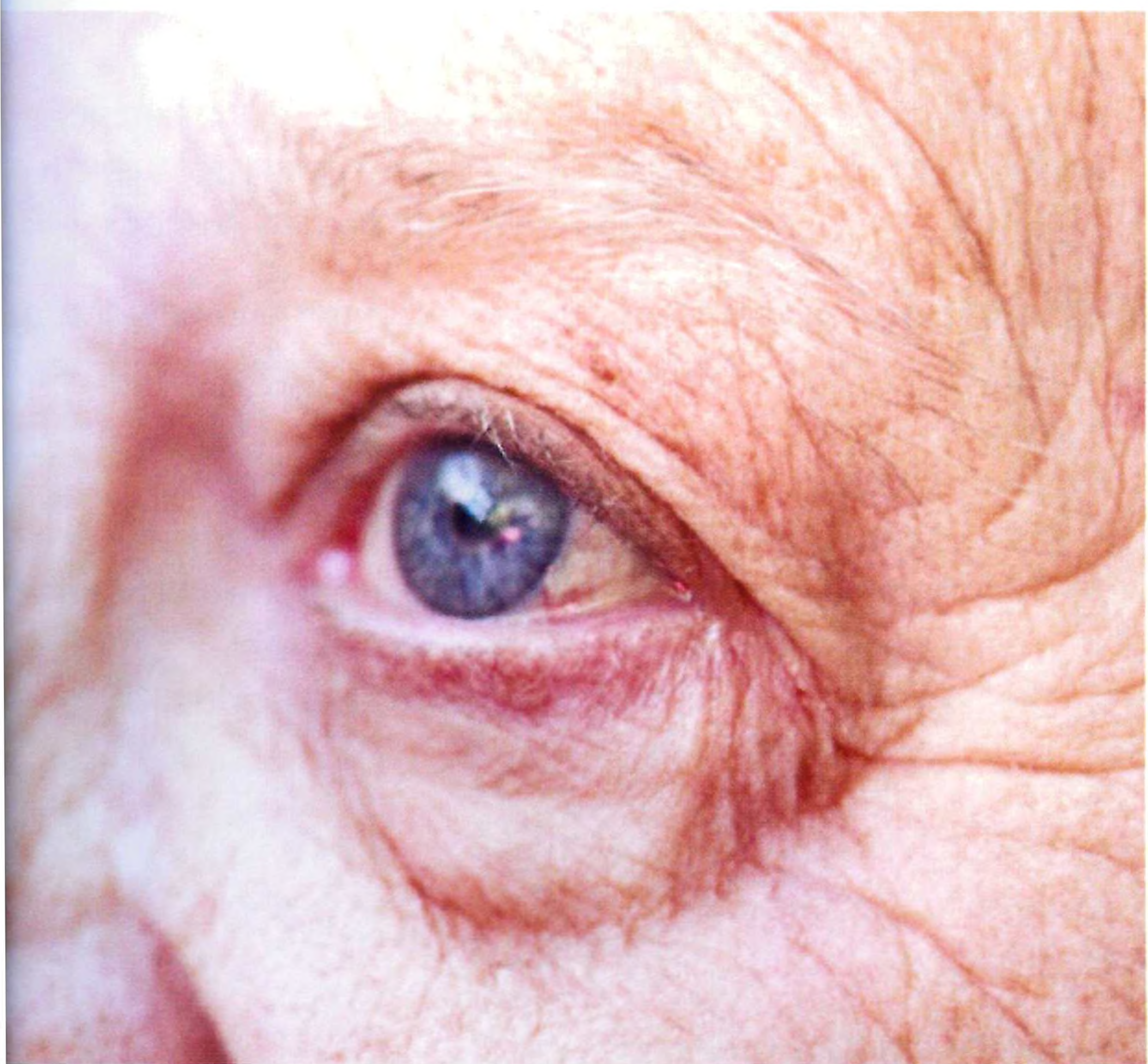


# НОВИ ХОРИЗОНТИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА МАКУЛНАТА ДЕГЕНЕРАЦИЯ, СВЪРЗАНА С ВЪЗРАСТТА



## Лечение на сухата форма

Сухата форма представлява 90% от случаите на МДСВ. Тя се характеризира с бавна атрофия на клетките на пигментния епител на ретината в областта на макулата и с натрупване на отпадни продукти от обмяната под формата на специфични образувания (грузи). В зависимост от тежестта сухата форма се дели на лека, средно тежка и тежка. За средно тежката форма се прилага комбинация от витамини и антиоксиданти (AREDS2), които доказано намаляват риска от тежка загуба на зрение. За крайния стадий на сухата форма (географска атрофия) не съществува лечение, но в момента текат няколко обещаващи клинични проучвания.

Системата на комплемента е с доказана роля в патогенезата на сухата форма. Два медикамента, инхибитори на тази система, в момента са във фаза на клинични проучвания. Както и медикаментите за влажната форма, те се инжектират във витреалната кухина:

- **Pegcetacoplan (APL-2)** инхибира протеин С3. Той има потенциала да стане първият одобрен меди-

камент за географската атрофия на макулата. Доказано е, че той инхибира растежа на географските лезии след 2-годишно приложение. Прилаган на 1 или 2 месеца, той редуцира с 20% растежа на географските лезии.

- **Zimura (Avacincaptad pegol)** инхибира друг протеин от системата на комплемента – С5. В момента той се намира във фаза 3 на клинично проучване. Проучването GATHER представя данни за значителна редукция в прогресията на географската атрофия, както и за безопасността на медикамента.

## Заместване на клетките на ретинния пигментен епител (РПЕ)

В крайните стадии МДСВ води до атрофия на клетките на РПЕ. Стволови клетки биха могли да заместят увредените клетки на РПЕ. Използват се плурипотентни стволови клетки, които се извличат от кръвта на пациента. Те могат да се диференцират във всички виго-



д-р Ана Георгиева,  
гм

Очна клиника „Зора“,  
гр. София

**М**акулната дегенерация свързана с възрастта (МДСВ) е най-честата причина за необратимо намаление на зрението в развитите държави в световен мащаб. Въпреки съществуващия напредък през последните 15 години все още липсва дългосрочно лечение на влажната форма и няма налично такова за сухата форма на заболяването. Поради тази причина усилено се разработват нови медикаменти, които да позволят възможно най-дълго съхранение на зрението при пациентите с това заболяване.

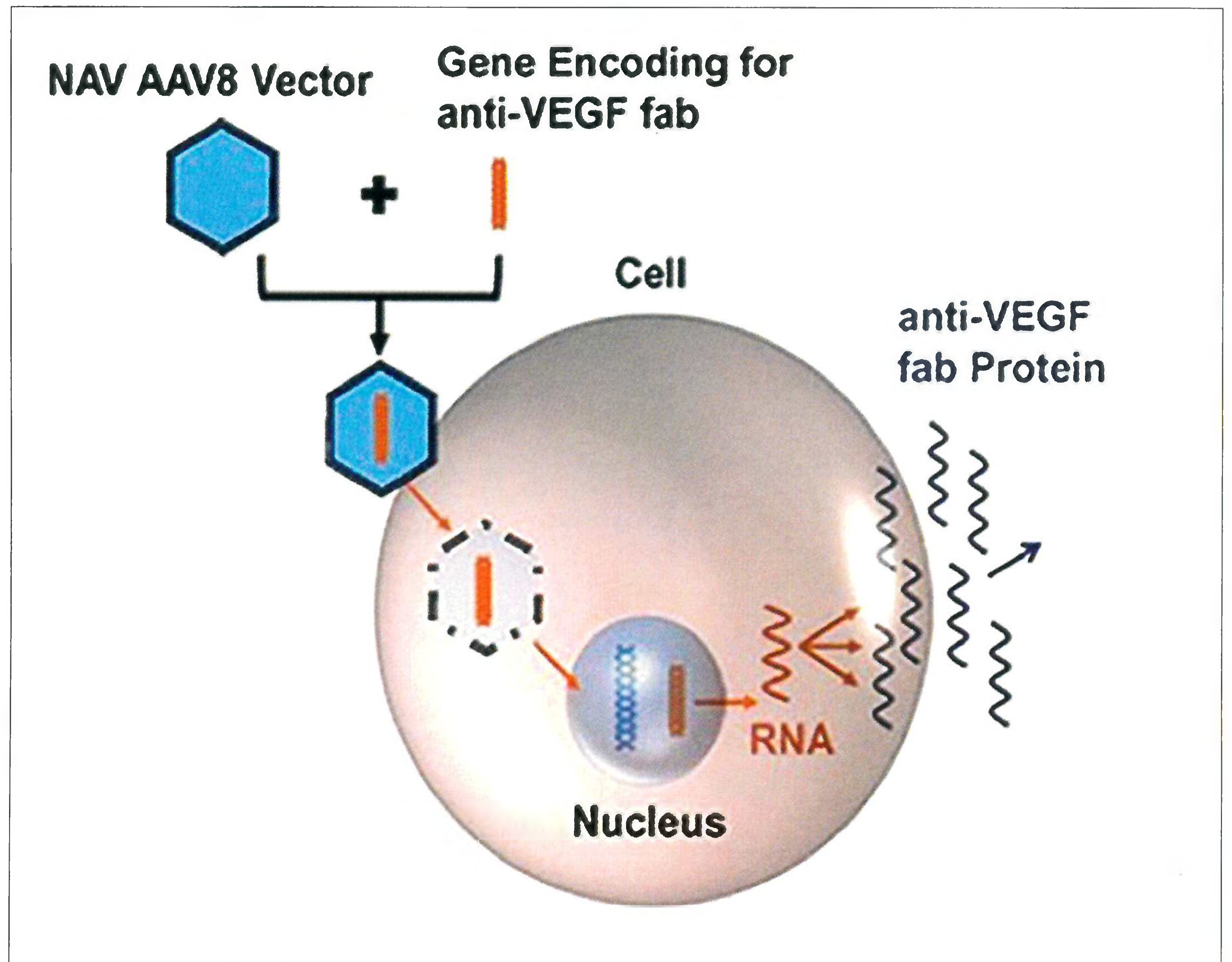
ве клетки в човешкото тяло. Заместването на клетките на РПЕ дава обещаващи резултати в някои предклинични проучвания.

## Генна терапия при сухата форма

Един от патогенетичните механизми на сухата форма МДСВ и дисбалансът в системата на комплемента, при което протеините ѝ стават свръхактивни и атакуват клетките на ретината, предизвиквайки мембран-атакуващ комплекс (МАК).

**HMR59** (Nemera Biosciences) е в процес на проучване за сухата и влажна форма МДСВ. Протеин, който се намира на клетъчната повърхност – CD59, предотвратява формирането на МАК. Тази генна терапия се администрира под формата на интравитреална инжекция. Тя перманентно променя клетките на ретината, повишавайки експресията на CD59. Фаза 1 в проучването на тази терапия показва забавяне на прогресията на МДСВ при липсата на странични ефекти.

**GT005** (Gyroscope Therapeutics) е друго проучване, което таргетира МАК. Доказано е, че фактор I от системата на комплемента, който предотвратява атакуването на клетките на ретината от имунната система, е нисък или нефункциониращ при пациенти със суха МДСВ. Генната терапия доставя копие от гени, които стимулират производството на този протеин. Това инхибира възпалението, предизвикано от системата на комплемента и атакуването на собствените ретинални клетки. Тази терапия е насочена към забавянето на географската атрофия.



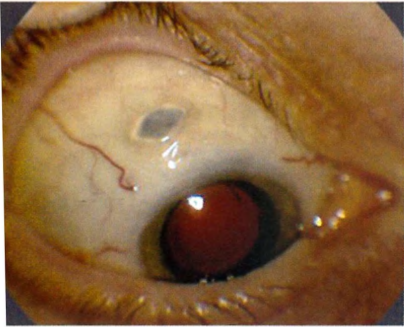
**Влажната форма на МДСВ** представлява разрастване на новообразувани, абнормни съдове под ретината в областта на макулата. Тези съдове са с повишена пропускливост на кръв и плазма и в крайния стадий на заболяването водят до цикатрикс на макулата.

Преди 15 години бяха открити медикаменти, които инхибират този процес чрез блокиране на медиатора VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Преди въвеждането на анти-VEGF медикаментите наличието на влажна форма МДСВ беше равносилно на тежка и необратима загуба на централното зрение. Приложението на тези медикаменти води до подобрение или стабилизиране на зрението при болшинството пациенти, но ефектът им е временен и те трябва да бъдат редовно инжектирани през определени периоди от време, най-често на всеки 4-6 седмици.

Въпреки че според клиничните про-

учвания повече от 90% от пациентите запазват зрението си, реално в практиката този процент клони повече към 50%. Това се дължи на факта, че най-често пациентите са възрастни, с множество други придружаващи заболявания, и зависят от придружители за посещенията си в болницата и понякога им е трудно да спазват режима на лечението.

Генна терапия за влажната форма е обещаваща алтернатива на честите инжекции с анти-VEGF медикаменти. Целта е да се стимулира окото да произвежда собствени анти-VEGF субстанции. Това става чрез инжектирането на вирус (Adeno-Associated Virus – AAV), който е векторът, който пренася анти-VEGF гена в ДНК на пациента. Генната терапия засега е одобрена за други заболявания на ретината, напр. пигментен ретинит. В момента се проучват два вида медикаменти: при първия генната терапия се инжектира под ретината под формата на хирургична процедура. При



## Нови методи за въвеждане на медикаментите в окото

Един обещаващ подход, който може да бъде наличен скоро, е лекарствен резервоар за многократно пълнене. Port Delivery System (PDS) представлява такъв резервоар, съдържащ медикамента Lucentis. Той се имплантира в склерата в областта на pars plana, под горния клепач чрез хирургична процедура. Устройството освобождава медикамента постоянно във витреалната кухина. Вместо на всеки 6-8 седмици, пациентите могат да посещават клиниката един или два пъти годишно за напълване на приспособлението. Последните проучвания показват, че интервалът между визитите на пациента може да бъде удължен до 15 месеца.

## Медикаменти под формата на очни капки

Учени от университета в Бирмингам са разработили алтернативен метод на приложение на анти-VEGF под формата на очни капки. Екипът е установил ефективно количество

от медикамента в окото на едри бо-зайници. Капките съдържат пептид, който може да проникне в клетките на ретината. В момента се разработва медикамент Macregen под формата на очни капки.

## Медикаменти, насочени срещу множество фактори за влажната МДСВ

Настоящите анти-VEGF медикаменти са насочени само срещу един фактор, причиняващ МДСВ. Медикаментът faricimab (Vabysmo) притежава FDA одобрение за лечението на влажна форма МДСВ и за диабетен оток на макулата. Той свързва освен VEGF, също и протеина ангиопоетин-2. Той се инжектира в окото като стандартен анти-VEGF препарат, но действието му е по-дълготрайно. Проучванията показват, че интервалът между приложенията може да бъде удължен на 4 месеца.

Могат да бъдат обединени няколко медикамента с цел подобрение на зрението и по-дълготраен ефект. Cosopt (dorzolamide-timolol), използван за лечението на глаукома, се проучва в комбинация с анти-VEGF инжекциите. Според някои проучвания тази двойна комбинация намалява количеството на акумулираната интраретинална течност и по този начин удължава действието на анти-VEGF инжекцията. Счита се, че това се дължи на намаления дренаж на вътреочната течност и по този начин – намален клирънс на медикамента.

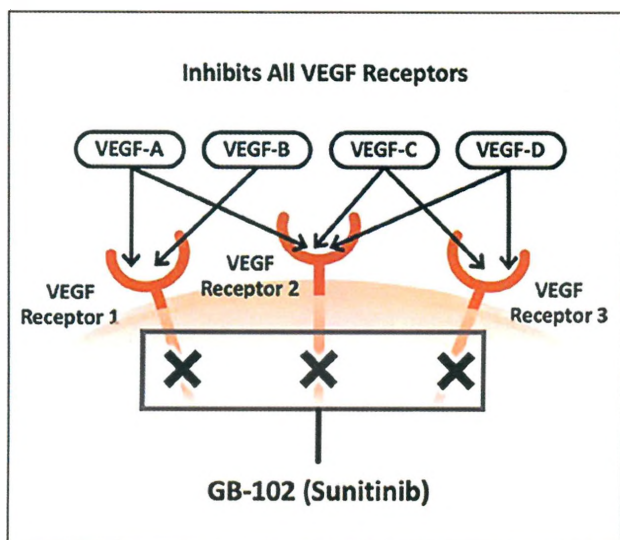
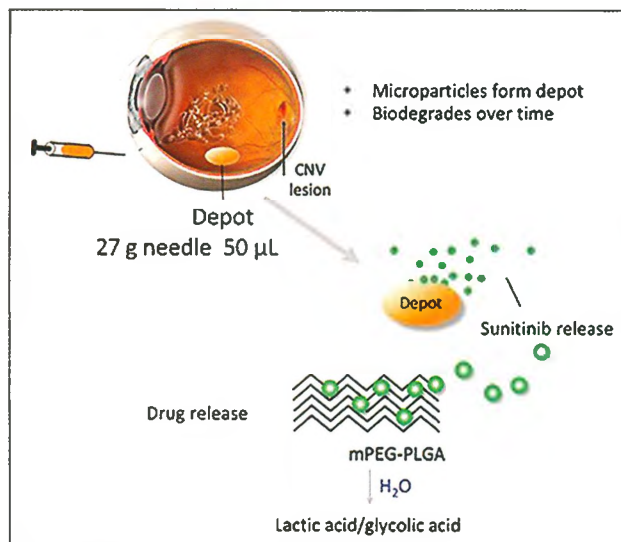
Медикаментът Opthea (OPT-302) свързва протеина ангиопоетин II, кой-

ория – медикаментът се въвежда в окото като рутинна анти-VEGF екция. Въпреки обещаващите резултати на това лечение дългосрочните резултати тепърва ще бъдат явявани. Потенциален минус би бил и високата цена на това лечение. В момента в процес на клинично тестване са два медикамента:

AVM-022 (Averum Biotechnologies), който продуцира aflibercept след интравитреална инжекция.

RGX-314 (Regenxbio), който произвежда ranibizumab при субретинално или супрахориоидно приложение. Лечението изисква само една инжекция, но тя трябва да бъде повторена шесткратно чрез хирургична процедура. RGX-314 има потенциала да блокира VEGF за години, което от своя страна би предотвратило декомпенсацията на ретината и развитието на влажната форма.

Новите генни терапии се прилагат за влажната МДСВ и включват пептиди, които отговарят на лечението с анти-VEGF медикаменти, но имат многократно такива концентрации в миналото. За момента от двете проучвания са излизащи обещаващи по отношение на ефективността и безопасността им. Това позволяват намаляване на честотата на инжекциите.



то има доказано участие в патогенезата на влажната форма. Комбинирането му с анти-VEGF инжекция може да има по-добър ефект и по-дълготрайно действие от настоящите инжекции само с анти-VEGF.

## Медикаменти с по-дълготрайно действие

Наличните анти-VEGF медикаменти са базирани на антитела или техни фрагменти. Новите постижение в биотехнологиите доведоха до разра-

ботването на Designed Ankyrin Repeat Proteins (DARPs). Те наподобяват антителата и имат висока специфичност и афинитет към таргетния рецептор. Поради това че са по-малки от антителата, те показват по-добра пенетрация в тъканите, имат висок афинитет, който им позволява да бъдат активни и в по-ниски концентрации. Това ги прави и по-стабилни, поради което ефектът им може да бъде по-дълготраен.

**Abicipar pegol (Allergan)** все още е във фаза III на клинично проучване. Той представлява DARP, свързващ всички VEGF-A изоформи, сходно на ranibizumab.

**Abicipar** обаче притежава по-голям афинитет и по-дълъг вътреочен полуживот от ranibizumab, поради което ефектът му е по-дълготраен и позволява инжектиране на по-дълги интервали. Според досегашни резултати инжекциите могат да се правят през интервал до три месеца. Освен за МДСВ, препаратът също така се изпитва за диабетния оток на макулата.

**Beovu (brolucizumab, Novartis)** се прилага отскоро. При един от всеки трима пациенти, лекуван с него, може да не се налага повторна репликация в рамките на 3 месеца. Според някои проучвания Beovu е по-ефективен в подсушаването на интравитреалната течност от други анти-VEGF медикаменти.

**Sunitinib (GB-102, Graybug Vision)** е медикамент, одобрен за лечението на солидни тумори – ренално-клетъчен карцином и тумори на гастроинтестиналния тракт. В момента се проучва за интравитреално приложение и е във фаза II в клинично изпитване. Той има потенциала да удължи интервала между инжекци-

те до 6 месеца. GB-102 се инжектира интравитреално и представлява полилактозокогликолова киселина (Poly Lactic-co-Glycolic Acid – PLGA). Неговите агрегати формират с което при разграждането си с метометод отделя лактозна и гликолизиса. Всички за момента на лечение за влажната форма M, (aflibercept, brolucizumab, ranibizumab, bevacizumab) са насочени срещу VEGF-A лиганда и предотвратяват неговото свързване към екстрацелуларните VEGF рецептори (VEGFR-2). За разлика от тях, sunitinib малко инхибира множество интрацелуларни тирозинкинази, което в сметка води до инхибиторен ефект върху VEGFR 1, 2 и 3. Sunitinib също така инхибира Platelet-Derived Growth Factor рецепторите A и B, рецептор KIT (фактор, стимулиращ растеж стволови клетки), колония стимулираща фактор рецептор-1 и fms-подобен тирозинкиназен рецептор Flt

## Заклучение

Лечението на макулната дегенерация е с висок приоритет поради скоростта и непрекъснато увеличаване се честота на това заболяване. Множеството изпитвани нови медикаменти дават обнадеждаващи резултати в тази насока. ■

### Книгопис:

1. Jie Gong, Hui Cai, NYSCF Global Stem Cell Array Team, Scott Noggle, Dar Pauli, Lawrence J. Rizzolo, Lucian V. Del Priore, Mark A. Fields. Stem Cell Translational Medicine. 2019. Stem cell-derived retinal pigment epithelium from patients with age-related macular degeneration exhibit reduced metabolism and matrix interactions.
2. Hadziiahmetovic M., Malek G. Age-Related Macular Degeneration Revisited From Pathology and Cellular Stress to Potential Therapies. Front. Cell Dev. 2020;8:612612.
3. Holeskamp N.M. Review of neovascular age-related macular degeneration treatment options. Am. J. Manag. Care. 2019;25:S172-S181.
4. Holz F.G., Strauss E.C., Schmitz-Valckenberg S., van Lookeren Campagne I. Geographic atrophy: Clinical features and potential therapeutic approaches. Ophthalmology. 2014;121:1079-1091.
5. Maloney M.H., Payne S.R., Herrin J., Sangaralingham L.R., Shah N.D., Barkmeier A.J. Risk of Systemic Adverse Events after Intravitreal Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept in Routine Clinical Practice. Ophthalmology. 2021;128:417-424.