

*Iwona Grabska-Liberek, Agnieszka Jamrozy-Witkowska, Jaromir Wasyluk

Jaskra pierwotna otwartego kąta i zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jako główne przyczyny nieodwracalnej utraty wzroku we współczesnym świecie. Nowe możliwości diagnostyki i terapii

Primary open angle glaucoma and age-related macular degeneration as the leading causes of irreversible blindness in contemporary world. New methods of diagnosis and therapy

Klinika Okulistyki, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr n. med. Iwona Grabska-Liberek

Streszczenie

Autorzy przedstawiają podstawowe mechanizmy rozwoju jaskry i zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), jako najważniejszych globalnie przyczyn trwałego upośledzenia lub utraty wzroku wg WHO. Omówiono nowoczesne metody diagnostyki i leczenia tych schorzeń w odniesieniu do ich złożonego patomechanizmu. Zwrócono uwagę na rolę wczesnego wykrywania jaskry z uwzględnieniem metod opartych na skaningu laserowym. Zaprezentowano główne trendy w terapii jaskry, zarówno zachowawczej, jak i zabiegowej z wyszczególnieniem laseroterapii. Podano najnowsze kierunki leczenia AMD, oparte na terapii fotodynamicznej z werteporfiną lub/i z doszkliskowym podawaniem leków hamujących angiogenezę.

Słowa kluczowe: jaskra, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, nowe metody leczenia

Summary

Authors present the basic mechanisms of glaucoma and age-related macular degeneration (AMD) development, which are globally the leading causes of visual impairment and irreversible blindness by WHO. Modern diagnostic and treatment modalities of mentioned disease were discussed, concerning their complex patomechnism. The role of early glaucoma diagnosis was underlined, using the new tests based on laser scanning ophtalmoscopy. Authors showed the main trends in glaucoma treatment, both topical and surgical, including the laser therapy. The newest methods of AMD treatment were also presented, utilizing photodynamic therapy with verteporfin or/and intrabulbar injections of anti-angiogenetic agents.

Key words: glaucoma, age-related macular degeneration, new treatment modalities

W dzisiejszych czasach możemy wyróżnić dwie główne przyczyny sprawiające, że w starzejącym się społeczeństwie, stale przybywa ludzi cierpiących z powodu nieodwracalnie upośledzonej ostrości wzroku (ryc. 1). Powoduje to wyłączenie tych pacjentów z codziennej aktywności, a nawet zupełnie pozbawia ich możliwości samodzielnego funkcjonowania. Obydwie z tych chorób są przez WHO zaklasyfikowane jako choroby społeczne („of major public importance”) (1).

Pierwszą przyczyną nieodwracalnej ślepoty, globalnie na całym świecie, jak i pod względem różnych jego regionów, jest jaskra (domyślnie: najczęstsza jej postać – jaskra pierwotnie otwartego kąta), będąca neuropatią degeneracyjną nerwu wzrokowego o niewyjaśnionej etiologii. Z jej powodu na całym świecie niewidomych jest ponad 4,5 mln ludzi (dane WHO).

Druga z chorób – zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem – AMD (ang. Age-Related Macular Degeneration), definiowana epidemiologicznie jako pierwsza przyczyna ciężkiej, nieodwracalnej utraty ostrości wzroku u osób powyżej 65 roku życia, jest zarazem drugą za jaskrą przyczyną trwałej ślepoty na świecie, ale pierwszą w krajach cywilizowanych, w których najszybciej przybywa ludzi po 70 roku życia. Jest to choroba degeneracyjna, niszcząca siatkówkę w miejscu najistotniejszym dla procesu widzenia, najczęściej poprzez zanik nabłonka barwnikowego, choriokapilarów i fotoreceptorów oraz rozwoju patologicznej neowaskularyzacji w plamce żółtej.

Dostępne obecnie strategie leczenia pomagają jak najdłużej zapewnić użyteczne widzenie pacjentom, ale nie zawsze spełniają one stawiane oczekiwania. Pod-

stawowym problemem pozostaje wczesna diagnostyka tych chorób poprzez badania przesiewowe oraz podnoszenie świadomości zdrowotnej społeczeństwa. Ma to szczególne znaczenie w krajach, gdzie upośledzenie wzroku u ludzi starszych występuje w znaczącym procencie (ryc. 2). Powyższe cele prozdrowotne są ujęte w programie VISION 2020 zalecanego do realizacji przez kraje członkowskie WHO.

JASKRA

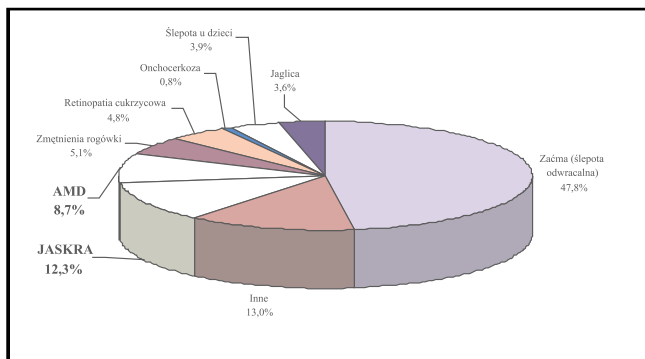
Synonimem „jaskry” jest jedna z jej postaci – najczęściej występująca (w około 85%) – jaskra pierwotnie otwartego kąta (JPZK). Jeszcze nie tak dawno, za równoznaczne z jaskrą uważało się podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, a za jej objawy – ból oka, widzenie „kół tęczyowych” dookoła źródeł światła oraz ryzyko związane z rozszerzeniem źrenicy np. przy stosowaniu okularów przeciwsłonecznych. Te poglądy nadal pokutują wśród nie tylko wielu lekarzy różnych specjalności, ale nawet, niestety, niektórych okulistów. Ma to choćby odzwierciedlenie na ulotkach informacyjnych wielu leków, gdzie przeciwwskazaniem stosowania jest właśnie „jaskra” – bez zaznaczenia, że sprawa dotyczy

jej dość rzadkiej postaci, z tzw. wąskim kątem przesączania.

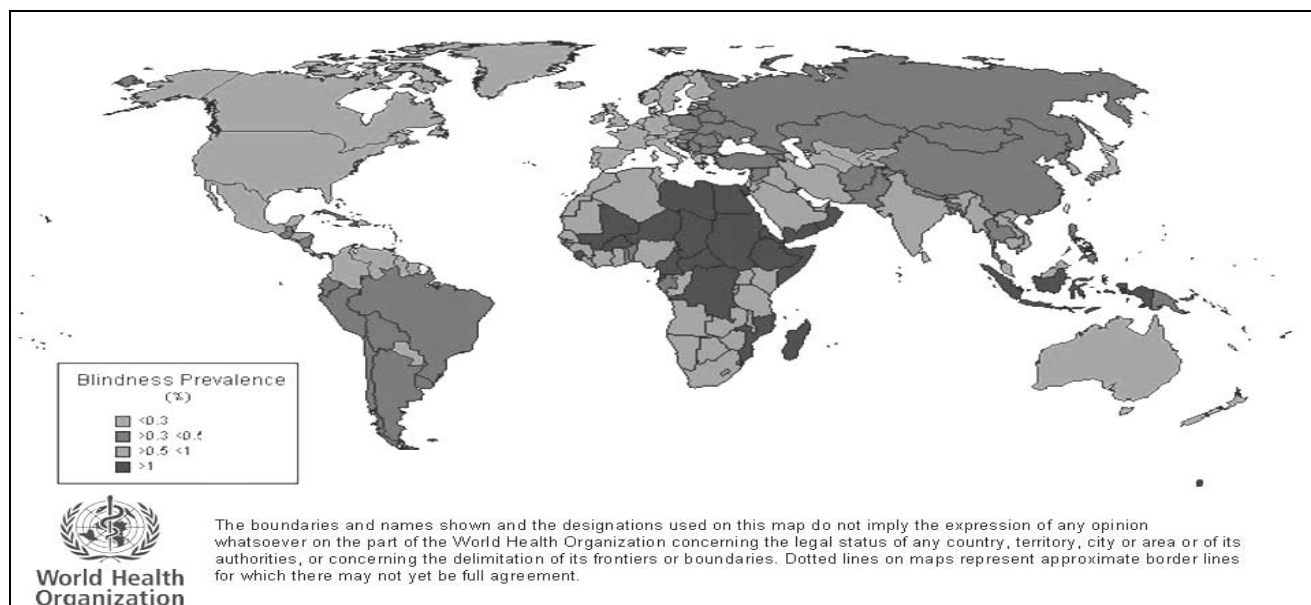
Z powodu burzliwych objawów w stanie ostrym oraz niedostatków diagnostyki okulistycznej jaskra pierwotnie zamykającego się kąta (JPZK) była w dawnych czasach tą najczęściej rozpoznawaną. Dopiero w XX wieku wraz z postępowaniem wiedzy i doskonaleniem narzędzi diagnostycznych, okazało się, że to JPZK – choroba praktycznie bezobjawowa – jest najpowszechniejsza i stanowi największe zagrożenie utratą widzenia (2). Mimo wyodrębnienia szeregu genów, sprzyjających rozwojowi tej choroby lub warunkującymi tempo jej progresji, a także poznaniu wielu mechanizmów, wywołujących degenerację neuronów na drodze apoptozy komórek zwojowych siatkówki, nie możemy nadal przewidzieć, u kogo jaskra wystąpi, ani jednoznacznie prognozować jej przebiegu (3).

Podział na jaskrę pierwotną (o nieznanym etiologii) otwartego i zamkniętego kąta wynika z wrodzonego kształtowania tzw. kąta przesączania (inaczej kąta rogówkowo-tęczykowego) – miejsca w komorze przedniej oka, gdzie poprzez siateczkę beleczkowania (i dalej do kanału Schlemma i żył nadtwardówkowych) odpływa z gałki ocznej ciecz wodnista. Szerokość tego kąta można i zawsze trzeba określić w badaniu gonioskopowym, np. za pomocą trójlistra Goldmanna. Istnieje szereg klasyfikacji, z których najpowszechniejsza jest skala Schaffera: od 0° – kąt zamknięty (np. ostry atak jaskry) do 4° – kąt maksymalnie otwarty z uwidocznionym ciałem rzęskowym (np. w krótkowzroczności). JPZK i JPOK w sumie stanowią ok. 90-95% wszystkich przypadków jaskry.

Niewielki odsetek przypadków to jaskry wtórne, będące powikłaniem szeregu chorób toczących się w obrębie narządu wzroku (np. zakrzep żyły środkowej siatkówki, nowotwory, powikłania pooperacyjne), jak i



Ryc. 1. Przyczyny ślepoty na świecie wg biuletynu WHO (Ref. No. 04-012831), stan na 2002 rok.



Ryc. 2. Procentowy rozkład ślepoty na świecie wg danych WHO.

poza nim (np. cukrzyca czy krytyczne zwężenie tętnicy szyjnej skutkujące ocznym zespołem niedokrwinnym).

Ze względu na czas wystąpienia wyróżnia się również jaskrę wrodzoną, trwającą od życia płodowego, najczęściej wywołaną dysgenezą kąta przesączania lub innymi patologiami w obrębie oka i jaskrę dziecięcą, ujawniającą się w pierwszych latach życia. Jaskrę młodości uważa się obecnie za wcześniej występującą JPOK, w typie podobną do tej spotykanej u dorosłych.

Według definicji, zaproponowanej przez Europejskie Towarzystwo Jaskrowe w 2003 roku (4), jaskra jest postępującą neuropatią nerwu wzrokowego o nieznannej etiologii, która nieleczona prowadzi do wystąpienia zaniku komórek zwojowych siatkówki, ubytków w polu widzenia, a w konsekwencji do ślepoty. Pierwszym symptomem jaskry jest ścięczenie warstwy włókien nerwowych – wypustek komórek zwojowych, odpowiedzialnych za przewodzenie bodźców wzrokowych z fotoreceptorów do nerwu wzrokowego. W kolejnym etapie następuje aktywacja astrocytów (mikrogleju), przebudowa macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM – Extracellular Matrix) i gromadzenie w niej końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGES – Advanced Glycation End Products). Objawia się to powstawaniem i powiększaniem zagłębienia w tarczy nerwu wzrokowego i odsłonięciem blaszki sitowej w obrębie tarczy. Jako wynik degeneracji neuronów w obszarze pola widzenia (w badaniu perymetrii komputerowej) pojawiają się początkowo tzw. mroczki względne – ubytki czułości siatkówki na prezentowany bodziec świetlny, które następnie mogą stać się ubytkami bezwzględnyymi – miejscami, gdzie siatkówka nie reaguje na żaden bodziec, a więc jest ślepa.

Problemem we wczesnym wykrywaniu jaskry jest fakt, że pozostaje ona bezobjawowa, aż do czasu, gdy ubytek pola jest bardzo duży i dochodzi do osi widzenia, powodując nieokreślony dyskomfort, utratę ostrości wzroku, niemożliwą do skorygowania okularami. Nierzadko też pacjent zgłasza się do lekarza z powodu efektów, jakie wywołuje nieuświadomione zawężenie pola widzenia, jak potracanie przedmiotów czy powodowanie kolizji drogowych. Niekiedy w jaskrze mogą występować nieswoiste dolegliwości, związane z okresowymi (ale na ogół niewielkimi) zwyżkami ciśnienia wewnątrzgałkowego – uczucie „zmęczenia” oczu, bóle głowy zwłaszcza w godzinach rannych czy stany przypominające przewlekłe zapalenie spojówek.

Skutki neuropatii jaskrowej pod postacią ubytków w polu widzenia są nieodwracalne. Dlatego tak ważna jest wczesna diagnostyka i badania przesiewowe, a także zwiększenie świadomości zdrowotnej samych pacjentów oraz edukacja lekarzy pierwszego kontaktu. Nie można przebaczać wszystkim, dlatego wyodrębniono tzw. czynniki ryzyka jaskry (5, 6). Jeśli występują równocześnie, zwiększa się ryzyko zachorowania – taka osoba, o ile sama nie zgłosi się na badanie, powinna być wychwycona właśnie przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej i

skierowana do ośrodka okulistycznego, dysponującego odpowiednim zapleczem diagnostycznym. **Czynniki ryzyka jaskry** możemy podzielić na ogólne i miejscowe. Do ogólnych zaliczamy: wiek > 65 r.ż., dodatni wywiad rodzinny w kierunku jaskry (predyspozycje genetyczne), niedociśnienie i nadciśnienie tętnicze, zespół naczynioskurczowy, zaburzenia gospodarki lipidowej, cukrzycę, przewlekły stres i zespół bezdechu sennego. Najważniejsze miejscowe czynniki ryzyka jaskry to podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, zaburzenia krążenia krwi w gałce ocznej, krótkowzroczność > -4.0 dioptrii i stwierdzenie krwotoczków na tarczy nerwu wzrokowego. Osoby z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka powinny okresowo (raz na rok) badać się okulistycznie. Gdy czynników jest więcej, zakres i częstotliwość badań określi okulista. Jak już wspomniano, samo wykrycie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego nie jest żadnym dowodem jaskry. Po pierwsze może ono być artefaktem i wynikać fałszującej pomiar grubej rogówki badanego, po drugie, nawet gdy jest to pomiar wiarygodny, może być dla danego oka fizjologiczne, nie wywołując zmian neuropatycznych – taki stan określamy mianem nadciśnienia ocznego, będącego jedynie wskazaniem do obserwacji. Wykrycie znacząco cieńszej niż przeciętna grubości rogówki stanowi czynniki ryzyka przejścia nadciśnienia ocznego w jaskrę, a także u chorych na JPOK szybszej jej progresji. Nadciśnienie oczne, gdy nie jest leczone, może przejść w jaskrę w ok. 4,5% wg badań OHTS (Ocular Hypertension Treatment Study) (7).

W obecnej chwili dysponujemy bogatym arsenalem badań diagnostycznych w kierunku jaskry, które mogą wykryć ją na najwcześniejszym etapie, gdy szansa na powodzenie leczenia jest duża. Warto tu nadmienić, że jaskrę zaawansowaną leczy się trudno, ponieważ tempo progresji jest proporcjonalne do ilości uszkodzonych komórek zwojowych. Dzieje się tak głównie dlatego, że komórki w trakcie procesu apoptozy jaskrowej (tzw. „zaprogramowanej śmierci” komórki) wydzielają kaskadowo szereg mediatorów i enzymów proapoptotycznych (kaspaza, glutaminian itd).

Najważniejsze badania, ukierunkowane na rozpoznanie jaskry, może wykonać każdy okulista. Przede wszystkim jest to zebranie dokładnego wywiadu i ocena czynników ryzyka. Następnie wykonuje się wzornikowanie dna oka z oceną stereoskopową tarczy nerwu wzrokowego, gonioskopię i pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego, metodą aplanacyjną lub bezkontaktową. W większości poradni okulistycznych można także przeprowadzić badanie komputerowego pola widzenia. Jeśli uzyskane w pierwszym etapie przesiewu wyniki budzą podejrzenie, diagnostykę poszerza się o badania wyspecjalistyczne (8).

Do weryfikacji pomiaru rzeczywistego ciśnienia wewnątrzgałkowego (c.w.) oraz określenia ryzyka przyspieszonej progresji jaskrowej wykorzystujemy badanie grubości rogówki metodą ultradźwiękową (pachymetrię) (9). Najnowszą metodą pomiaru c.w., na którą nie mają

wpływu takie czynniki jak grubość, sztywność, promień krzywizny i astygmatyzm rogówki jest badanie tonometrem dynamicznym Pascala, który za pomocą wbudowanego mikro-chipu bada napięcie powierzchniowe, a wartości c.w. podaje w formie cyfrowej (10, 11, 12).

Do badań zaawansowanych należy też perymetria komputerowa w specjalnych progowych strategiach jaskrowych (np. Octopus G2, Humphrey 30-2) (13), jak również badanie pola widzenia z zastosowaniem strategii wczesnych, wyodrębniających odpowiedź konkretnych subpopulacji komórek zwojowych ulegających najwcześniejszemu uszkodzeniu jaskrowemu (np. perymetria krótkofalowa SWAP – Short Wave Automated Perimetry dla komórek typu M – magnocellular) (14).

Kolejnym zaawansowanym testem jest laserowa oftalmoskopia skaningowa HRT, zwana też tomografią siatkówkową (Heidelberg Retina Tomography). Pozwala ona ocenić i dokładnie zmierzyć parametry stereometryczne tarczy nerwu wzrokowego, a szczególnie najważniejszej jego części – pierścienia nerwo-siatkówkowego (15).

Ubytki w warstwie włókien nerwowych można ocenić za pomocą laserowego polarymetru skaningowego GDx (zwanego też analizatorem włókien nerwowych). Wykorzystując zjawisko dwójłomności i polaryzacji fali w niektórych ośrodkach optycznych pozwala on bardzo dokładnie zmierzyć grubość pojedynczej warstwy siatkówki, mającej kluczowe znaczenie w neuropatii jaskrowej – warstwy aksonów komórek zwojowych. Implementowana baza danych i klasyfikacja statystyczna wyników (podobnie jak w przypadku HRT) ułatwia określenie prawdopodobieństwa istotności uzyskanych wyników jako zmian jaskrowych (16, 17). GDx i HRT umożliwiają także, co szczególnie istotne, analizę seryjną wyników kolejnych badań u monitorowanego pacjenta, przydatną w śledzeniu progresji (18).

Szybkość i sumaryczną objętość przepływu w łożysku kapilarnym siatkówki można zbadać przepływomierzem siatkówkowym HRF (Heidelberg Retina Flowmeter), wykorzystującym analizę odbić światła laserowego z poszczególnych erytrocytów w zjawisku Dopplera. Na ogół bada się powierzchnię tarczy nerwu wzrokowego lub jej najbliższą okolicę, mającą największe znaczenie w ewentualnych jaskrowych zaburzeniach krążenia w tylnym biegunie oka.

Wszystkie powyżej opisane wysokospecjalistyczne testy diagnostyczne są dostępne w Klinice Okulistyki CMKP poprzez wcześniejszą kwalifikację w przyklinicznej Poradni Jaskrowej.

Jaskry obecnie nie da się wyleczyć, ale można zahamować lub spowolnić jej postęp. Leczenie jest trudne, trwające od momentu wykrycia choroby do końca życia chorego i na ogół wymaga częstych modyfikacji. Celem terapii jest zachowanie funkcji widzenia pacjenta w takim stopniu, by choroba w jak najmniejszym stopniu obniżała jego aktywność i wpływała na jakość życia. Ma temu przede wszystkim służyć oddziaływanie na oko

poprzez obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego do poziomu tzw. bezpiecznego ciśnienia docelowego, innego dla każdego pacjenta („target pressure”), poprawa krążenia w tylnym biegunie oka i działanie neuroprotektoryjne. Leczenie zasadniczo dzielimy na zachowawcze, laserowe i chirurgiczne.

W farmakoterapii jaskry w ostatnich latach dokonał się ogromny postęp; wprowadzono wiele nowych grup leków o wielokierunkowych mechanizmach działania. Wśród najważniejszych grup farmakologicznych wymienić trzeba tradycyjne miotyki (na czele z pilokarpiną, znaną już ponad 100 lat), obecnie zarezerwowane głównie dla jaskry z wąskim, zamykającym się kątem; dalej betablokery selektywne i nieselektywne, alfa-2-mimetyki; inhibitory anhidrazy węglanowej (IAW), a końcu najnowsze leki – prostaglandyny i prostamidy. Leki przeciwjaskrowe najczęściej hamują wytwarzanie cieczy wodnistej w nabłonku ciała rzęskowego lub poprawiają jej odpływ przez beleczkowanie. Prostaglandyny i prostamidy dodatkowo, poprzez aktywację wewnątrzgałkowych enzymów – metaloproteinaz, udrażniają drugą drogę odpływu, naczyniówkowo-twardówkową (tzw. „niekonwencjonalną”) przez tęczówkę i włókienka mięśnia rzęskowego. Najnowszy lek z grupy alfa-mimetyków – brimonidyna ma ponadto udowodnione, na razie *in vitro*, działanie neuroprotektoryjne na komórki zwojowe siatkówki. Nowością są preparaty łączone, łączące zalety politerapii z ograniczoną częstotliwością stosowania i zmniejszonymi działaniami niepożądanymi. Najczęstsze połączenia tego typu to betabloker z IAW lub z prostaglandyną.

W laserowym leczeniu jaskry ma obecnie znaczenie kilka rodzajów zabiegów. Jednym z nich jest irydektomia laserem Nd:YAG (obwodowe wycięcie tęczówki) – zabieg z wyboru w JPZK oraz wykonywana nieco rzadziej w tym typie jaskry irydoplastyka obwodowa (modelowanie tęczówki). W JPOK przeprowadza się selektywną trabekuloplastykę laserową (SLT; II harmoniczną lasera Nd:YAG) lub bardziej popularną w USA trabekuloplastykę laserem argonowym (ALT). Procedury te mając poprzez stymulację (SLT) czy koagulację (ALT) udrożnić drogi odpływu cieczy wodnistej poprzez siateczkę beleczkowania.

Leczenie chirurgiczne jaskry to przede wszystkim wytwarzanie nowych, dodatkowych dróg odpływu cieczy wodnistej z oka, poprzez uzyskanie przetoki między komorą przednią a przestrzenią śródtwardówkową i podspojówkową. Zabiegi takie to przede wszystkim trabekulektomia i sklerektomia niepenetrująca. W szczególnie trudnych (np. j. wtórna neowaskularna) czy słabo rokujących (jaskra u ludzi młodych, reoperacje) zabiegach, gdzie przetoka może ulec szybkiemu zamknięciu, procedurę operacyjną poszerza się o śródoperacyjną aplikację antymetabolitów (najczęściej mitomycyny C, ewentualnie 5-fluorouracylu) lub zastosowanie sztucznych setonów (implantów) drenujących.

Klinika Okulistyki CMKP ma duże doświadczenie w leczeniu jaskry, zarówno metodami laserowymi, jak i chirurgicznymi, włączając w to zabiegi z antymetaboli-

tami czy zabiegi wieloproceduralne, jak operacja przeciwjaskrowa połączona z ultradźwiękowym usunięciem zaćmy i wszczepieniem sztucznej soczewki.

ZWYRODNIENIE PLAMKI ZWIĄZANE Z WIEKIEM – AMD

AMD stanowi jedną z najczęstszych przyczyn utraty wzroku u osób powyżej 50 roku życia w krajach rozwiniętych. Szacuje się, że w 2020 roku 8 milionów ludzi powyżej 65 r.ż. zachoruje na AMD. Badania epidemiologiczne w USA wykazały, że stadium końcowe AMD (ślepotą) występuje u ok. 1,7% wszystkich chorych powyżej 50 r.ż. oraz u ok. 18% pacjentów powyżej 85 r.ż. (19).

Istnieją dwie postaci tego schorzenia: sucha i wysiękowa (neowaskularna).

W postaci suchej dochodzi do stopniowego zaniku nabłonka barwnikowego siatkówki, choriokapilarów i fotoreceptorów w plamce (jest to miejsce ostrego widzenia), co wiąże się ze znacznym pogorszeniem widzenia centralnego. Występuje ona ok. 10 razy częściej niż forma wysiękowa.

Postać wysiękowa (wysAMD), mimo że występuje rzadziej (15-20% wszystkich przypadków AMD) jest bardzo częstą przyczyną (w ok. 90%) nieodwracalnego i znacznego upośledzenia widzenia i ślepoty „prawnej”. Nieprawidłowe naczynia naczyniówki obszaru plamkowego proliferują, a wrastając pod nabłonek barwnikowy i siatkówkę niszczą ją, co w znacznym stopniu upośledza jej funkcję. W bardziej agresywnych formach wysAMD występuje rozrost naczyń siatkówki, tzw. RAP (z ang. retinal antiomatous proliferation), którego obecność pogarsza rokowanie ze względu na bardziej dynamiczny postęp choroby i gorszą odpowiedź na leczenie.

Celem działań terapeutycznych w wysAMD jest zahamowanie wzrostu naczyń podsiatkówkowych i RAP lub ich całkowite zniszczenie, a w postaci suchej AMD – spowolnienie tempa progresji zaniku siatkówkowo-naczyniówkowego. Nie istnieje doskonała terapia, która zapobiegłaby rozwojowi AMD lub pozwoli na zatrzymanie choroby. Istnieją różne strategie lecznicze, które mają zapewnić jak najdłuższe utrzymanie użytecznej ostrości wzroku. Niestety większość metod jest kosztowna, a ich skuteczność nie satysfakcjonująca w długoletniej obserwacji.

Tradycyjną i najstarszą metodą leczenia wysiękowego AMD jest termiczna fotokoagulacja laserowa. Jest to leczenie najtańsze, które można stosować w przypadku błon neowaskularnych o dobrze widocznych granicach o lokalizacji poza – lub okołodołkowej. Niestety taki typ błony podsiatkówkowej występuje tylko u ok. 10% oczu z wysAMD. Według badań MPS (Macular Photocoagulation Study) fotokoagulacja nieprawidłowych naczyń daje wysoki odsetek nawrotu błony z postępującym spadkiem ostrości wzroku (20).

W 2000 roku amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA) zaaprobował do stosowania w postaci wysiękowej AMD terapię fotodynamiczną (PDT). Polega ona na dożylnym podawaniu substancji uczulającej na światło – werteporfiny (Visudyne, Novartis). Następnie aktywuje się ją miejscowo przy użyciu lasera dio-

dowego (dł. fali 689 nm). Główną zaletą PDT jest zdolność do niszczenia wybranych tkanek (w tym przypadku powoduje zamknięcie patologicznych naczyń), co przypisuje się wybiórczemu gromadzeniu się fotouczulacza w błonach neowaskularnych. Wadą tej terapii jest wysoki koszt i konieczność powtarzania zabiegu. Pomimo początkowych fascynacji tą metodą leczenia kilkulatnie obserwacje wyników funkcjonalnych wskazują na krótki efekt działania, nawroty nowotworstwa podsiatkówkowego i powolne pogarszanie się ostrości wzroku (21, 22).

Światło laserowe wykorzystuje się również w terapii przezźrenicznej (TTT, z ang. transpupillary thermotherapy). Metoda ta jest stosowana jako leczenie uzupełniające w przypadkach czerniaków naczyniówki ale próbuje się ją również zastosować w leczeniu neowaskularyzacji podsiatkówkowej w AMD. Laser diodowy o długości fali 810 nm prowadzi do termicznego zniszczenia tkanki neowaskularnej przy stosunkowo niewielkim uszkodzeniu siatkówki sensorycznej. Wyniki leczenia metodą TTT są niejednoznaczne, a doniesienia co do stabilizacji widzenia sprzeczne (23, 24).

Równoległe z badaniami nad laserowym leczeniem wysAMD prowadzone są studia nad innymi metodami terapeutycznymi, do których zaliczamy podawanie leków do komory ciała szklistego, a także plamkowe zabiegi chirurgiczne.

Leki wstrzykiwane do ciała szklistego mają za zadanie hamowanie angiogenezy, a także zmniejszenie reakcji zapalnych.

Poznano wiele substancji inicjujących proces angiogenezy w wysAMD. Szczególną rolę w tym procesie przypisuje się naczyniopochodnemu śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu (VEGF). VEGF jest glikoproteiną syntezowaną przez komórki mięśniówki gładkiej naczyń, która łącząc się z receptorem stymuluje migrację i proliferację komórek śródbłonka. Działanie terapeutyczne dostępnych leków podawanych doszkliskowo polega na blokadzie aktywności izoformy VEGF 165 na różnych poziomach uchwytu (25, 26).

Pegaptanib sodu (Macugen, OSI Pharmaceuticals) jest aptamerem, który wiążąc się swoiście z VEGF 165 uniemożliwia kontakt z jego receptorem. Bevacizumab (Avastin, Genetech) jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw wszystkim izoformom VEGF. Podobne działanie ma ranibizumab (Lucentis, Genetech) stanowiący fragment Fab tego samego przeciwciała co bevacizumab. Pegaptanib sodu i ranibizumab zostały dopuszczone przez odpowiednie komisje do leczenia wysiękowego AMD na terenie USA i Unii Europejskiej. Bevacizumab jest lekiem zaaprobowanym przez FDA do leczenia raka okrężnicy, a jego zastosowanie w okulistyce nie jest zarejestrowane i używa się go jako tzw. lek *off-label*. Popularność Avastinu wiąże się z jego wielokrotnie niższą ceną w porównaniu do preparatów Macugen czy Lucentis, przy czym jego skuteczność jest zbliżona do efektywności ranibizumabu. W piśmiennictwie światowym znajduje się wiele doniesień dotyczących wyników badań wielośrodkowych nad nowymi lekami

doszkliskowymi, które potwierdzają ich skuteczność w hamowaniu wzrostu patologicznych naczyń w plamce i związaną z tym stabilizację widzenia (27, 28, 29). Wadą tych leków jest konieczność powtarzania wstrzyknięć co 4-6 tygodni, a także możliwość wystąpienia potencjalnych systemowych działań niepożądanych.

W patogenezie AMD ważną rolę odgrywają procesy zapalne. Makrofagi i inne czynniki zapalne poprzez kaskadę reakcji chemicznych doprowadzają do proliferacji endotelium i angiogenezy. Mechanizm ten można blokować podając steroidy (jak np. triamcynolon lub deksametazon) doszkliskowo lub okołogałkowo, które w zależności od dawki wstrzykuje się raz na kilka miesięcy (min. co 3 miesiące). Badania wykazały pozytywne oddziaływanie sterydów na zmniejszenie wielkości błon neowaskularnych i obrzęku siatkówki. Niestety częstota efektów ubocznych związanych z wystąpieniem zaćmy i jaskry nieco ogranicza użyteczność i bezpieczeństwo takiego leczenia (30).

Ze względu na fakt, że monoterapia PDT lub doszkliskowych wstrzyknięć steroidów i substancji blokujących VEGF przynosi krótkotrwałą korzyść i wymaga częstego powtarzania obecnie prowadzone są badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii łączonych. Zastosowanie podwójnej procedury leczenia wysAMD terapią fotodynamiczną i doszkliskowo podanego sterydu lub inhibitora VEGF albo procedury potrójnej: PDT, iniekcji sterydu i leku hamującego VEGF ma działanie synergistyczne oddziałując na różne mechanizmy powstawania błon podsiatkówkowych. Terapia fotodynamiczna zamyka już istniejące nowotwórstwo naczyniowe, a indukowany przez PDT wzrost stężenia VEGF może być hamowany przez leki blokujące VEGF; natomiast sterydy ze swoim działaniem przeciwzapalnym i przeciwproliferacyjnym będą stanowić uzupełnienie całego leczenia. Terapia łączona ma zapewnić lepsze bezpieczeństwo, niższe koszty leczenia, a także wygodę dla pacjenta związaną z mniejszą częstotliwością powtarzania zabiegów (31).

Procedury chirurgiczne są stosowane od początku lat 90 i najczęściej obejmują usunięcie błony podsiatkówkowej, translokację plamki, przeszczep nabłonka barwnikowego w obszar dołka i usunięcie krwotoku podplamkowego. Ze względu na pojawienie się nowych obiecujących rodzajów terapii AMD opisanych powyżej leczenie chirurgiczne jest raczej zarezerwowane dla przypadków z niską wyjściową ostrością wzroku spowodowaną dużymi błonami krwotocznymi lub włóknistymi, a także nie reagujące na inne strategie lecznicze (32).

W siatkówce występuje wysokie stężenie wolnych rodników, które jest związane m.in. z długotrwałą ekspozycją na światło. Jeśli nie są one prawidłowo dezaktywowane przez prawidłowe mechanizmy, to reaktywne formy tlenu powodują oksydację kwasów tłuszczowych w błonach i liposomach a także enzymach. Fotoreceptory siatkówki są szczególnie narażone na uszkodzenie oksydacyjne. Badania AREDS wykazały, że podawanie samego cynku lub w połączeniu z antyoksydantami (wit. C, E, beta-karoten) zniżyło ryzyko progresji

AMD, zarówno postaci suchej jak i neowaskularnej. Dlatego też pacjentom z AMD zaleca się spożywanie suplementacji substancjami odżywczymi zawierającymi odpowiednie antyoksydanty i minerały (33).

W Klinice Okulistyki CMKP stosujemy terapię konwencjonalną termicznym laserem argonowym, fotodynamiczną z werterporfiną, a także najnowsze metody doszkliskowego podawania octanu triamcynolonu (Kenalog), Avastinu (34), Lucentisu i Macugenu. Prowadzimy badania nad zastosowaniem terapii łączonych PDT z triamcynolonem, a także PDT z bevacizumabem w leczeniu wys AMD.

Obie postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem stanowią duże wyzwanie dla współczesnej okulistyki, ponieważ mimo wprowadzania coraz to nowych, droższych i wyrafinowanych strategii leczenia, nadal większość pacjentów traci użyteczną ostrość wzroku.

PIŚMIENNICTWO

1. Bulletin of the World Health Organization 2004; 82: 844-851.
2. Czajkowski J, et al.: Jaskra – narastający problem społeczny XXI wieku: materiały szkoleniowe Łódzkich Warsztatów Jaskrowych. Okulistyka – wyd. spec. 2004, 4: 3-4.
3. Czechowicz-Janicka K: Jaskra – choroba nieznana. *Kl. Oczna* 2003; 105 (1-2): 76-78.
4. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 11nd Edition. DOGMA Srl; Savona 2003, Ch.1: 27-29, Ch.2: 5.
5. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study: Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.*, 2002; 134: 499-512.
6. Leske MC, et al.: Factors for glaucoma progression and effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch. Ophthalmol.*, 2003; 121: 48-56.
7. Kass MA, et al.: The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.*, 2002; 12, 6: 701-713.
8. Krajewska M, et al.: Wartość diagnostyczna komputerowej perimetrii statycznej, laserowej tomografii siatkówkowej (HRT) oraz skaningowej polarymetrii laserowej (GDx) w ocenie progresji jaskry pierwotnej otwartego kąta. *Okulistyka supl.*, 2003; 1: 85-87.
9. Copt RP, et al.: Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma, and normal tension glaucoma. *Arch. Ophthalmol.*, 1999; 117: 14-16.
10. Grabska-Liberek I, et al.: Porównanie skuteczności hipotensyjnej 2% karteololu podawanego dwa razy dziennie z 2% karteolem o przedłużonym uwalnianiu stosowanym raz dziennie, w całodziennym pomiarze ciśnienia wewnątrzgałkowego dynamicznym tonometrem konturowym Pascala u pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta, *Okulistyka*, zaakceptowane do druku w 2007 r.
11. Kaufmann C, et al.: Comparison of Dynamic Contour tonometry with Goldmann Applanation tonometry. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2004; 45(9): 3118-3121.
12. Böhm AG, et al.: Comparison of IOP measurements taken by dynamic contour tonometry (Pacal) with intracameral IOP measurements. *Materiały zjazdowe DOG Annual Meeting 2006*, Niemcy.
13. Flammer J: The concept of visual field indices. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1991; 229: 246-251.
14. McKendrick AM: Recent developments in perimetry: test stimuli and procedures. *Clin. Exp. Optom.*, 2005; 88: 2: 73-80.
15. Wollstein G, et al.: Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1998; 105: 1557-1563.
16. Wasyluk JT: Ocena pomiarów grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki wykonywanych za pomocą dwu różnych,

- skaningowych polarymetrów laserowych GDx FCC i GDx VCC, u pacjentów z wczesną jaskrą pierwotną otwartego kąta i nadciśnieniem ocznym. *Post. Nauk Med.*, 2006; 6: 344-358.
17. Vermeer KA, et al.: Detecting glaucomatous wedge shaped defects in polarimetric images. *Med. Im. Anal.*, 2003; 7: 503-511.
 18. Greenfield DS: Optic nerve and retinal nerve fiber layer analysers in glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 2002; 13(2): 68-76.
 19. Klein R, et al.: The five-year incidence and progression of age-related maculopathy. *The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology* 1997;104:7-21.
 20. Visual Outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. *Macular Photocoagulation Study Group. Arch. Ophthalmol.* 1994; 112:480-8.
 21. Voelker M, et al.: Verteporfin photodynamic therapy for extrafoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2005; 243: 1241-6.
 22. Potter MJ, Szabo SM: Recurrence of choroidal neovascularization after photodynamic therapy in patients with age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.*, 2007;
 23. Tranos P, et al.: Transpupillary thermotherapy for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration. *Acta. Ophthalmol. Scand.*, 2004; 82: 585-90
 24. Myint K, et al.: Transpupillary thermotherapy for the treatment of occult CNV in age-related macular degeneration: a prospective randomized controlled pilot study. *Acta. Ophthalmol. Scand* 2006; 84: 328-32.
 25. Ng EWM, Adamis AP: Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can. J. Ophthalmol.*, 2005; 40: 352-368.
 26. Kwak N, et al.: VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000; 41: 3158-3164.
 27. Chakravarthy U, et al.: Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 1508-25.
 28. Ferrara N, et al.: Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 859-70.
 29. Spaide RF, et al.: Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-390.
 30. Jonas JB, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.*, 2003;87:462-8.
 31. Augustin AJ, et al.: Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab and dexamethasone. *Retina* 2007; 27: 133-40.
 32. Falkner C.L., et al.: The end of submacular surgery for age-related macular degeneration? A meta-analysis. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2007; 245: 490-501.
 33. Age-related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision lost: AREDS Report Number 8. *Arch. Ophthalmol.*, 2001; 119: 1417-436.
 34. Grabska-Liberek I, et al.: Zastosowanie preparatu Avastin w leczeniu postaci wysiękowej degeneracji plamki związanej z wiekiem, makulopatii cukrzycowej i retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej – wyniki badania pilotażowego. *Okulistyka* 2006; 4: 63-68.

otrzymano/received 07.02.2019

zaakceptowano/accepted 24.02.2019

*Iwona Grabska-Liberek
Klinika Okulistyki CMKP
SPSK im. Prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel./fax: (0-22) 629-71-09
e-mail: kl.okulistyki@szpital-orlowskiego.pl