

(80)

Terapia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem: stan obecny i perspektywy

Therapy of wet form of age-related macular disease: the present state and perspectives

Małgorzata Figurska, Andrzej Stankiewicz

Z Kliniki Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

Summary: Age-related macular disease (ARMD) is affecting the central part of the retina. ARMD has two major forms: the dry type and the wet type. Although wet type comprises only 15% of ARMD, it is responsible for 90% of severe visual impairment in all ARMD cases. The problem is effective treatment of ARMD, above all its wet type. Laser therapy, retina surgery, TTT and local radiotherapy did not give expected results. The aim of this article is to present modern trends of wet type ARMD therapy, including pharmacotherapy and photodynamic therapy (PDT) in relation to pathobiology of choroidal neovascularization (CNV). The goals of pharmacotherapy were discussed in support, that choroidal neovascularization is a dynamic evolution, which includes initiation, active inflammation and non active involution. Cellular mechanisms of photodynamic therapy were presented. It is necessary to accentuate that in the future it can be a combination between PDT and pharmacotherapy, which inhibits early stage mediators of all types CNV and limits inflammation attendant CNV. These therapeutic approaches are more likely succeed and included wide spectrum of wet ARMD pathogenesis. The clinical studies show that may be soon we will treat wet form of ARMD using angiostatic steroids, anti-VEGF monoclonal antibodies and anti-VEGF aptamers.

Słowa kluczowe: wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. ARMD), patobiologia ARMD, mediatory zapalne i angiogenezy, punkty uchwytu farmakoterapii wysiękowej postaci ARMD, terapia fotodynamiczna, pegaptanib sodu, rhuFab V2, terapia genowa, AdPEDF, Anacortave acetate, Triamcynolon, statyny, angiostatyny.

Key words: wet form of age-related macular disease (ARMD), pathobiology of ARMD, inflammatory and angiogenic factors, aims of wet ARMD pharmacotherapy, photodynamic therapy, pegaptanib sodium, rhuFab V2, gen therapy, AdPEDF, Anacortave acetate, Triamcynolone acetonide, statins, angiostatins.

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. age-related macular disease – ARMD) jest chorobą centralnej siatkówki, a więc regionu charakteryzującego się dużą koncentracją fotoreceptorów, odpowiedzialnego za ostre widzenie i postrzeganie kontrastu bodźców. Obejmuje ono nabłonek barwnikowy siatkówki (ang. retinal pigmentum epithelium – RPE), błonę Brucha i choriokapilary, prowadząc do ich destrukcji. Postać wysiękowa ARMD stanowi 15% wszystkich zachorowań, lecz w 90% prowadzi do utraty centralnego widzenia. W USA rocznie diagnozowanych jest około 200.000 nowych przypadków wysiękowego ARMD. The Eye Diseases Prevalence Research Group (EDPRG) podaje, że w tym kraju 1,47% osób po 40. roku życia dotkniętych jest zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem, co stanowi 1,75 mln. Według oszacowań EDPRG liczba ta wzrosła do 2,95 mln w 2020 r. (1). Jest to zatem problem nie tylko indywidualny, ale również socjalny i ekonomiczny. Oprócz wieku znamy już wiele czynników sprzyjających zachorowaniu na to schorzenie siatkówki, takich jak palenie tytoniu, miażdżycza naczyń, nadciśnienie

tętnicze, jak również sposoby zapobiegania ARMD i spowalniania jego postępu w postaci diety obfitej w antyoksydanty, cynk, selen (1,2).

Problemem pozostaje wciąż skuteczne leczenie ARMD, zwłaszcza szczególnie groźnej postaci wysiękowej. Patologiczne naczynia pomiędzy RPE a błoną Brucha po raz pierwszy opisał w 1867 r. Sattler. Zmiany degeneracyjne w plamce o oftalmoskopowym wyglądzie tarczy przedstawił w 1905 r. Oeller, a w 1928 r. Junius i Khunt (3). Do dnia dzisiejszego jednak nie opracowano w pełni skutecznej i uniwersalnej metody leczenia wysiękowej postaci ARMD. Laseroterapia, chirurgia siatkówki, termoterapia przezręczniczna czy miejscowa radioterapia nie przyniosły spodziewanych efektów.

Celem pracy jest przedstawienie obecnych tendencji w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, przede wszystkim w zakresie farmakoterapii oraz terapii fotodynamicznej (ang. photodynamic therapy – PDT), i odniesienie ich do patobiologii neowaskularyzacji naczyńiówkowej.

Patogeneza wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem a punkty uchwytu farmakoterapii

U podstaw patogenezy tej formy ARMD leży neowaskularyzacja pochodzenia naczyńwłokowego. Depozyty błony podstawnej RPE, złogi lipidowe błony Brucha sprzyjają niedotlenieniu siatkówki, co stanowi najważniejszy sygnał do produkcji mediatorów nowotwórstwa naczyniowego, takich jak VEGF (ang. vascular endothelial growth factor), oraz cytokin prozapalnych. Inicjują one proliferację i migrację komórek śródbłonna choriokapilarów. Nowe, niepełnowartościowe naczynia przekraczają błonę Brucha dzięki proteazom aktywowanym przez wymienione czynniki i lokalizują się horyzontalnie pod RPE (typ I neowaskularyzacji), w przestrzeni podsiatkówkowej (typ II neowaskularyzacji) lub w obu tych miejscach (3). Przypominają one kapilary i z biegiem czasu różnicują się do tętniczek i żyłek. Typ I neowaskularyzacji zwykle jest wieloogniskowy. Chorzy podają miernie nasilone objawy kliniczne, a zmiany są trudne do uwidocznienia w angiografii i odpowiadają ukrytej CNV. Typ II neowaskularyzacji z lokalizacją podsiatkówkową może być również jedno- lub wieloogniskowy. Patologiczne, nieszczelne naczynia przeciekają pod nabłonek barwnikowy, siatkówkę i powodują ostre symptomy wzrokowe. Ten rodzaj zmian koreluje z klasyczną neowaskularyzacją naczyńwłokową w obrazie angiograficznym (3).

W świetle najnowszych doniesień powstawanie CNV (ang. choroidal neovascularization) jest w znacznym stopniu dynamicznym procesem naprawczym, będącym efektem działania swoistych czynników zapalnych, stymulowanych przez depozyty antygenowe błony Brucha. Dlatego też rozróżnia się następujące fazy tego zjawiska: inicjację, aktywne zapalenie i nieaktywną inwolucję, czyli bliznowacenie (3).

We wczesnym okresie inicjacji neowaskularyzacji dochodzi do zachwiania równowagi między wydzielanym przez RPE i fotoreceptory czynnikiem sprzyjającym angiogenezie – VEGF – a jego inhibitorem – PEDF (ang. pigment epithelium derived factor) (1,3,4,5,6,7). Ponadto RPE produkuje białko odpowiedzialne za migrację i gromadzenie się monocytów (MCP) i IL8 (ryc. 1). Monocyty (makrofagi) migrują od choriokapilarów wzdłuż zewnętrznej warstwy błony Brucha i gromadzą się wokół miejsc naczyniowego wzrostu. Przypuszcza się, że uczestniczą one aktywnie w tworzeniu się defektów błony Brucha przez produkcję kolagenazy i elastazy. Makrofagi te odpowiedzialne są za ekspresję TNF α (ang. tumor necrosis factor α), który stymuluje zwrotną produkcję przez RPE IL8, MCP oraz VEGF. Ponadto TNF α pobudza ekspresję integryn α 3 i α 5 w obrębie RPE, które poprzez kinazę tyrozynową przekazują sygnał do migracji komórek. Skutkiem działania VEGF jest wspomniana już proliferacja endotelium choriokapilarów i patologiczna angiogeneza.

Aby doszło do powstania CNV, proces angiogenezy zachodzić musi z jednoczesną waskulogenezą. Dorośli mają rezerwuuar hematopoetycznych komórek pnia (HSCs), które zapewniają cyrkulację w każdym organie wymagającym regeneracji i partycypują w nowotwórstwie naczyniowym (ryc. 1). Funkcjonalny receptor VEGF 1 wykazuje ekspresję w odnowionej populacji HSCs, stąd bardzo ważna rola tych komórek w patobiologii CNV (3).

Po inicjacji rozmiar CNV zwiększa się w aktywnej fazie zapalenia (ryc. 2). Kluczową rolę wówczas odgrywa produkowana przez endotelium i makrofagi metaloproteinaza macierzy mitochondrialnej (MMPs), która umożliwia przenikanie CNV przez tkanki (3,4). MMPs jest blokowana przez RPE i inne tkankowe inhibitory metaloproteinazy (TIMPs). Znaczenie odgrywają tu MMP9 i TIMP3.

W aktywnej fazie angiogenezy wzrasta się działanie angiopoetyny i jej receptorów (Tie1 i Tie2), a także czynników wzrostu aFGF i bFGF wydzielanych przez RPE i śródbłonek naczyń. Dochodzi także do transformacji czynnika wzrostu beta (TGF β), który odpowiada za ograniczenie rozległości i ekspansji CNV. Stabilizacja i powstrzymanie fazy aktywnej CNV wiąże się z osiągnięciem równowagi między antagonistycznie działającymi mediatorami, takimi jak: MMPs i TIMPs, angiopoetyną 1 i 2, PEDF i VEGF, plazminogenem i fibryną. Przewaga czynników antyangiogenicznych, antyproteolitycznych i antimigracyjnych, przesunięcie równowagi pomiędzy TGF β a TIMP koreluje z osłabieniem aktywności procesu zapalnego i jego przejściem w bliznowacenie CNV (3).

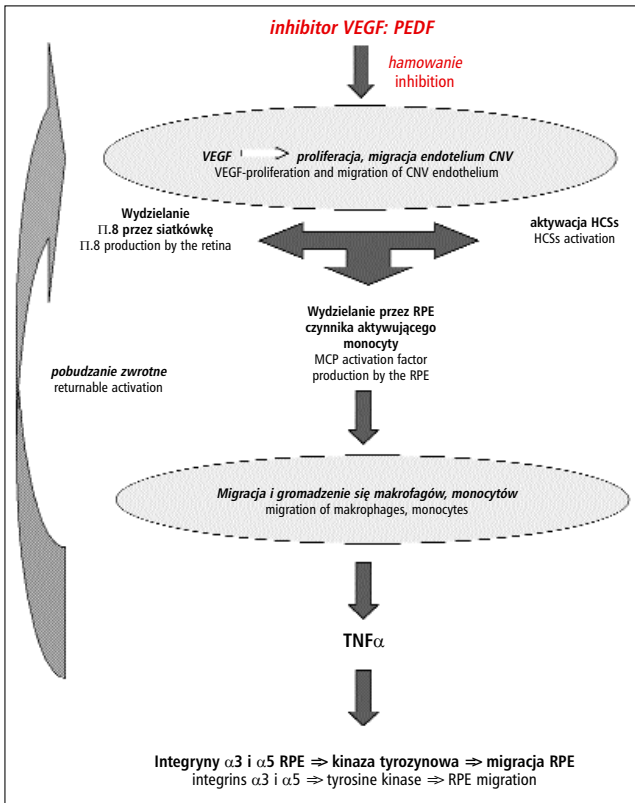
Farmakoterapia wczesnej fazy neowaskularyzacji podsiatkówkowej

Postępowanie w początkowym stadium CNV powinno polegać na blokowaniu czynników odpowiedzialnych za angiogenezę, takich jak VEGF, i pobudzaniu naturalnych jej inhibitorów, takich jak PEDF.

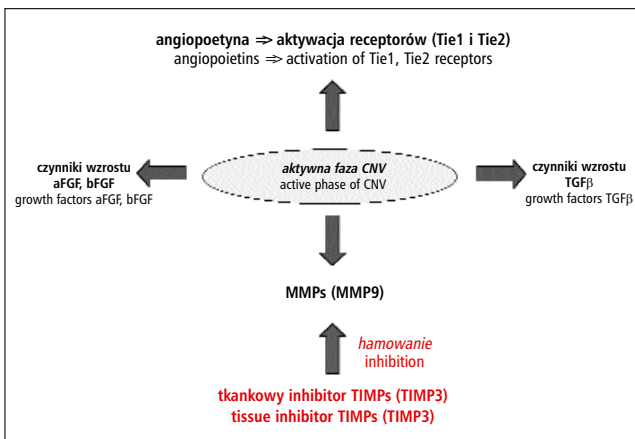
Rodzina VEGF obejmuje następujące czynniki: PlGF (płytkowy czynnik wzrostu), VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D i wirusowy VEGF-E. Najlepiej poznano VEGF-A, inicjujący angiogenezę w ARMD i innych patologii gałki ocznej, chociażby w cukrzycy. U człowieka występuje on w postaci czterech izoform: VEGF 121, VEGF 165, VEGF 189, VEGF 206. Śródbłonkowe receptory VEGF: Flt-1 (VEGFR-1), Flk-1/KDR (VEGFR-2), FLT-4 (VEGFR-3), przekazują sygnał poprzez kinazę tyrozynową, stymulują migrację i proliferację komórek endotelium (8). W badaniach *in vitro* i eksperymentalnych wykazano fosforylację receptora KDR pod wpływem VEGF oraz blokowanie tego zjawiska przez specyficzny inhibitor SU5416 w kulturze komórek endotelium, co zwraca uwagę na potencjał tego związku dotyczący zatrzymania nowotwórstwa naczyniowego (9).

Czynniki blokujące aktywność VEGF i jego wpływ na komórkę z pewnością będą odgrywały w niedługim czasie istotną rolę w leczeniu neowaskularnej postaci ARMD. Chodzi tu szczególnie o blokery izoformy VEGF 165, która dodatkowo zwiększa przepuszczalność naczyń, inicjuje proces zapalny. W trakcie badań klinicznych znajdują się obecnie: aptamery anti-VEGF i przeciwciała anti-VEGF (7,10,11,12,13).

Pegaptanib sodu (EYE 001, Macugen/ Eyetech Pfizer) to aptamer, zmodyfikowany RNA-pochodny oligonukleotyd, blokujący zarówno bezpośrednio VEGF 165, jak i jego receptory. Ma on konfigurację 3D, działa pozakomórkowo, wykazuje aktywność przeciwciała, natomiast nie ma właściwości immunogennych. Ze względu na punkt uchwytu ma potencjalną skuteczność w leczeniu wszystkich postaci neowaskularyzacji, zarówno klasycznych, jak i ukrytych. Odnotowano hamowanie przez niego szeregu zależnych od VEGF reakcji: podległe dawce blokowanie KDR oraz fosforylacji i transdukcji sygnału, a także hamowanie proliferacji komórek endotelium. Działanie EYE 001 jest porównywalne do monoklonalnych przeciwciał anti-VEGF, ale jest nieefektywne w stosunku do VEGF 121, indukującego proliferację (7,11,13). Związek ten podaje się do ciała szklistego w dawce 3 mg w odstępach 28-dniowych. Przeprowadzono wielośrodkowe badanie porównawcze II fazy działania EYE001 bez skojarzenia z terapią fotodynamiczną lub w skojarzeniu. W obserwacji 3-miesięcznej w grupie leczonej tylko EYE001 poprawa widzenia dotyczyła 87,5% oczu, a u 60% chorych, którzy otrzymali leczenie złożone, odnotowano poprawę ostrości wzroku o trzy linie na tablicy Snellena. Po podaniu EYE001 nie wykazano



Ryc. 1. Faza początkowa neowaskularyzacji naczyniówkowej.
Fig. 1. Initial phase of choroidal neovascularization.



Ryc. 2. Faza aktywna neowaskularyzacji naczyniówkowej.
Fig. 2. Active phase of choroidal neovascularization.

odpowiedzi w postaci wzmożonej produkcji przeciwciał. Badania II/III fazy skupiają się na długoterminowej ocenie skuteczności i efektywności pegaptanibu sodu (12).

RhuFab V2 (Genentech, Lucentis/ Novartis) to blokujące antygen fragmenty rekombinowanych ludzkich przeciwciał monoklonalnych, skierowanych przeciw VEGF. Częsteczka rhuFab V2 zawiera dwie komponenty: ludzką sekwencję białkową, która czyni związek mniej immunogennym, oraz charakteryzujący się wysoką aktywnością epitop uzyskany od myszy, który blokuje antygen. Masa tej cząsteczki wynosi 48 kDa, jest więc ona mniejsza niż pełnej długości przeciwciało monoklonalne o wadze 148 kDa. Dlatego też wykazuje lepszą dystrybucję do naczyniówki i siatkówki. Ma zdolność do penetracji przez wewnętrzne membrany i przenika swobodnie do przestrzeni

podsiatkówkowej po iniekcji doszklistkowej (14). W badaniach *in vitro* wykazano blokowanie przez Ranibizumab (RhuFab V2) następujących izoform VEGF-A: 110, 121, 165. Randomizowane badania II fazy, obejmujące 64 przypadki zachorowań na wysiękowe ARMD (minimalna lub dominująca klasyczna postać CNV, aktywne ogniska po PDT), opierały się na podaniu doszklistkowym 300 lub 500 μ g Ranibizumabu co 28 dni, co stanowiło od 4 do 8 iniekcji. Wykazano dobrą tolerancję preparatu, oprócz pojedynczych epizodów nawracających stanów zapalnych. Istotną poprawę ostrości wzroku odnotowano w 98. i 210. dniu kuracji. Obecnie prowadzone są wielośrodkowe, podwójnie ślepe badania III fazy z grupą kontrolną w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa podawania Ranibizumabu w minimalnie klasycznej i ukrytej postaci CNV, a także randomizowane badania wykazujące efektywność i bezpieczeństwo terapii złożonej – Ranibizumab w połączeniu z terapią fotodynamiczną z użyciem Verteporfiny w klasycznych dominujących formach CNV (14).

Jak wcześniej zaznaczono, w początkowej fazie neowaskularyzacji istotną rolę odgrywa endogenne inhibitory patologicznej angiogenezy – PEDF. Jest to glikoproteina o masie 50 kD, którą pierwotnie wyizolowano z siatkówki (komórki zwojowe, wewnętrzne fragmenty fotoreceptorów), obecnie wykrywalna także w komórkach innego typu. Aby uzyskać ten czynnik, posłużono się terapią genową, czyli iniekcjami do ciała szklistego adenowirusów odkodujących PEDF. PEDF nie tylko hamuje angiogenezę, lecz również powoduje jej regresję. GenVec Inc. opracowało technologię adenowektorową (AdPEDF) w celu wzmocnienia produkcji PEDF w gałce ocznej. W wywołanych eksperymentalnie retinopatii wcześniejszej u myszy i VEGF w transgenicznym modelu, tak jak w CNV, replikacja AdPEDF indukuje ekspresję proteiny PEDF i blokuje angiogenezę już po pierwszym podaniu doszklistkowym. W 2002 r. GenVec rozpoczęło badania I fazy nad bezpieczeństwem i strategią doszklistkowego podawania AdPEDF (7).

W 2003 r. rozpoczęto ponadto badania I/II fazy, prowadzone przez OXiGENE Inc. i Foundation Fighting Blindness nad zastosowaniem czynnika uszkodzającego naczynia – prolekiem kombrestatyny A4-CA4P. Związek ten został wyizolowany z kory i korzenia rośliny *Combretum caffrum*, rosnącej w Południowej Afryce. Po podaniu dożylnym CA4P wykazuje enzymatyczną konwersję do aktywnych form, wykazujących powinowactwo do niedojrzałego cytoszkieletu patologicznych, proliferujących naczyń (7).

Farmakoterapia aktywnej fazy neowaskularyzacji podsiatkówkowej

W tym stadium neowaskularyzacji naczyniówkowej przewodnią rolę odgrywa działanie przeciwzapalne i niszczenie nowych naczyń dzięki zastosowaniu terapii fotodynamicznej. Nowym sposobem postępowania jest łączenie obu tych opcji leczenia.

Acetonid triamcynolonu to lek powszechnie stosowany w reumatologii, który ma potencjalne właściwości antyangiogeniczne. Steryd ten podawany jest do torebki Tenona lub doszklistkowo w leczeniu stanów zapalnych siatkówki, obrzęku torbielowatego plamki i proliferacji witreoretinalnych. Działa przeciwzapalnie poprzez hamowanie molekulej adhezyjnej ICAM, uszczelnia barierę krew – siatkówka, wykazuje inhibicję w stosunku do VEGF oraz przyspiesza resorpcję wysięku (7,10,15). W obserwacji 3-miesięcznej stwierdzono statystycznie istotną poprawę widzenia w grupie z aktywną CNV po podaniu 25 mg Triamcynolonu do ciała szklistego w porównaniu ze statystycznie istotnym pogorszeniem widzenia

w grupie kontrolnej, która nie otrzymała Triamcynolonu. Poprawa widzenia dotyczyła w grupie badanej 37,4% osób (16). W oczach po podaniu doszklistkowym Triamcynolonu zwiększa się jednak istotnie ryzyko rozwoju zaćmy wtórnej, wymagającej interwencji mikrochirurgicznej (17). W badaniach klinicznych, w oczach z klasyczną CNV, podawane były zmienne dawki Triamcynolonu – od 4 mg (u 41% znaczący wzrost ciśnienia śródgałkowego, ale bez progresji zmętnienia soczewki) do 25 mg (u 49% znaczący wzrost ciśnienia śródgałkowego, wymagający zabiegu przeciwwąskowego w jednym przypadku) (18,19). Nowością jest połączenie terapii fotodynamicznej z poprzedzającym ją podaniem doszklistkowym 4 mg Triamcynolonu. Wydaje się, że wcześniejsze terapie fotodynamiczne poprawiają wyniki leczenia dwuogniskowego, jednak także w tym przypadku odnotowuje się znaczący wzrost ciśnienia śródgałkowego. Okres działania Triamcynolonu to 4-6 miesięcy, dlatego też, uwzględniając dynamikę CNV, iniekcje należy powtarzać. Terapia łączona, czyli PDT + Triamcynolon, pozwala ograniczyć podawanie sterydu i jednocześnie zwiększa szansę na skrócenie leczenia (10).

Acetonid fluocinolonu jest innym steroidem przeciwzapalnym, który znalazł zastosowanie w leczeniu wysiękowego ARMD w postaci doszklistkowych implantów (Envision TD; Bausch & Lomb/ Control Delivery System). Lek zawarty jest w 2 mm płytce wprowadzonej do ciała szklistego i powoli uwalniany w ciągu około 3 lat. Wieloośrodkowe, randomizowane kliniczne badanie tego leku jest otwarte i trwa rekrutacja pacjentów (7).

W leczeniu aktywnej formy wysiękowej postaci ARMD zastosowanie znajdują również niesterydowe leki przeciwzapalne, takie jak Napafenac. Bardzo dobrze przenika on przez rogówkę i jest metabolizowany do amfenacu, potencjalnego inhibitora cyklooksigenazy COX-1 i COX-2. Konwersja ta odbywa się przede wszystkim w siatkówce i naczyniówce. Jednorazowa miejscowa dawka hamuje w 90% syntezę prostaglandyn w tęczęwce i ciele szklonym oraz w 50% ich produkowanie przez siatkówkę i naczyniówkę. Efekt działania Napafenacu sprawdzano w leczeniu wywołanej tlenem retinopatii niedokrwiennej, CNV po laserowym uszkodzeniu błony Brucha oraz u myszy transgenicznych, u których zainicjowano nadekspresję VEGF. Działanie sprawdziło się zwłaszcza w przypadku indukcji VEGF przez niedokrwienie, natomiast u myszy transgenicznych efekt ten był ograniczony przez wzmożone wydzielanie cytokin proangiogenicznych. COX-2 bierze udział w regulacji ekspresji VEGF poprzez następujący szlak patogenetyczny: niedotlenienie tkanek \Rightarrow czynniki transkrypcji, np.: HIF-1, NF- κ B \Rightarrow COX-2 \Rightarrow VEGF \Rightarrow NO \Rightarrow angiogeneza, przeciek naczyniowy. Innym ważnym torem są przemiany kwasu arachidonowego: fosfolipidy błonowe \Rightarrow COX-1, COX-2 \Rightarrow kwas arachidonowy \Rightarrow PGG2 \Rightarrow PGH2 \Rightarrow prostaglandyny: PGE2, PGI2, PGF2 α \Rightarrow angiogeneza, agregacja płytek krwi, zapalenie. Inhibitory COX-1 i COX-2 hamują zatem istotne dla rozwoju ARMD czynniki, takie jak zapalenie i angiogeneza (8).

Kolejną grupą leków są steroidy angiostatyczne, takie jak Anacortave acetate (Alcon Laboratories). Ta syntetyczna pochodna kortyzonu, która na skutek nieodwracalnych zmian chemicznych w strukturze utraciła zdolność pobudzenia receptora glukokortykosteroidowego, zyskała właściwości hamujące angiogenezę (7,10). Jej działanie polega na pobudzeniu aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu oraz hamowaniu proteaz, niezbędnych do migracji komórek endotelium (15). Anacortave jest podawany do przestrzeni nadtwardówkowej w okolicę plamki w odstępach 6-miesięcznych. Na podstawie rocznej obserwacji badania II fazy stwierdzono, że

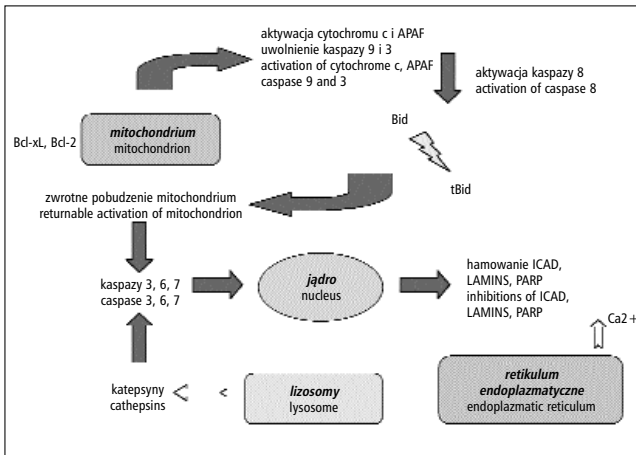
u 79% chorych, którzy otrzymywali dawkę 15 mg, ostrość wzroku obniżyła się o mniej niż 3 linie, w grupie zaś pacjentów, którzy otrzymali placebo, tylko u 53% z nich (7). Obecnie prowadzone są badania III fazy. Odnotowano kataraktogenne działanie leku, obniżenie ostrości wzroku, ptozę, ból gałki ocznej, krwawienie podspojówkowe. Większość z tych działań niepożądanych pozostała jednak bez wpływu na terapię (20,21). Wykazano bezpieczeństwo podawania preparatu w badaniu 4-letnim w 18 ośrodkach w USA i Europie. Za najbardziej korzystne leczenie uznano dawkę 15 mg, implikowaną w opisany sposób co pół roku (obserwacja roczna) (22). Trwają badania porównawcze III fazy aktywności Anacortave acetate w porównaniu z PDT.

Squalamina (Genaera) to kationowy aminosterol, początkowo wyizolowany z tkanek rekina. W badaniach doświadczalnych wykazano jego aktywność antyangiogeniczną. Squalamina blokuje aktywację, migrację i proliferację komórek endotelium pod wpływem czynników wzrostu. Trwa I/II faza badania klinicznego, lek podawany jest co 4 tygodnie dożylnie w dawce 25-50 mg/m (7).

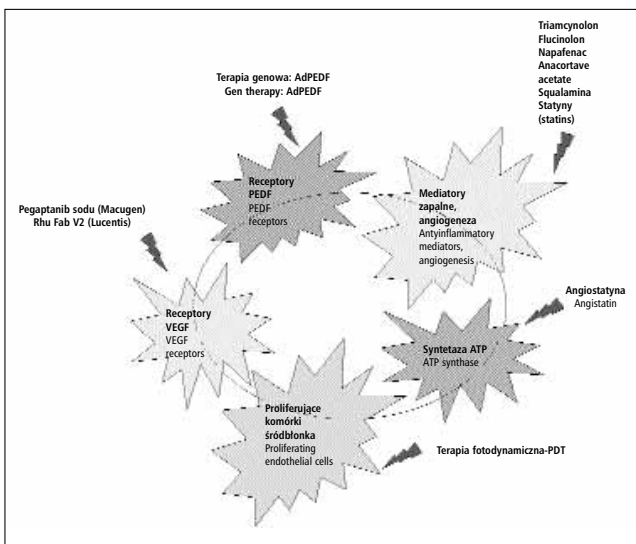
Statyny to grupa leków regulujących gospodarkę tłuszczową przez hamowanie 3-hydroxy-3 metyloglutarylo koenzymu A (HMG CoA), który jest katalizatorem w syntezie cholesterolu. Statyny redukują śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych, ograniczają progresję miażdżycy naczyń, która jest uważana za jeden z czynników rozwoju i postępu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Jakkolwiek dwa duże badania populacyjne nie potwierdziły tego założenia, to jednak Wilson i wsp. na podstawie badań klinicznych dowiedli zmniejszenie ryzyka rozwoju CNV u chorych z ARMD, poddanych terapii statynami i aspiryną. Zdaje się to potwierdzać ich oddziaływanie na mechanizm zapalny CNV. Oprócz obniżania poziomu lipidów statyny hamują aktywację czynników transkrypcji, takich jak Rho i NF κ B, pośredniczących w zapaleniu, ograniczają uwalnianie cytokin z komórek zapalnych i skracają czas życia makrofagów. Oprócz tego aktywują endotelialną reduktazę HMG CoA oraz wykazują cechy antyoksydantów (2,5).

Angiostatyna zaś to proteolityczny fragment plazminogenu, który został początkowo wyizolowany z surowicy i moczu. Dzięki badaniom *in vivo* i *in vitro* wiemy, że radioterapia i angiostatyna mają kumulujący się wpływ cytotoksyczny na komórki śródbłonna proliferujących naczyń, ale nie działają na prawidłowe tkanki. Nieznana do końca jest zasada współdziałania PDT i angiostatyny, najprawdopodobniej polega ona na wspólnym niszczeniu komórek poprzez apoptozę. Terapia fotodynamiczna aktywuje mechanizm cytotoksyczny za pośrednictwem reaktywnych form tlenu (II typ reakcji), angiostatyna zaś wykazuje powinowactwo do proliferujących komórek śródbłonna poprzez łączenie się z podjednostką α syntetazy ATP (15).

Pomimo szeregu potencjalnych dróg leczenia wysiękowej postaci ARMD terapia fotodynamiczna, zatwierdzona przez FDA, pozostaje obecnie najbardziej dostępną formą walki z niektórymi formami nowotwórstwa naczyniowego o skuteczności popartej licznymi badaniami klinicznymi. Stres oksydacyjny, będący rezultatem powstawania w komórkach aktywnych form tlenu, jest przyczyną szeregu chorób oka, między innymi zaćmy i ARMD. Może stanowić również istotny element leczenia zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Terapia fotodynamiczna opiera się na wywołaniu reakcji fototoksycznej w docelowej tkance – neowaskularnej błonie. W wyniku działania bezpośredniego energii (I typ reakcji) dochodzi do indukcji aktywnych, cytotoksycznych wolnych rodników tlenowych, w typie zaś II reakcji pośrednio energia zostaje przekazana



Ryc. 3. Schemat komórkowej reakcji fototoksycznej zainicjowanej przez PDT.
Fig. 3. Plan of cellular phototoxic reaction after PDT.



Ryc. 4. Punkty uchwytu farmakoterapii i PDT a patogeneza ARMD.
Fig. 4. The aims of pharmacotherapy, PDT and pathogenesis of ARMD.

cząsteczkom tlenu tripletowego, czego skutkiem jest ich konwersja do wysoce reaktywnych, cytotoksycznych cząsteczek tlenu singletowego (15).

Reakcja fototoksyczna wywołana przez terapię fotodynamiczną zachodzi głównie na poziomie komórkowym i dotyczy endotelium CNV (ryc. 3). Skutkiem jest obliteracja nowo tworzących się naczyń. Mitochondria są jednocześnie głównym endogennym źródłem i celem działania aktywnych form tlenu. Stres oksydacyjny indukuje apoptozę, w pierwszej kolejności właśnie przez aktywację mitochondriów. Zależna od tych struktur komórkowych apoptoza wiąże się z uwolnieniem cytochromu c, który przenika bezpośrednio przez błonę komórkową lub poprzez aktywację kompleksu otwierającego pory – PTPC. W cytozolu tworzy się kompleks, składający się z cytochromu c i czynnika aktywującego apoptozę – APAF, co indukuje uwolnienie kluczowego enzymu proteolitycznego – kaspazy 9. i kolejnych enzymów tej grupy. Kaspaza 8. powoduje oddzielenie od proteiny Bid (należącej do rodziny Bcl-2) aktywnego fragmentu proteolitycznego – tBid, który zwrótnie aktywuje mitochondria do uwalniania cytochromu c. Kaspazy 3., 6. i 7. działają na jądro komórkowe, blokując czynniki chroniące je przed uszkodzeniem.

Aktywacja lizosomów skutkuje uwolnieniem katepsyn, które z jednej strony aktywują Bid, z drugiej zaś hamują aktywność kaspazy 3. Z retikulum endoplazmatycznego wydzielają się jony Ca²⁺, które dodatkowo destabilizują błonę mitochondrialną. Bcl-2 i Bcl-xL to antyapoptyczne proteiny, hamujące cytochrom c. Stres oksydacyjny niestety działa antagonistycznie w stosunku do Bcl-2 i obniża pH mitochondrium. Na tej podstawie wysnuto hipotezę, że aktywacja Bcl-2 może modulować funkcje cytochromu c i potencjalnie hamować apoptozę (15,23).

Terapia fotodynamiczna ma jeszcze jedną bardzo ważną zaletę, mianowicie osłabia immunogenność neowaskularyzacji naczyniówkowej. Wykazano, że w jej następstwie dochodzi do zmniejszenia aktywności leukocytarnej molekuly adhezyjnej ICAM-1 i E-selektyny, potwierdzonego w badaniu immunohistochemicznym. ICAM-1 stwierdza się głównie w komórkach RPE i w małych naczyniach obwodowych błony neowaskularnej, a koncentracja ta jest znacznie większa niż w prawidłowych kapilarach naczyniówki i RPE (24).

Raport TAP (The Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy), dotyczący obserwacji 24-miesięcznej, podaje mniejszą utratę ostrości wzroku w grupie poddanej PDT z dominującą klasyczną CNV (u 41%) w porównaniu z grupą kontrolną (u 69%) i lepszą statystycznie ostrość wzroku w grupie po terapii. Jednak PDT jest mniej skuteczne w postaci minimalnie klasycznej i ukrytej, chyba że zmiany są mniejsze niż 4 DD (10).

Podsumowanie

Leczenie wysiękowej postaci ARMD pozostaje wciąż zagadnieniem otwartym. Wydaje się, że przyszłością może być połączenie sprawdzonej już terapii fotodynamicznej z farmakoterapią, ogniskującą się na hamowaniu czynników inicjujących wczesne fazy neowaskularyzacji oraz ograniczającą proces zapalny towarzyszący tworzeniu CNV. To wielokierunkowe działanie ma po raz pierwszy szansę objęcia szerokim spektrum patogenezy wysiękowego ARMD (ryc. 4). Sądząc po zaawansowaniu badań klinicznych, wkrótce należy spodziewać się rozpowszechnienia stosowania steroidów angiostatycznych, przeciwciał i aptamerów anty-VEGF.

PIŚMIENICTWO:

1. Konerding M. A.: *Ocular angiogenesis: translating preclinical indications to successful clinical development*. Expert. Opin. Ther. Targets, 2004, 8 (3), 255-258.
2. Wilson H. L., Schwartz D. M., Bhatt H. R. F., McCulloch C. E., Duncan J. L.: *Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration*. American Journal of Ophthalmology, 2004, 137, 615-624.
3. Grossniklaus H. E., Green W. R.: *Perspective – choroidal neovascularization*. American Journal of Ophthalmology, 2004, 137, 496-503.
4. Aiello L. P., Cahil M. T., Cavallerano J. D.: *Growth factors and protein kinase C inhibitors as novel therapies for the medical management diabetic retinopathy*. Eye, 2004, 18, 117-125.
5. Caldwell R. B., Bartoli M., Ali Behzadin M., El-Remessy A. E. B., Al-Shabraway M., Platt D. H., Caldwell R. W.: *Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives*. Diabetes Metab. Res. Rev., 2003, 19, 442-455.

6. Sivakumar B., Harry L. E., Paleolog E. M.: *Modulating angiogenesis*. JAMA, 2004, 292 (8), 972-977.
7. Hunt D. W. C., Margaron P.: *Status of therapies in development for the treatment of age-related macular degeneration*. Idrugs, 2003, 6 (5), 464-469.
8. Wilkinson-Berka J. L.: *Vasoactive factors and diabetic retinopathy: vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2 and nitric oxide*. Current Pharmaceutical Design, 2004, 10 (27), 3331-3348.
9. Takeda A., Hata Y., Shiose S., Sassa Y., Honda M., Fujisawa K., Sakamoto T., Ishibashi: *Suppression of experimental choroidal neovascularization utilizing KDR selective receptor tyrosine kinase inhibitor*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 2003, 241 (9), 765-772.
10. Liu M., Regillo C. D.: *A review of treatments for macular degeneration: a synopsis of currently approved treatments and ongoing clinical trials*. Current Opinion in Ophthalmology, 2004, 15, 221-226.
11. Sorbera L. A., Bayes L. M.: *Pegaptanib sodium*. Drugs of the Future, 2002, 27 (9), 841-845.
12. The Eyetech Study Group: *Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration*. Ophthalmology, 2003, 110 (5), 979-986.
13. Viores S. A.: *Technology evaluation: Pegaptanib, Eyetech, Pfizer*. Current Opinion in Molecular Therapeutics, 2003, 5 (6), 673-679.
14. Sorbera L. A., Bayes L. M.: *Ranibizumab*. Drugs of the Future, 2003, 28 (5), 541-545.
15. Gragoudas E. S., Miller J. W., Zografos L.: *Photodynamic therapy of ocular diseases*.
16. Jonas J. B., Degenring R. F., Kreissig I., Friedemann T., Akkoyun I.: *Exudative age-related macular degeneration treated by intravitreal triamcinolone acetonide. A prospective comparative nonrandomized study*. Eye, 2004, 25.
17. Jonas J. B., Kreissig I., Degenring R. F.: *Cataract surgery after intravitreal injection of triamcinolone acetonide*. Eye, 2004, 18 (4), 361-364.
18. Gillies M. C., Simpson J. M., Luo W.: *A randomized clinical trial of a single douse of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one year results*. Arch. Ophthalmol., 2003, 121, 667-673.
19. Jonas J. B., Kreissig I., Hugger P.: *Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age related macular degeneration*. Br. J. Ophthalmol., 2003, 87, 462-468.
20. Jager R. D., Aiello L. P., Patel S. C., Cunningham E. T.: *Risks of intravitreal injection: a comprehensive review*. Retina, 2004, 24 (5), 676-698.
21. Augustin A. J., D'Amico D. J., Mieler W. F., Schneebaum C., Beasley C.: *Safety of posterior juxtasclear depot administration of the angiostatic cortisone anecortave acetate for treatment of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 2004, 28.
22. D'Amico D. J., Goldberg M. F., Hudson H., Jerdan J. A., Krueger S., Luna S., Robertson S. M., Russell S., Singerman L., Slakter J. S., Sullivan E. K., Yannuzzi L., Zilliox P.: *Anecortave acetate as monotherapy for the treatment of subfoveal lesions in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD): interim (month 6) analysis of clinical safety and efficacy*. Retina, 2003, 23 (1), 14-23.
23. Takahashi A., Masuda A., Sun M., Centonze V. E., Herman B.: *Oxidative stress-induced apoptosis is associated with alterations in mitochondrial caspase activity and Bcl-2-dependent alterations in mitochondrial pH (pHm)*. Brain Res Bull, 2004, 62 (6), 497-504.
24. Yeh D. C., Bula D. V., Miller J. W., Gragoudas E. S., Arroyo J. G.: *Expression of leukocyte adhesion molecules in human subfoveal choroidal neovascular membranes treated with and without photodynamic therapy*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2004, 45 (7), 2368-2373.

Praca wpłynęła do Redakcji 7.01.2005 r. (674).

Zakwalifikowano do druku 6.04.2005 r.

II Sympozjum Sekcji Okulistyki Wojskowej PTO, Kraków 19–21.05.2005 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
 dr n. med. Małgorzata Figurska
 Klinika Okulistyki WIM
 ul. Szaserów 128
 00-909 Warszawa