

СЪВРЕМЕННА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СЕНИЛНАТА ДЕГЕНЕРАЦИЯ НА МАКУЛАТА



доц. д-р Елена
Мермекчиева, гм

Клиника по
офтальмология,
УМБАЛ „Лозенец“,
МФ при СУ „Св.
Климент Охридски“,
Медицински център
“ОФТА-НЕВРО“,
гр. София

Сенилната дегенерация на макулата или макулната дегенерация, свързана с възрастта (МДСВ) е прогресивно заболяване на ретината, което значително уврежда зрителната функция и води до зрителна инвалидизация. Намаленото зрение влошава съществено качеството на живот на индивида поради невъзможността за изпълнение на ежедневни дейности и ограничаване на самостоятелността му. МДСВ е основната причина за зрителна инвалидизация в индустриално развитите страни и е на трето място като причина за слепота в световен мащаб. Приблизително 170 млн. души по света са диагностицирани с това заболяване^[1].

Характеризира се с прогресивна дегенерация на ретинния пигментен епител (РПЕ) и фоторецепторите в централната част на ретината (макулата) и води до необратима загуба на централно зрение и зрителна острота.

МДСВ е многофакторно заболяване, за развитието на което предразполагат генетични фактори, както и фактори на средата. Рискови фактори за развитието ѝ са: възраст (среща се при около 10% от населението над 65 год. и при около 25% от населението над 75 год.); генетични фактори (установени са 52 генни ва-

СЕНИЛНАТА ДЕГЕНЕРАЦИЯ НА МАКУЛАТА Е МНОГОФАКТОРНО ЗАБОЛЯВАНЕ, което води до прогресивно увреждане на зрението. Засяга голяма част от възрастното население в индустриално развитите страни. Тя е и на едно от първите места като причина за необратима слепота в световен мащаб. От съществена важност за запазване качеството на живот на засегнатите индивиди е познаването на рисковите фактори за развитие на заболяването, диагностиката, профилактиката и своевременната терапия. Поради силното психологическо, социално и икономическо въздействие, което заболяването оказва върху индивида и обществото, разработването на нови медикаменти е от изключителна важност.

рианта с 34 локуса в различни хромозоми, повишаващи риска за развитие на МДСВ.

Два от най-проучените гени са complement factor H (CFH) и Age-Related Maculopathy Susceptibility 2 (ARMS2); пол (при жените над 75-годишна възраст, МДСВ се среща два пъти по-често в сравнение с мъжете); раса (по-голяма е честотата при кавказката раса); артериална хипертония и други кардиоваскуларни рискове; хиперлипидемия; продължително излагане на слънчева светлина и синя светлина (все повече доказателства се натрупват в подкрепа на патогенното им действие); мютюнопушене (според редица проучвания удвоява риска за развитие на МДСВ); диета, бедна на витамини и каротеноиди^[3-13].

Патогенеза

В някои случаи в хода на естественото стареене на организма в човешката ретина настъпват някои дегенеративни промени, при които между РПЕ и Бруховата мембрана се натрупва ацелуларен полиморфен материал под формата на грузи. Счита се, че те са най-ранните прояви на МДСВ, но не при всички пациенти с грузи се развива МДСВ. Друзите могат да бъдат с различни размери, с ясни или воалирани граници, конфлуиращи.

С висок риск от преминаване към активна, „влажна“ форма на МДСВ са меките конфлуиращи грузи, които първоначално формират локализирано отлепване на РПЕ, т.нар. грузоидно отлепване на РПЕ. Наблюдава се задебеляване и дегенерация на Бру-

Ключови думи:

сенилна макулна дегенерация, рискови фактори, диагноза, лечение

ховата мембрана. Поради затрудненото преминаване на кислород от съдовете на хориоидеята към макулата, хипоксичната ретина реагира с производство на съдов растежен фактор – VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Той стимулира развитието на нови непълноценни кръвоносни съдове, които навлизат в ретината през възникналите руптури на Бруховата мембрана.

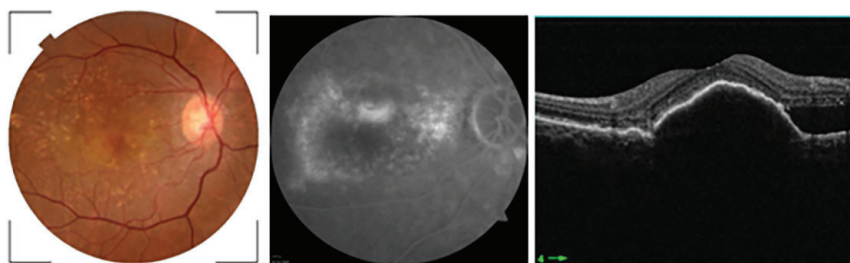
Тези непълноценни съдове лесно кървят и често водят до възникването на кръвоизливи и ексудация, предизвикващи ексудативно или хеморагично отлепване на РПЕ или невросензориума (Фиг. 1). В късните стадии се развива фиброваскуларен цикатрикс в макулата, което е причина за трайна загуба на централно зрение и зрителна острота^[1,14-16].

Сухата или неексудативна форма на МДСВ (Фиг. 2) се среща много по-често. Съставлява 85-90% от случаите с МДСВ. Тя обикновено се развива бавно и предизвиква постепенно намаление на централното зрение.

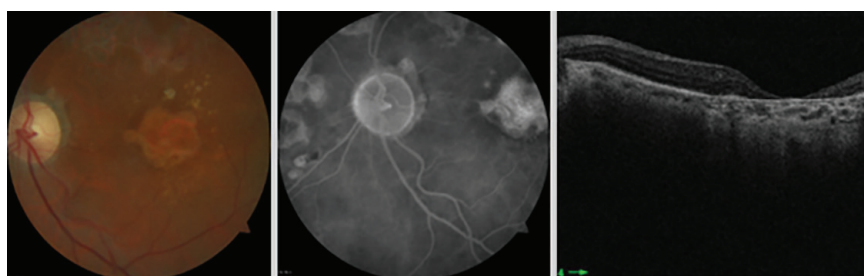
При нея настъпва директно атрофия на РПЕ и фоторецепторите. Затова тази форма се нарича още атрофична. При около 10-15% от пациентите сухата форма на МДСВ може да премине във влажна^[16].

Симптоми

Обикновено първите оплаквания на пациента са от метаморфопсии (изкривяване на образите), вследствие на раздалечаване на зрителните клетки от отложената между тях течност. По-късно се наблюдава загуба на централно зрение и намалена зрителна острота.



Фигура 1:
Влажна форма на МДСВ фундус-фотография, ФА и ОСТ



Фигура 2:
Суха форма на МДСВ фундус-фотография, ФА и ОСТ

Диагностика

Основните методи за диагностика са: офталмоскопия; флуоресцентна ангиография (ФА; индоцианова ангиография (ICG); фундусова аутофлуоресценция (ФАФ; оптична кохерентна томография (ОСТ; ангио-ОСТ (ОСТ-А); тест на Амслер.

Терапия

Все още не е открит съвършеният медикамент за третиране на МДСВ, поради което се извършват множество клинични проучвания за откриване на нови по-ефективни лечения. Някои български изследователски центрове участват активно в голяма част от тези проучвания. През февруари 2023 г. в Америка бе регистриран първият ефективен медикамент за лечение на сухата форма на МДСВ – Регсетасорлап. Очаква се в началото на 2024 г. да бъде регистриран и в Европа. Той инхибира С3 фактора от системата на компонента, която при МДСВ е свързана с увреждането на

клетките на ретината. Постава се периодично интравитреално.

Според редица клинични проучвания диетата е важен фактор за забавяне прогресията на сухата форма на МДСВ. Препоръчва се диета, богата на антиоксиданти, ярко оцветени плодове и зеленчуци, повече риба, по-малко въглехидрати и наситени мазнини. Употребата на следните хранителни добавки също е препоръчителна: 500 mg Vitamin C, 400 IU Vitamin E, 15 mg Beta-carotene, 80 mg Zinc, 2 mg Cu, 10 mg Lutein, 2 mg Zeaxanthin^[17-19].

При влажната форма, наред с диетата и приема на витамини и антиоксиданти, се използва и специфична терапия с различни анти-VEGF препарати. VEGF е ендотел-специфичен агент, който играе важна роля в ангиогенезата и регулацията на съдовата пропускливост. В редица проучвания е доказана и ролята на възпалението в патогенезата на МДСВ чрез експресия на VEGF. Прилагат се различни анти-VEGF препарати, чрез които се постига регресия на неосъдовете и предотвратяване

на появата на нови, резорбция на ексудата и кръвоизливите в макулата. Неудобство е, че се прилагат многократно интравитреално^[16,20,21]. Клинични проучвания са доказали, че тези медикаменти са ефективни за стабилизиране на зрението при 90% от пациентите и водят до подобрението му при 40% от болните. За да бъде успешно лечението, то трябва да започне в по-ранните стадии на заболяването, преди да се е формирала цикатрициална тъкан в макулата^[20,22]. Регистрирани са следните анти-VEGF препарати: Pegaptanib (одобрен от FDA през 2004 г. моноклонално антитяло, което влияе на една от изоформите на VEGF-A)^[21]; Ranibizumab, одобрен от FDA през 2006 г., един от първите регистрирани медикаменти за лечение на влажна форма на МДСВ с добра ефективност. Представлява малък фрагмент от моноклонално антитяло, което успешно преминава през всички слоеве на ретината и действа на увредените съдове. Има голям афинитет към всички изоформи на VEGF-A^[20,22]; Bevacizumab – хуманизирано моноклонално антитяло срещу VEGF-A фактор. Използва се off-label за лечение на влажна форма на МДСВ с добър ефект^[20,22].

В последните години се появиха нови генерации анти-VEGF препарати: Aflibercept – по-нов медикамент, който е комбинация от два анти-растежни фактора – анти-VEGF и анти-PlGF (Placental Growth Factor). Поради двойния си механизъм на действие има по-добър и по-продължителен ефект върху зрителната острота, което определя и по-дългия интервал на поставянето му^[23]; Vrolucizumab, одобрен през 2019 г., представлява човешко фрагментно антитяло с голям афинитет към всички изоформи на VEGF-A. Мо-

лекулата му е много по-малка, което осигурява по-добра пенетрация в тъканите и по-продължително действие на препарата, което определя също по-дългия интервал на апликация. Постига както добър анатомичен ефект, така и значително подобрение на зрителната острота^[24]; Faricimab, одобрен от FDA през януари 2022 г. и през септември 2022 г. и в Европа.

Притежава двойно действие – освен познатото анти-VEGF-A, притежава и напълно нов механизъм на действие срещу ангиопоетин-2-каскадата (ANG2). Комбинацията от VEGF-A и ANG2 е отговорна за дестабилизирането на съдовата стена и увеличаване на пропускливостта ѝ. Влияе и на силата на възпалителната реакция. Има ефективност, подобна на последните два препарата, но по-продължителен ефект, което разрежда значително интравитреалните апликации^[25]. Все още не е наличен на българския пазар.

Страничните ефекти от приложението на тези медикаменти са редки, но потенциално опасни. Системните включват повишен риск от тромбемболични инциденти при пациенти със сърдечно-съдови заболявания. Локалните странични ефекти включват възпаление, развие на катаракта, хеморагия и отлепване на ретината. При продължителното прилагане на тези медикаменти се наблюдава т.нар. тахифилаксия или намаляване на ефективността им^[22].

Фотодинамична терапия (PDT) е по-стар метод на лечение на влажната МДСВ, при който се използва специално вещество и специфичен лазер за третиране на неоваскуларната мембрана. Този метод забавя прогресията на заболяването, но не

подобрява зрението^[22].

Транспупиларната термотерапия е сравнително нов метод за лечение на влажната форма на МДСВ. Извършва се със специален инфрачервен лазер.

Наличната терапия на МДСВ подобрява състоянието, но има някои недостатъци – инвазивни, многобройни процедури, с потенциално опасни компликации. Поради това продължава разработването на нови медикаменти за лечение на МДСВ.

ТЕРАПИИ НА БЪДЕЩЕТО: комбинирана терапия (анти-VEGF и фотодинамична терапия, анти-VEGF и кортикостероиди, анти-VEGF и противовъзпалителни средства)^[26]; тирозинкиназни инхибитори^[26]; генна терапия (използване на вирусни вектори, които да заменят дефектния ген)^[11]; регенеративна медицина (използване на стволови клетки, които заменят дефектния вид клетки в ретината, инжектирани субретинално. Могат да се трансформират в ретинни пигментни клетки и да поемат функцията на увредените клетки на РПЕ като предпазват фоторецепторите от увреда. Такива клинични проучвания се провеждат и при сухата форма на МДСВ)^[27]; “in vitro” получени ретинни органоиди (култивират се автоложни плурипотентни стволови клетки, при което се получават 3D принтирани модели на ретинални тъкани)^[28]; вътреочни импланти (има одобрени различни устройства за подпомагане на зрителната функция на пациенти в краен стадий на МДСВ. Това са миниатюрни телескопи, които се имплантират под формата на вътреочни лещи, които увеличават неколкостранно образа и го прехвърлят

върху незасегнатите участъци от ретината); използване на различни системи за пренос на биологично активни субстанции до ретината^[29,30]; фото-медицирана ултразвукова терапия – използва се нискоинтензивен ултразвук и специален лазер с много кратка продължителност на импулса (в наносекунди) за третиране на неоваскуларизациите^[31]; ретинен стимулатор (зрителна протеза) – използва се при пациенти с много слабо зрение. Стимулатор заедно с антена се пришива към склерата, а електрог се поставя епиретинално след направена витректомия. Електродите се свързват с екран или със специални очила. Целта е устройството да подпомогне получаването на образи и да осигури независима мобилност на пациентите с много ниско зрение^[32].

Заклучение

Застаряването на населението и увеличаването на продължителността на живота, което е световна тенденция, очаквано ще доведе до повишаване на честотата на МДСВ. Предполага се, че до 2020-2025 г. броят на пациентите с МДСВ ще се удвои^[2]. Това обуславя търсенето на нови, по-ефективни и по-лесно прилагащи се медикаменти за лечение на това тежко инвалидизиращо заболяване. От особена важност е и профилактиката и скринингът на тази болест, тъй като при навременна диагностика и своевременно и последователно лечение, може дълго да се запази качеството на живот на пациентите с МДСВ. Инвалидизацията, до която води заболяването, има тежко психологическо, социално и голямо икономическо значение. ■

Книгопис:

1. American Academy of Ophthalmology (AAO) Retina and Vitreous BCSC. 2016-2017, AAO, 2016, Chapter 4.
2. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*. 2005, 123, 1570-1574.
3. Chiu CJ, Mitchell P, Klein R et al. A risk score for the prediction of advanced age-related macular degeneration: development and validation in 2 prospective cohorts. *Ophthalmology*. 2014, 121(7), 1421-1427.
4. Klein ML, Francis PJ, Ferris FL et al. Risk assessment model for development of advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2011, 129(12), 1543-1550.
5. Sangiovanni JP, Agron E, Meleth AD et al. Omega-3 Long-chain poly-unsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr*. 2009, 90, 1601-1607.
6. Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A et al. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age*. *Arch Ophthalmol*. 1998, 116, 1031-1035.
7. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML et al. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 1995, 142, 404-409.
8. Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol*. 1986, 104, 216-219.
9. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BEK. Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1993, 111, 514-518.
10. Weeks DE, Conley YP, Tsai HJ et al. Age-related maculopathy: a genome-wide scan with continued evidence of susceptibility loci within the 1q31, 10q26, and 17q25 regions. *Am J Hum Genet*. 2004, 75, 174-189.
11. Schwartz S, Hampton B, Kovach J et al. Genetics and age-related macular degeneration: a practical review for the clinician *Clinical Ophthalmology*, 2016, 10, 1229-1235.
12. Clemons TE, Milton RC, Klein R et al. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005, 112, 533-539.
13. Blodi BA. Nutritional supplements in the prevention of age-related macular degeneration. *Insight*. Jan-Mar 2004, 29(1), 15-16.
14. Matsuoka M, Ogata N, Otsuji T et al. Expression of pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in choroidal neovascular membranes and polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2004, 88 (6), 809-815.
15. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS et al. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002, 134, 411-431.
16. Ying GS, Maguire MG. Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial Research Group. Development of a risk score for geographic atrophy in Complications of the Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial. *Ophthalmology*. 2011, 118(2), 332-338.
17. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. The Age-Related Eye Disease Study Research Group *Control Clin Trials*. 1999, 20, 573-600.
18. West S, Vitale S, Hallfrisch J et al. Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration? *Arch Ophthalmol*. 1994, 112, 222-227.
19. Rusciano D, Bagnoli P. Pharmacotherapy and Nutritional Supplements for Neovascular Eye Diseases *Medicina*. 2023, 59(7), 1334.
20. CATT research Group, Martin DF, Maguire MG et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011, 364, 1897-1908.
21. Moshfeghi AA, Puliailito CA. Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Expert opinion on Investigational Drugs. 2005.
22. Kovach JL, Schwartz SG, Flynn HW Jr et al. Anti-VEGF treatment strategies for wet AMD. *J Ophthalmol*. 2012, 2012, 786-870.
23. Jaggi D, Nagamany T, Ebner A et al. Aflibercept for age-related macular degeneration: 4-year outcomes of a 'treat-and-extend' regimen with exit-strategy. *British J Ophthalmol*, 10(6), 246-250.
24. Enriquez AE, Baunat CR, Crane AM et al. Early Experience With Brilicizumab Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2021, 139(4), 441-448.
25. Hutton D. FDA approves faricimab for treatment of wet AMD, DME. *Modern retina*, *Ophthalmology* 2022, Jan 29. <https://www.ophtalmologytimes.com/view/breaking-news-fda-approves-faricimab-for-treatment-of-wet-amd-dme>
26. Kumar S, Quach J, Cook N et al. Characterization and validation of a chronic retinal neovascularization rabbit model by evaluating the efficacy of anti-angiogenic and anti-inflammatory drugs. *Int J Ophthalmol*. 2022, 18, 15(1), 15-22.
27. Santos-Ferreira T, Lionch S, Borsch O et al. Retinal transplantation of photoreceptors results in donor-host cytoplasmic exchange. *Nat Commun*. 2016, 7, 13028.
28. Lavik E, Bernstein S, Day A et al. NEI 3-D Retina Organoid Challenge spurs next-generation models to study blinding diseases and test therapies. National Eye Institute awards prize for 'Retina in a dish' competition. 2017, Sept 28.
29. Sapowadia A, Ghanbariamin D, Zhou L et al. Biomaterial Drug Delivery Systems for Prominent Ocular Diseases. *Pharmaceutics*. 2023, 15(7), 1959.
30. Grondek JF, Huffman K, Lee EJ et al. Effective treatment of retinal neovascular leakage with fusogenic porous silicon nanoparticles delivering VEGF-siRNA. *Nanomedicine*. 2022, 17(27), 2089-2108.
31. Qin Y, Yu Y, Fu J et al. Photo-mediated ultrasound therapy for the treatment of retinal neovascularization in rabbit eyes. *Lasers Surg Med*. 2022, 54(5), 747-757.
32. da Cruz L, Dorn JD, Humayun MS et al. Five-year safety and performance results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016, 123, 2248-2254.