age-related macular degeneration: fundamentals of targeted combination therapy. Br J Ophthalmol 2011; 95(12): 1631-1637.
73. Ahmad I, Balasubramanian S, Del Debbio CB, et al. Regulation of ocular angiogenesis by Notch signaling: implications in neovascular age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52(6): 2868-2878.
74. Mousa SA, Mousa SS. Current status of vascular endothelial growth factor inhibition in age-related macular degeneration. Bio Drugs 2010; 24(3): 183-194.
75. Palanki MS, Akiyama H, Campochiaro P, et al. Development of prodrug 4-chloro-3-(5-methyl-3-{[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy) phenyl]amino}-1,2,4-benzotria zin-7-yl)phenyl benzoate (TG100801): a topically administered therapeutic candidate in clinical trials for the treatment of age-related macular degeneration. J Med Chem 2008; 51(6): 1546-1559.
76. Doukas J, Mahesh S, Umeda N, et al. Topical administration of a multi-targeted kinase inhibitor suppresses choroidal neovascularization and retinal edema. J Cell Physiol 2008; 216(1): 29-37.
77. Palanki MS, Akiyama H, Campochiaro P, et al. Development of prodrug 4-chloro-3-(5-methyl-3-{[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy) phenyl]amino}-1,2,4-benzotriazin-7-yl)phenyl benzoate (TG100801): a topically administered therapeutic candidate in clinical trials for the treatment of age-related macular degeneration. J Med Chem 2008; 51(6): 1546-1559.
78. Csaky KG, Dugel PU, Pierce AJ, et al. Clinical evaluation of pazopanib eye drops versus ranibizumab intravitreal injections in subjects with neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2014; 25(14): 942-947.
79. Cao GF, Liu Y, Yang W, et al. Rapamycin sensitive mTOR activation mediates nerve growth factor (NGF) induced cell migration and pro-survival effects against hydrogen peroxide in retinal pigment epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun 2011; 414(3): 499-505.
80. Zahn G, Vossmeyer D, Stragies RI, et al. Preclinical evaluation of the novel small-molecule integrin alpha5beta1 inhibitor JSM6427 in monkey and rabbit models of choroidal neovascularization. Arch Ophthalmol 2009; 127(10): 1329-1335.
81. Ni Z, Hui P. Emerging pharmacologic therapies for wet age-related macular degeneration. Ophthalmologica 2009; 223(6): 401-410.
82. Patel S. Combination therapy for age-related macular degeneration. Retina 2009; 29(6 suppl): 45-48.
83. Ibrahim MA, Do DV, Sepah YJ, et al. Vascular disrupting agent for neovascular age related macular degeneration: a pilot study of the safety and efficacy of intravenous combretastatin A-4 phosphate. BMC Pharmacol Toxicol 2013; 14: 14-17.
84. Arias HR, Richards VE, Ng D, et al. Role of non-neuronal nicotinic acetylcholine receptors in angiogenesis. Int J Biochem Cell Biol 2009; 41(7): 1441-1451.
85. Campochiaro PA, Nguyen QD, Shah SM, et al. Adenoviral vector-delivered pigment epithelium-derived factor for neovascular age-related macular degeneration: results of a phase I clinical trial. Hum Gene Ther 2006; 17: 167-176.
86. Rasmussen H, Chu KW, Campochairo P, et al. An open-label, phase I, single administration, dose-escalation study of ADGVPEDF.11D (ADPEDF) in neovascular age-related macular degeneration (AMD). Hum Gene Ther 2001; 12: 2029-2032.
87. Askou AL. Development of gene therapy for treatment of age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol 2014; 92(3): 1-38.
88. Voigt K, Izsvák Z, Ivics Z. Targeted gene insertion for molecular medicine. J Mol Med 2008; 86(11): 1205-1219.
89. Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. Science 2005; 308: 421-424.
90. Yates JR, Sepp T, Matharu BK, et al. Genetic Factors in AMD Study Group. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. N Engl J Med 2007; 357: 553-561.

for non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 08:08,55

91. Skeie JM, Fingert JH, Russell SR, et al. Complement component C5a activates ICAM-1 expression on human choroidal endothelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51(10): 5336-5342.
92. Yehoshua Z, de Amorim Garcia Filho CA, Nunes RP, et al. Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration: the COMPLETE study. Ophthalmology 2014; 121(3): 693-701.
93. Jackson TL, Chakravarthy U, Slakter JS, et al. Stereotactic radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration: year 2 results of the INTREPID study. INTREPID Study Group. Ophthalmology 2015; 122(1): 138-145.
94. Nolan JM, Loskutova E, Howard AN, et al. Macular pigment, visual function, and macular disease among subjects with Alzheimer's disease: an exploratory study. J Alzheimers Dis 2014; 42(4): 1191-1202.
95. Wong WT, Kam W, Cunningham D, et al. 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.
96. Schmitz-Valckenberg S, Mössner A, Fleckenstein M, et al. Therapy approaches for geographic atrophy. Ophthalmologe 2010; 107(11): 1016-1019.
97. Owen LA, Morrison MA, Ahn J, et al. FLT1 genetic variation predisposes to neovascular AMD in ethnically diverse populations and alters systemic FLT1 expression. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55(6): 3543-3554.
98. Aoki A. Novel gene transfer using micellar nanovectors inhibits choroidal neovascularization. Nihon Ganka Gakkai Zasshi 2013; 117(11): 869-877.
99. Rota R, Riccioni T, Zaccarini M, et al. Marked inhibition of retinal neovascularization in ratsfollowing soluble-flt-1 gene transfer. J Gene Med 2004; 6(9): 992-1002.
100. Tao W, Wen R, Goddard MB, et al. Encapsulated cell-based delivery of CNTF reduces photoreceptor degeneration in animal models of retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43: 3292-3298.
101. Damico FM, Gasparin F, Scolari MR, et al. New approaches and potential treatments for dry age-related macular degeneration. Arq Bras Oftalmol 2012; 75(1): 71-76.
102. Pulido JS, Winters JL, Boyer D. Preliminary analysis of the final multicenter investigation of rheopheresis for age related macular degeneration (AMD) trial (MIRA-1) results. Trans Am Ophthalmol Soc 2006; 104: 221-231.
103. Klingel R, Fassbender C, Heibges A, et al. RheoNet registry analysis of rheopheresis for microcirculatory disorders with a focus on age-related macular degeneration. Ther Apher Dial 2010; 14(3): 276-286.
104. Rossi M, Puccini R, Romagnoli MC, et al. Acute and subacute effect of rheopheresis on microvascular endothelial function in patients suffering from age-related macular degeneration. Ther Apher Dial 2009; 13(6): 540-548.
105. Yeh JH, Cheng CK, Chiu HC. A case report of double-filtration plasmapheresis for the treatment of age-related macular degeneration. Ther Apher Dial 2008; 12(6): 500-504.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 02.08.2025; 08:08,55