

# ГЕОГРАФІЧНА АТРОФІЯ

---

## *Джерело:*

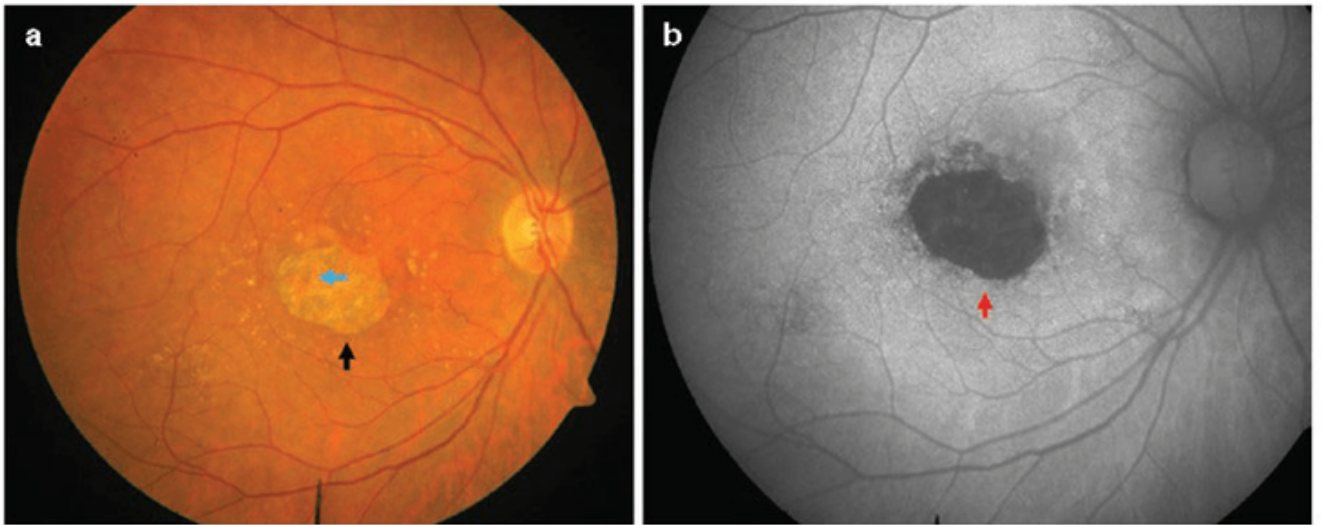
<https://www.healio.com/clinical-guidance/geographic-atrophy/definition-overview>

## *Визначення:*

[Девід Ейхенбаум, доктор медичних наук, FASRS](#)

## **ВСТУП**

Географічна атрофія (ГА) є прогресуючою формою сухої [вікової макулярної дегенерації](#) (ВМД). Вона впливає на пігментний епітелій сітківки (ПЕС), фоторецепторні клітини та шар кровоносних судин під сітківкою, який називається хоріокапілярним. Географічна атрофія характеризується поодинокими (однофокальними) або множинними (мультифокальними) атрофічними ураженнями зовнішньої сітківки, які з часом можуть розширюватися та зливатися, що призводить до прогресуючої незворотної втрати зору. Ці пошкодження мають різко окреслені краї, і їх можна легко відрізнити від здорової тканини (**рис. 1-1**); назва «географічна» походить від чітких меж ураження. Ураження можуть охоплювати ямку – серйозно впливаючи на центральний зір – або залишатися на парафовеальному рівні, де вони можуть зберігати гостроту зору, але все ще погіршувати контрастну чутливість і створювати майже центральні скотоми, що призводить до труднощів у читанні та інших повсякденних діях, незважаючи на збереження гостроти. Важливо розрізняти ГА та іншу форму ВМД, яка називається [неоваскулярна ВМД](#) (нВМД). Основною характеристикою нВМД є утворення аномальних кровоносних судин, що може призвести до відшарування та розриву ПЕС, а також витоку крові та/або трансудатних рідин у макулу. Наявність рідини в субретинальному та/або інтратретинальному просторі дає альтернативну назву нВМД — «волога ВМД». Навпаки, ГА, як форма сухої ВМД, не має ексудації. Крім того, нВМД призводить до гострої втрати зору, тоді як ГА відзначається поступовою втратою функціональної сітківки. Дві форми прогресуючої ВМД можуть бути присутніми в одному оці одночасно; у таких випадках може бути важливим розуміння того, яка форма розвинулась першою.



Малюнок 1-1: Атрофічні ураження в ГА: Джерело: Адаптовано з: Gurta K, et al. У: Gurta K, et al (eds). *Офтальмологічні ознаки в практиці медицини*. Springer International Publishing; 2023:1-12.

# Огляд епідеміології та чинників ризику

[Девід Ейхенбаум, доктор медичних наук, ФASRS](#)

## Глобальний тягар

[Вікова дегенерація жовтої плями](#) (ВМД) становить значний глобальний тягар. Зазвичай він вражає людей середнього та старшого віку, причому поширеність зростає з віком. За оцінками, від 10% до 20% осіб старше 65 років мають ту чи іншу форму ВМД, і, за прогнозами, до 2050 року вона вразить 288 мільйонів людей у всьому світі. Поширеність ВМД є найвищою серед білих людей, середньою серед азіатів та латиноамериканців і найнижчою серед чорношкірих людей. Географічна атрофія (ГА) є причиною приблизно від 5 до 8 мільйонів випадків ВМД у всьому світі. Глобальна поширеність ГА оцінюється в 0,44%. У Сполучених Штатах приблизно 1 мільйон людей уражені ГА, причому щороку реєструється 160 000 нових випадків. У Німеччині від 400 000 до 450 000 людей живуть з ГА; у Франції, за оцінками, є приблизно 265 000 пацієнтів із цим захворюванням; в Італії приблизно 170 000 осіб мають суху ВМД (включаючи ГА); тоді як в Іспанії поширеність оцінюється в 155 000 пацієнтів з ГА. Нещодавнє національне дослідження в Іспанії показало, що загальна поширеність ВМД у цій популяції становить 7,6%, при цьому 1161 із 9129 (12,7%) пацієнтів із ВМД мають ГА.

Старіння є значним фактором ризику розвитку ГА. Одне дослідження, яке об'єднало дані з Північної Америки, Європи та Австралії, показало, що порівняно з людьми віком від 55 до 69 років ризик розвитку будь-якого типу ВМД зріс більш ніж у вісім разів у людей віком від 70 до 79 років і більш ніж у 30 разів у віці від 80 до 86 років. У Європі було показано, що захворюваність на ГА зростає в чотири рази кожне десятиліття у віці від 50 до 80 років. У цій популяції оцінюється, що ГА вражає 0,16% пацієнтів віком 60 років порівняно з 2,91% пацієнтів віком 80 років. У Сполучених Штатах поширеність ГА становить 0,28% у пацієнтів віком від 60 до 64 років і 0,98% у віці від 70 до 74 років. Кореляція між збільшенням віку та ГА залишається очевидною навіть у популяціях, де рівень поширеності нижчий. В Азії поширеність ГА оцінюється в 0,09% для людей віком від 60 до 69 років і 0,29% у віці принаймні 70 років.

На розвиток і прогресування ВМД сильно впливають генетичні фактори. Дослідження загальногеномних асоціацій (GWAS) виявили, що поширеність пізнього ВМД і прогресування ГА тісно пов'язані з певними генними варіаціями. На сьогоднішній день 103 гени пов'язані з розвитком ВМД, 34 з них сприяють пізньому прогресуванню ВМД. Було виявлено, що три гени, фактор

комплементу Н (CFH), фактор потреби у високій температурі А1 (HTRA1) і вікова схильність до макулопатії 2 (ARMS2), мають найвищий популяційний ризик поширеності прогресуючої ВМД. Ген CFH розташований на хромосомі 1. Він кодує білок *CFH*, який є ключовим регулятором системи комплементу – мультибілкової системи, яка відіграє вирішальну роль в імунному захисті (див. [нідрозділ Патолофізіологія](#)). Різні генетичні варіанти в гені CFH можуть призвести до дисрегуляції системи комплементу, що потенційно може призвести до розвитку або прогресування ВМД. Однак деякі алелі CFH були пов'язані з потенційними захисними ефектами ВМД. Алелі генів HTRA1 і ARMS2, тісно пов'язані на хромосомі 10, значною мірою пов'язані з підвищеним ризиком захворюваності на ГА та більш швидким розширенням ГА. Патолофізіологічна роль цих та інших основних локусів, пов'язаних із розвитком сухого та вологого ВМД, показана на малюнку 1-2.

Куріння сигарет є ще одним фактором ризику, який тісно пов'язаний із розвитком ВМД, включаючи ГА. Це є ключовим фактором, що сприяє розвитку принаймні 27% випадків ВМД. Одне дослідження показало, що викурювання до 25 сигарет на день може призвести до 100% збільшення ризику розвитку ВМД. Здається, цей ризик не зменшується суттєво після відмови від куріння. У дослідженні вікових захворювань очей 1 і 2 (AREDS і AREDS2), одному з найбільших досліджень, що вивчають природну історію та фактори ризику ВМД, спостерігався значний зв'язок між статусом куріння та швидшим розширенням ГА. Було виявлено, що серед курців ГА прогресує чисельно швидше (0,33 мм/рік) порівняно з некурцями (0,27 мм/рік).

Було також показано, що певні [моделі харчування та способу життя](#) впливають на ймовірність розвитку ВМД. Наприклад, нерегулярні фізичні вправи, вищий ІМТ і ожиріння пов'язані з прогресуванням від ранніх до пізніх стадій ВМД. Навпаки, добре збалансована дієта може значно принести користь здоров'ю очей і відіграти вирішальну роль у зниженні ризику ВМД. Відомо, що довголанцюгові полінасичені жирні кислоти, вітаміни С, D і E, цинк і каротиноїди сприяють здоров'ю макули. Дослідження AREDS досліджували їхній вплив на прогресування ВМД і виявили, що ризик розвитку прогресуючої ВМД був знижений, якщо ці харчові фактори приймалися як щоденні добавки (для отримання додаткової інформації див. [Варіанти лікування та терапію](#)). Ці дослідження показали, що дотримання дієти, схожої на середземноморську, було тісно пов'язане зі зниженим ризиком прогресування ГА та уповільненням росту ураження ГА. Більше споживання риби асоціювалося з найсильнішим захистом від ГА. Крім того, спостерігався захисний ефект при споживанні цільного зерна та цільних фруктів, а також при обмеженому споживанні алкоголю.

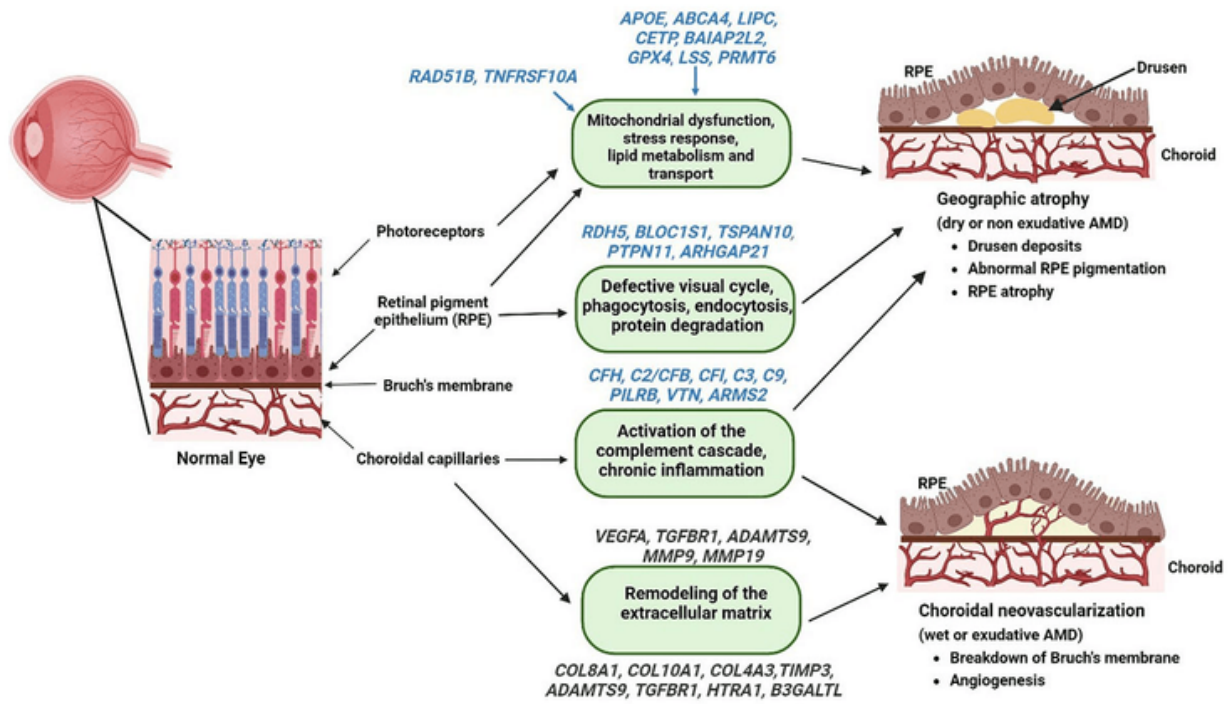


Рисунок 1-2: Гени, пов'язані з ВМД: Джерело: Адаптовано з: Rajanala K, et al. *Front Ophthalmol (Lausanne)*. 2023;3:1327883.

# Огляд патофізіології

[Девід Ейхенбаум, доктор медичних наук, ФASRS](#)

## Взаємодія між стресорами

Географічна атрофія (ГА) є результатом взаємодії внутрішніх (метаболічних і окисних) і зовнішніх стресорів. Існує три відомі етіології ГА: атрофія, пов'язана з друзами, відкладення заломлення або пігментні зміни без великих друз. Друзи - це позаклітинні ліпідні відкладення, які утворюються в комплексі [пігментного епітелію сітківки](#) (ПЕС)/мембрани Бруха. ПЕС секретує ліпопротеїни, такі як аполіпопротеїн В, які утримуються під ПЕС і зрештою виводяться через ендотелій хоріокапілярів. У дорослому віці ці ліпопротеїнові частинки можуть накопичуватися, зрештою викликаючи утворення друз. Наявність друз є найпоширенішим ураженням, пов'язаним із розвитком ГА. В одному дослідженні 8 з 11 очей мали великі друзові відкладення перед розвитком атрофії. Накопичення друз призводить до порушення регуляції та надмірної активації багатьох імунних шляхів, включаючи каскад комплементу, викликаючи хронічне запалення в оці.

Окрім друз, окислювальний стрес, викликаний декількома факторами, такими як гідрохінон із сигаретного диму, викид фоторецепторів, надмірне освітлення та старіння, може призвести до пошкодження мітохондріальної ДНК (мтДНК), окислення мітохондріальних білків і ліпідів і структурного пошкодження мітохондрій. Мітохондріальний окислювальний стрес збільшує гліколітичний метаболізм у ПЕС, що призводить до зниження регуляції ферментів, важливих для підтримки морфології мітохондрій. Пошкоджена мітохондрія вивільняє мтДНК у цитоплазму, спричиняючи імунну відповідь під дією інфламмасоми NLRP3 (комплекс, що складається з датчика клітинного стресу NLRP3, адаптера ASC та ефектора каспази 1). Активація інфламмасоми NLRP3 викликає вивільнення цитокінів, викликаючи запалення в ПЕС. Хронічне запалення внаслідок тривалої активації запалення NLRP3 може пошкодити фоторецептори та інші клітини сітківки.

- Система комплементу — це система з понад 30 білків, відповідальних за реакцію організму на мікробні інфекції та сигнали стресу. Його надмірна активація призводить до надмірного фагоцитозу, запалення та лізису клітин (**рис. 1-3**). Активація комплементу може бути індукована класичним шляхом, активованими комплексами антиген-антитіло; лектиновий шлях, активований полісахаридами на мікроорганізмах; або альтернативний шлях, активований клітинною поверхнею чужорідних патогенів. Усі три шляхи конвергують при активації білка C3, який

відіграє центральну роль у прогресуванні ГА. Він індукує активацію запалення, залучення макрофагів і мікроглії до субретинального простору, аберрантний оборот лізосом і активацію внутрішньоклітинних механізмів С3 в ПЕС, таких як шлях mTOR. У класичному шляху компоненти друз, які накопичуються в комплексі ПЕС/мембрани Бруха, викликають імунну відповідь, яка зрештою призводить до утворення конвертаз С3 і С5. Вони діють на білки комплементу С3 і С5, активуючи каскад реакцій, що призводить до утворення комплексу мембранної атаки. Активність комплементу виявляється як в ураженнях ГА, так і в областях, розташованих безпосередньо за межами ураження. Компоненти комплементу С3 і С5, а також інші білки каскаду, розташовані нижче, можуть бути виявлені в субретинальному просторі та частинках друз у пацієнтів із ВМД.

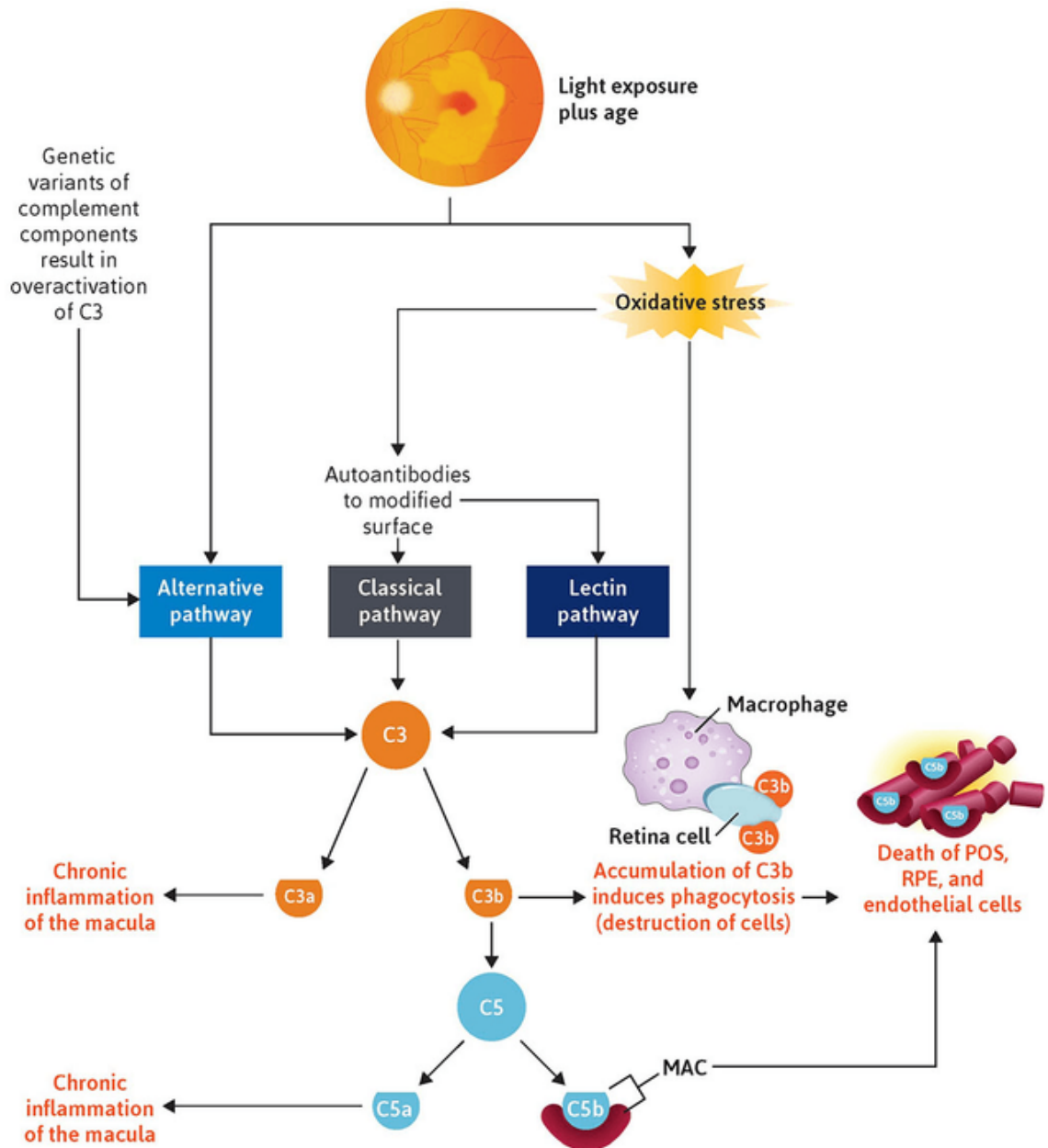


Рисунок 1-3: Система комплементу в патології ГА. Джерело: Адаптовано з: Bakri SJ, et al. *J Manag Care Spec Pharm* . 2023; 29 (5-а додаток): S2-S11.

# Природнича історія та розвиток

[Девід Ейхенбаум, доктор медичних наук, ФASRS](#)

## Зміна розміру та розташування ураження

Як зазначалося раніше, найбільш чіткою характеристикою географічної атрофії (ГА) є атрофічні ураження сітківки. Щоб оцінити швидкість [прогресування ГА](#), площа, яку займають ураження, вимірюється та підсумовується (у випадку мультифокальної ГА), визначаючи загальну площу ураження. Зміна загальної площі ураження з часом, зазвичай виражена в  $\text{мм}^2/\text{рік}$ , є найбільш часто використовуваним показником прогресування ГА. Зведені дані 21 дослідження показали, що загальна швидкість прогресування ГА коливається від  $0,53 \text{ мм}^2/\text{рік}$  до  $2,6 \text{ мм}^2/\text{рік}$  із середньою швидкістю приблизно  $1,78 \text{ мм}^2/\text{рік}$ . Швидкість і характер прогресування ГА залежать від багатьох факторів і можуть значно відрізнятись від пацієнта до пацієнта. Базовий розмір ураження позитивно корелює зі швидкістю прогресування ГА. В одному обсерваційному дослідженні ураження розміром менше  $1,3 \text{ мм}^2$ , від  $1,3 \text{ мм}^2$  до  $8,3 \text{ мм}^2$  і принаймні  $8,3 \text{ мм}^2$  мали швидкість прогресування  $0,8 \text{ мм}^2/\text{рік}$ ,  $2,1 \text{ мм}^2/\text{рік}$  і  $3 \text{ мм}^2/\text{рік}$  відповідно. На додаток до розміру ураження, специфічні моделі аутофлуоресценції очного дна (АФОД) також пов'язані з прогресуванням ГА. Дослідження «Аутофлуоресценція очного дна у віковій макулярній дегенерації» класифікувало моделі АФОД на чотири основні категорії: відсутність, вогнищеві, смугасті, плямисті або дифузні (з дифузним малюнком, який далі поділяється на сітчастий, розгалужений, дрібнозернистий і крапельний). Дослідження виявило, що очі з дифузним або смугастим малюнком АФОД мали вищі темпи прогресування, із середніми темпами зростання ураження  $1,81 \text{ мм}^2/\text{рік}$  і  $1,77 \text{ мм}^2/\text{рік}$  відповідно, порівняно з  $0,38 \text{ мм}^2/\text{рік}$  для очей без малюнка та  $0,81 \text{ мм}^2/\text{рік}$  для очей з фокальним малюнком. Приклади шаблонів АФОД та їхнього розвитку показано на [малюнку 1-4](#). Крім того, інше дослідження виявило, що очі з фокальним малюнком АФОД або без нього мали менші вихідні ураження порівняно з очима зі смугастим або дифузним малюнком, що свідчить про те, що шаблони АФОД можуть відображати тяжкість захворювання та еволюцію з часом.

Як правило, ураження ГА спочатку з'являються в перифовеальній зоні. Коли вони ростуть, вони можуть включати фовеа, впливаючи на центральний зір і потенційно [призводячи до сліпоти](#). Однак фовеальні ураження зазвичай прогресують повільніше, ніж екстрафовеальні. Прогресування ГА від першої появи до ураження ямки відбувається в середньому протягом 2,5 років. Вважається, що понад 40% випадків ГА призводять до сліпоти. Зважаючи на

це, очевидно, що ГА має значний негативний вплив на якість життя пацієнтів. У міру прогресування захворювання гострота зору знижується, що погіршує здатність виконувати повсякденні завдання. Розширення ураження ГА призводить до погіршення розпізнавання обличчя, уповільнення швидкості читання та неможливості керувати автомобілем, посилюючи залежність пацієнта від підтримки інших людей. Це може викликати розчарування, погіршити психічне благополуччя та збільшити ризик депресії. Крім того, ГА спричиняє незначний фінансовий тягар для пацієнтів, включаючи як прямі офтальмологічні (наприклад, відвідування офтальмологічної клініки, відвідування спеціаліста, тести/процедури та лікування), так і непрямі витрати (наприклад, відвідування лікаря загальної практики або лікарні через падіння та інші випадки, витрати, пов'язані з тривогою або депресією).

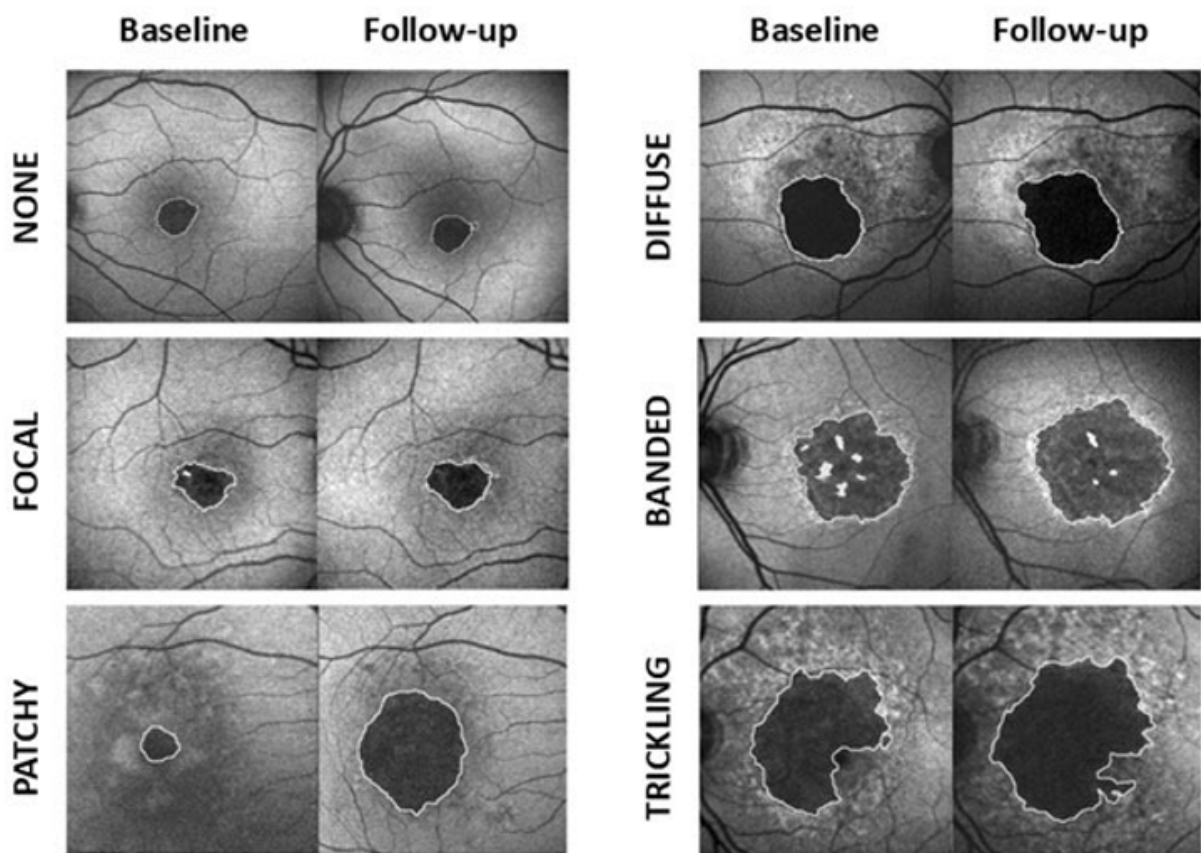


Рисунок 1-4: Приклад моделей АФОД та прогресування в ГА: Час спостереження становив 12 місяців (НЕМАЄ, ДИФУЗНО), 15 місяців (ВОГНІЩЕВО), 18 місяців (СМУЖКОВОГО, КОРОДІВАННЯ), 25,2 місяців (НЕЧИСЛО). Змінено з: Holz FG, et al. *Am J Ophthalmol* . 2007;143(3):463-472.

# Поточні дослідження та прогноз на майбутнє

[Девід Ейхенбаум, доктор медичних наук, ФASRS](#)

## Ліки та нові методи лікування

Географічну атрофію (ГА) наразі не можна вилікувати. Однак такі терапевтичні підходи, як інгібування системи комплементу, генна терапія та клітинна терапія, мають потенціал для уповільнення прогресування захворювання та покращення результатів лікування пацієнтів. В даний час лише два препарати схвалені для лікування ГА – [пегцетакоплан](#) і [авацинкаптад пегол](#). Обидва націлені на систему комплементу, причому пегцетакоплан інгібує активацію C3, а авацинкаптад пегол інгібує активацію C5 (додаткову інформацію, включаючи дані, які підтверджують їх використання в ГА, див. у розділі [Варіанти лікування та терапія](#)).

Досліджується кілька нових терапій для лікування ГА, включаючи додаткові інгібітори комплементу, генну терапію та клітинну терапію; лише деякі з них будуть згадані тут – для отримання додаткової інформації див. [Варіанти лікування та терапію](#). Данікопан (ALXN2040, AstraZeneca) є інгібітором фактора D комплементу, який зараз досліджується як монотерапія ГА у фазі 2 дослідження. Генна терапія може дозволити заміну гена або тривалу експресію терапевтичних білків для лікування ГА. Одна з таких генних терапій, OSU410 (Ocuigen), була розроблена для лікування сухої вікової дегенерації жовтої плями. Ефективність і безпека OSU410 досліджується у фазі 1/2 дослідження. Клітинна терапія є ще одним багатообіцяючим підходом до лікування ГА, спрямованим на заміну клітин дегенерованого пігментного епітелію сітківки (ПЕС) або введення клітин, які вивільняють фактори, що підтримують виживання та функцію фоторецепторів. Кілька поточних досліджень фази 1/2 вивчають потенціал цих методів лікування. Одне дослідження зосереджено на композитному субретинальному імплантаті, відомому як California Project to Cure Blindness – Retinal Pigment Epithelium 1. Інше дослідження вивчає OpRegen (Lineage Cell Therapeutics), клітинний продукт, що складається з клітин ПЕС, отриманих із стовбурових клітин ембріона людини, який може підтримувати решту клітин сітківки в атрофічній зоні, протидіючи втраті та дисфункції клітин ПЕС. Іншим прикладом є клітини ПЕСC-ПЕС-4W, які отримані з алогенних стовбурових клітин ПЕС, виділених з людських трупних очей, і які зараз досліджуються у фазі 2 дослідження.

Окрім терапевтичних можливостей, прогрес у біомаркерах візуалізації та геномних технологіях дозволяє раннє виявлення та кращий прогноз для ГА.

Ідентифікація генів, пов'язаних із розвитком ГА, таких як *CFH*, *HTRA1* або *ARMS2*, може допомогти ідентифікувати пацієнтів із підвищеним ризиком або тих, хто може краще реагувати на певні види лікування. Удосконалені інструменти візуалізації, такі як автофлуоресценція очного дна та оптична когерентна томографія, забезпечують чіткіші та детальніші зображення ока, допомагаючи медичним працівникам відстежувати прогресування ГА з часом. Крім того, штучний інтелект використовується для аналізу цих зображень, прогнозування розвитку хвороби та навіть визначення того, які методи лікування можуть бути найкращими для кожної людини. Очікується, що поєднання всіх цих інструментів покращить ранню діагностику та моніторинг, уможливить персоналізовані підходи та подальше покращення клінічних перспектив для пацієнтів з ГА.

## Ознаки та симптоми

[Девід Ейхенбаум, доктор медичних наук, ФASRS](#)

### Ураження та труднощі пацієнта

Географічна атрофія (ГА) — це пізня стадія вікової дегенерації жовтої плями (ВМД), пов'язана з важким і необоротним, але поступовим порушенням зору. На ранніх стадіях ГА зазвичай вражає зовнішню частину сітківки, залучаючи макулу, але зберігаючи фовеальну область (**рис. 2-1**). Утворення екстрафовеальних уражень є характерною ознакою ГА. Утворення представлені у вигляді чітко обмежених атрофічних ділянок, які виникають через втрату фоторецепторів, пігментного епітелію сітківки (ПЕС) і хоріокапілярів.

Ранні симптоми ГА включають труднощі з читанням або тонкою ручною роботою (наприклад, друкування, шиття) в умовах слабкого освітлення, труднощі з адаптацією до темряви, розмитість зору поблизу та контрастної чутливості. Пацієнти часто відчують труднощі з читанням навіть при належному освітленні, оскільки невеликі скотоми (сліпі плями) починають розвиватися в полі зору. Згодом ці скотоми розширюються, утворюючи більші зони втрати зору, які можуть заважати повсякденній діяльності, наприклад розпізнаванню облич, [водінню](#) або виконанню дрібних завдань.

У міру прогресування ГА ураження розширюються, захоплюючи фовеа (**рис. 2-1**), центральну частину макули, що характеризується щільним розташуванням фоторецепторів. Поява фовеальних уражень призводить до серйозного порушення центрального зору та швидкого зниження гостроти зору, що часто призводить до сліпоти. Важливо відзначити, що навіть при погіршенні центрального зору периферичний зір може залишатися незмінним, що часто призводить до затримки оцінки та діагностики захворювання.

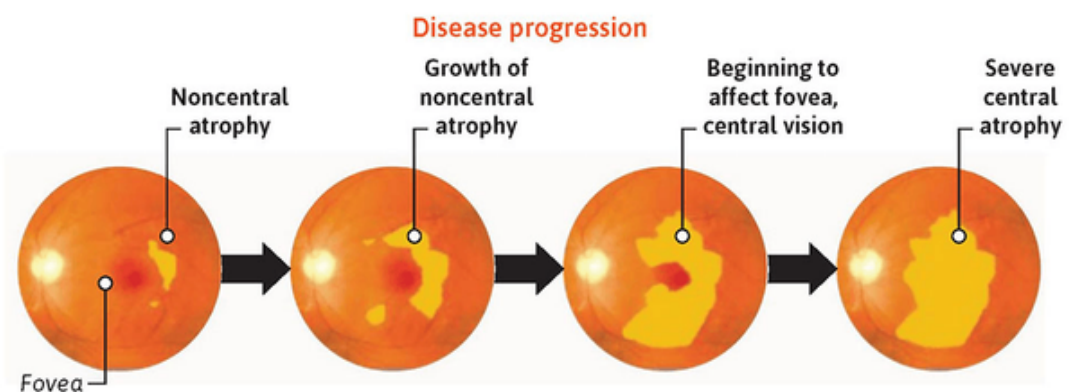


Рисунок 2-1 Прогресування екстрафовеальних уражень до фовеальних:

Джерело: Адаптовано з: Bakri SJ, et al. *J Manag Care Spec Pharm* . 2023; 29 (5-а додаток): S2-S11.

# Клінічний огляд та візуалізаційні дослідження

[Девід Ейхенбаум, доктор медичних наук, ФASRS](#)

## Офтальмологічні та візуалізаційні методи

Обстеження та діагностика географічної атрофії (ГА) здійснюється шляхом поєднання [офтальмологічних методів і методів візуалізації](#). Першим кроком у діагностиці вікової дегенерації жовтої плями (ВМД), включаючи ГА, є біомікроскопічне дослідження на щілинній лампі. Це забезпечує стереоскопічне зображення очного дна (задня частина внутрішньої сторони ока), яке показує дрібні деталі структурних змін макули. Суха ВМД характеризується наявністю жовтих відкладень, які називаються м'якими друзами, ретикулярними псевдодрузами та/або гіпо- або гіперпігментованими ділянками. Географічна атрофія проявляється у вигляді чітко окресленої округлої або овальної ділянки гіпопігментації, що вказує на атрофію пігментного епітелію сітківки (ПЕС) і хоріокапілярів. Кілька методів візуалізації використовуються при оцінці пацієнтів з ГА, включаючи кольорову фотографію очного дна (КФОД), оптичну когерентну томографію (ОКТ), аутофлуоресценцію очного дна (АФОД), флюоресцентну ангіографію (ФА) і мікропериметрію.

## Кольорова фотографія очного дна

Кольорова фотографія очного дна – це техніка, яка використовується для отримання зображень сітківки з високою роздільною здатністю, що показує вертикальне збільшене зображення очного дна. Він може виявити друзи, ліпіди, кристалічні відкладення та зміни пігментації, які пов'язані з ранніми стадіями ВМД, а також крововиливи, рідину, ексудати, атрофію та фіброз, які часто спостерігаються на більш запущених стадіях ВМД. Цей метод можна використовувати для виявлення уражень ГА; однак використання КФОД для моніторингу захворювання обмежене через труднощі у визначенні меж уражень, особливо якщо вони невеликі або мультифокальні.

Відносно пізнішою технікою КФОД є багатоколірна фотографія очного дна (БКФОД), яка використовує три різні довжини хвилі світла одночасно для створення зображення «хибного кольору». Використання різних довжин хвиль дозволяє візуалізувати кілька шарів сітківки, оскільки різні структури сітківки мають відмінні відбиваючі властивості. Синій коефіцієнт відбиття (коротка довжина хвилі: 488 нм) підкреслює внутрішню сітківку та вітреоретинальний інтерфейс; зелений колір (проміжна довжина хвилі: 518 нм) висвітлює глибокі структури сітківки; і ближній інфрачервоний діапазон відбиття (довга хвиля: 820 нм) візуалізує судинну оболонку та зовнішню сітківку. Порівняно з КФОД,

БКФОД пропонує більш контрастні зображення, які можуть бути корисними для виявлення та визначення меж уражень ГА ( **рис. 2-2** ).

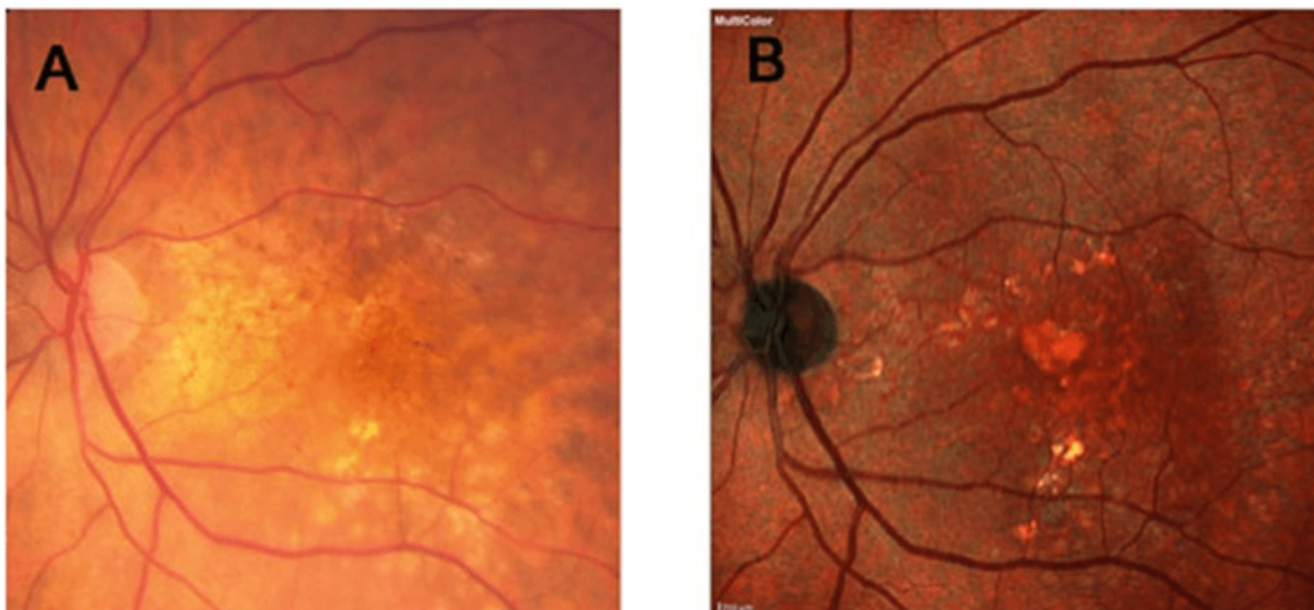


Рисунок 2-2: Кольорова та багатоколірна фотографія очного дна для візуалізації уражень ГА: ураження ГА візуалізуються за допомогою кольорової фотографії очного дна (А) та багатоколірної фотографії очного дна (В). Змінено з: Nassisi M, et al. In: Chew EY, Swaroop A (eds). *Вікова макулярна дегенерація: від клініки до генів і назад до лікування пацієнтів* . Springer International Publishing; 2019:1-32.

### **Оптична когерентна томографія**

[Оптична когерентна томографія](#) є неінвазивним і швидким методом візуалізації з високою роздільною здатністю. Це досить проста у використанні методика, яка легко доступна для більшості оптометристів і офтальмологів. За даними групи з 11 американських експертів-офтальмологів (ЕСР; включаючи оптометристів, офтальмологів загального профілю та спеціалістів із сітківки), ОКТ є кращим методом візуалізації для оцінки ГА; інша американська група з 15 експертів ЕСР вважає це рівним АФОД для цієї мети.

Оптична когерентна томографія використовує інфрачервоне світло для отримання зображень поперечного перерізу сітківки, що забезпечує детальну характеристику шарів сітківки ( **рис. 2-3** ).

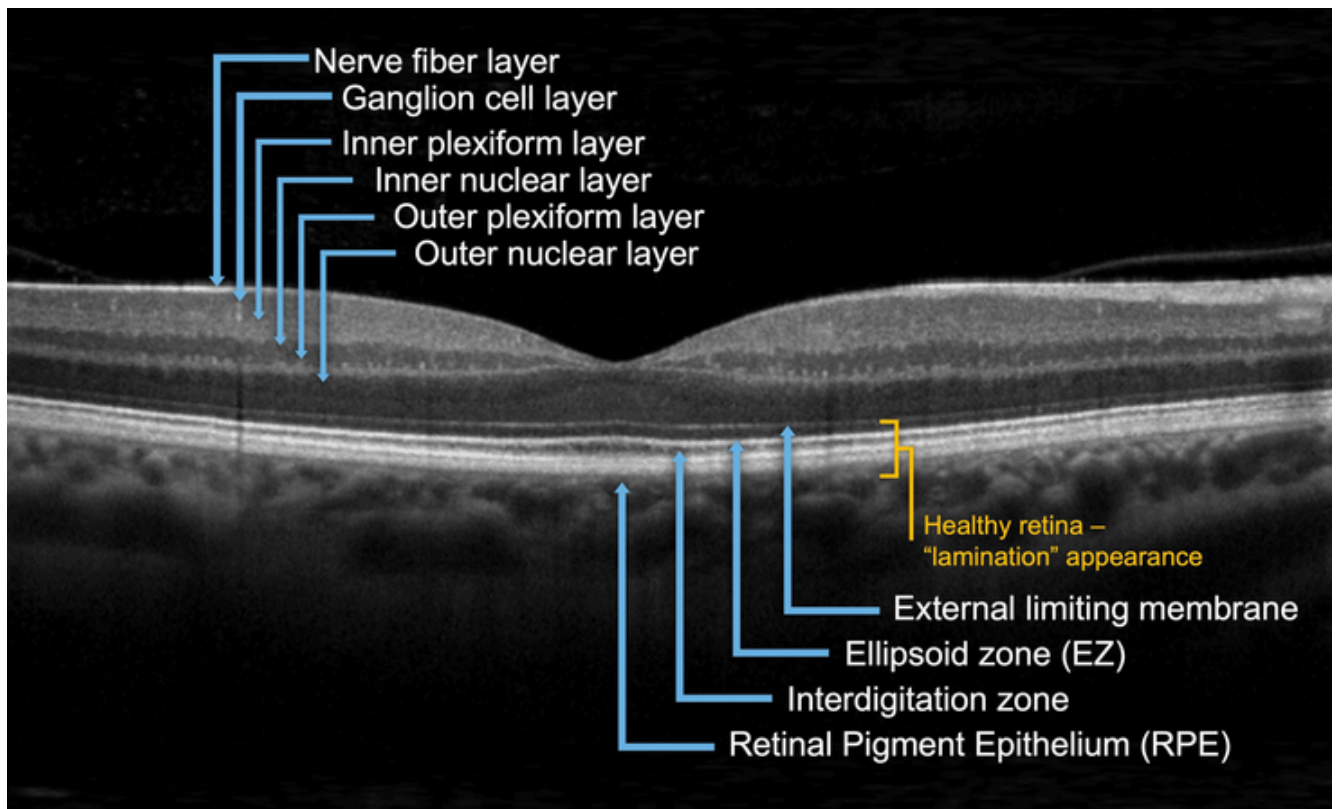


Рисунок 2-3: Зовнішній вигляд шарів сітківки на ОКТ: Адаптовано з: Regillo CD, et al. *Клін офтальмол* . 2024; 18: 325-335.

Ці зображення можна використовувати для характеристики шарів сітківки як гіпо- або гіпервідбиваючих. Крім того, ОКТ-сканування може візуалізувати друзові відкладення, хоріоїдальну неоваскуляризацію, відшарування ПЕС та субретинальної рідини. Сканування також може виявити ретикулярну псевдодрузу (РПД), яка пов'язана з прогресуванням атрофії до фовеальної області. На ОСТ друзи виглядають як хвилясті, куполоподібні, трикутні або пилкоподібні розриви різного розміру та інтенсивності відбиття, розташовані під ПЕС (**рис. 2-4**), тоді як РПД виглядає як гіпервідбиваючий матеріал, розташований над шаром ПЕС. Наявність гіпервідбиваючих точок та/або РПД, а також об'єм друз вважаються сильними предикторами прогресування ВМД та розвитку ГА.

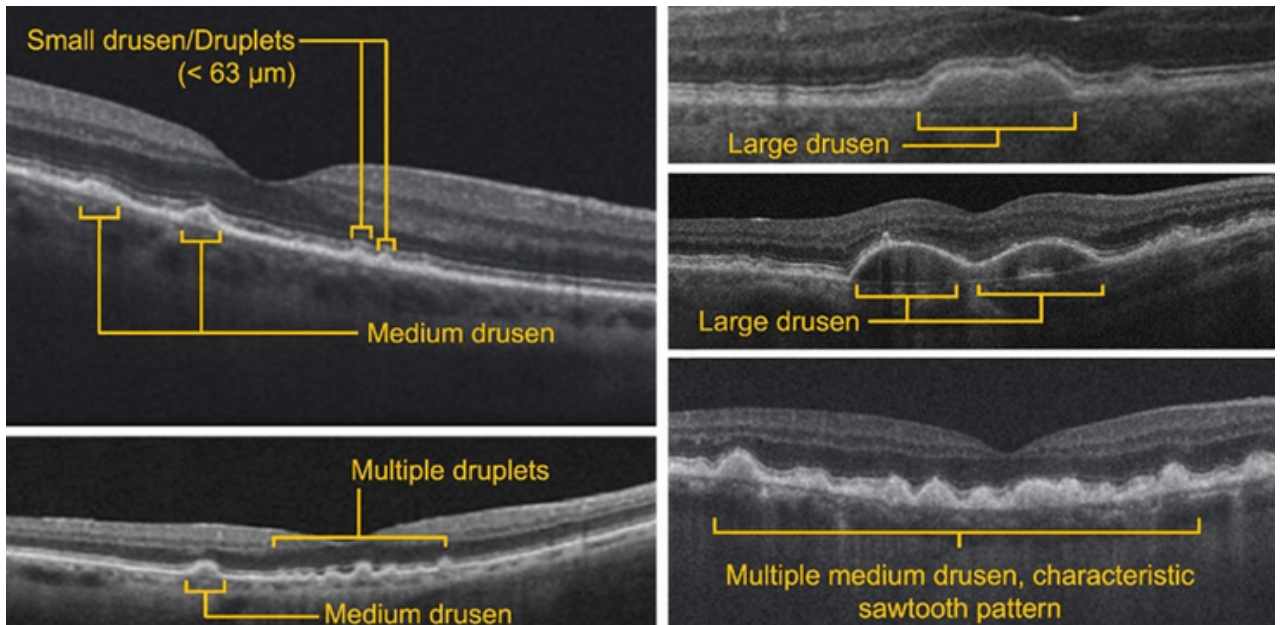


Рисунок 2-4: Зовнішній вигляд Drusen на OCT: Адаптовано з: Regillo CD, et al. *Клін офтальмол* . 2024; 18: 325-335.

Географічну атрофію класифікують за чотирма категоріями на основі результатів ОКТ та уражених анатомічних шарів: неповна РПЕ та зовнішня атрофія сітківки (iRORA), повна РПЕ та зовнішня атрофія сітківки (cRORA), неповна атрофія сітківки та повна атрофія сітківки. На ОКТ iRORA та cRORA відображаються як області гіперпередачі хоріоїдального сигналу ( **рис. 2-5** ). Ці області відповідають областям, де шар ПЕС порушений або стоншений, разом із друзами та дегенерованими фоторецепторами. Щоб ураження було класифіковано як cRORA, область гіпертрансмисії та пошкоджений ПЕС мають мати діаметр щонайменше 250 мкм.

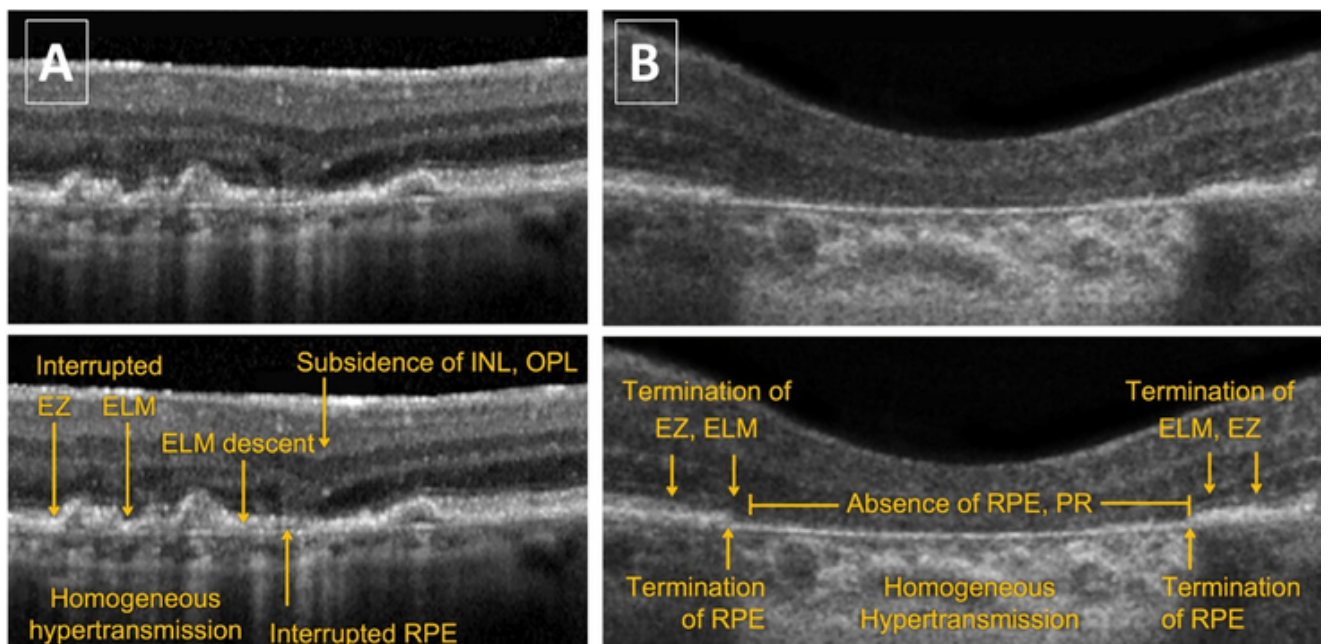


Рисунок 2-5 Вигляд iRORA та cRORA на ОКТ: неповний пігментний епітелій сітківки та зовнішня атрофія сітківки (iRORA) ( **A** ), а також повна атрофія пігментного епітелію сітківки та зовнішньої атрофії сітківки (cRORA) ( **B** ).

ELM – зовнішня обмежувальна мембрана; EZ – зона еліпсоїда; RPE – пігментний епітелій сітківки; PR – фоторецептори. Змінено з: Regillo CD, et al. *Клін офтальмол*. 2024; 18: 325-335.

## Аутофлюоресценція очного дна

Автофлюоресценція очного дна виявляє флюорофори, природні молекули в оці, які поглинають і випромінюють світло певної довжини хвилі. Існує два типи АФОД залежно від довжин хвиль, які використовуються для виявлення: короткохвильовий АФОД (SW-АФОД) і АФОД ближнього інфрачервоного діапазону (NIR-АФОД). У першому методі використовується збудження синім світлом (діапазон 500-750 нм), що дозволяє виявити ліпофусцин у РРЕ, тоді як у другому використовується світло з довжиною хвилі 830 нм, що дозволяє виявити меланін у РРЕ та хоріоїдальних шарах. Інтенсивність сигналу в SW-АФОД залежить від кількості присутнього ліпофусцину та може бути охарактеризована як гіпо-, ізо- або гіперавтофлюоресцентна. Гіпоавтофлюоресцентні знахідки вказують на атрофію ПЕС. У більшості очей ці гіпоавтофлюоресцентні ділянки оточені гіпераутофлюоресценцією. Дослідження «Аутофлюоресценція очного дна у віковій макулярній дегенерації» класифікувало картини гіпераутофлюоресценції (АФОД) як відсутність, вогнищеві, смугові, плямисті або дифузні (**рис. 2-6**) і проаналізувало їх кореляцію з частотою прогресування ГА. Найнижчі показники спостерігалися в очах без малюнків або з вогнищевими візерунками (медіана, 0,38 мм<sup>2</sup>/рік і 0,81 мм<sup>2</sup>/рік, відповідно), тоді як найвищі показники спостерігалися в очах зі смугастими або дифузними малюнками (медіана, 1,81 мм<sup>2</sup>/рік і 1,77 мм<sup>2</sup>/рік, відповідно). Найшвидший темп прогресування (медіана 3,02 мм<sup>2</sup>/рік) спостерігався у людей із стікаючою формою АФОД, специфічним підтипом дифузної форми. Подібним чином у дослідженні «Характеристика прогресування географічної атрофії у пацієнтів з віковою дегенерацією макули» повідомлено про кореляцію між моделями АФОД та прогресуванням ГА. Крім того, у цьому дослідженні очі без візерунків або з вогнищевими візерунками були пов'язані з меншими початковими ураженнями ГА порівняно з очима зі смугастими або дифузними візерунками.

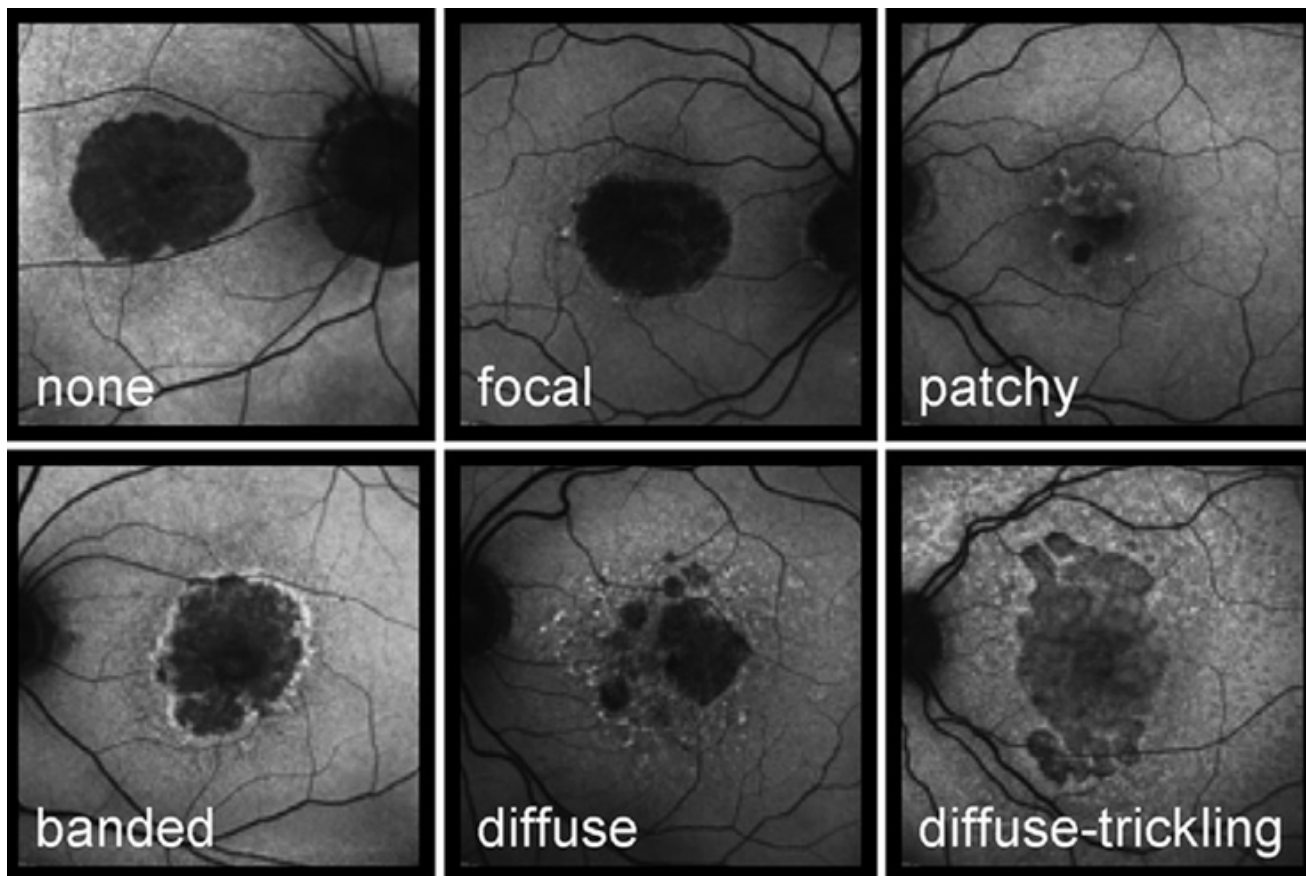


Рисунок 2-6: Шаблони АФОД у ГА: Модифіковано з: Fleckenstein M, et al. *Офтальмологія*. 2018; 125 (3): 369-390.

### **Флюоресцентна ангіографія та мікропериметрія**

Флюоресцентна ангіографія передбачає внутрішньовенне введення флюоресцеїну, органічної молекули, яка флюоресціює під впливом короткохвильового світла (465-490 нм). Цей метод візуалізації може охарактеризувати різні аномалії сітківки, включаючи друзи, судинні зміни та аномальний ріст судин. У контексті ГА ФА найчастіше використовується для виключення наявності макулярної неоваскуляризації (MNV). Найбільші недоліки ФА включають його інвазивність і ризик серйозних алергічних реакцій на введений барвник.

Мікропериметрія — це метод, який поєднує периметрію та візуалізацію для вимірювання чутливості сітківки. Він використовує різну інтенсивність світла для стимуляції різних ділянок макули, формуючи «карту» чутливості. У поєднанні з іншими методами візуалізації, такими як АФОД та ОСТ, це може допомогти встановити кореляцію між структурними змінами в оці та функціональною втратою зору.

Оцінка середньої чутливості сітківки, точкової або регіональної чутливості, перілезійної чутливості та стабільності фіксації у пацієнтів з ГА може дати розуміння та допомогти охарактеризувати тяжкість захворювання. Наприклад,

зниження чутливості сітківки асоціюється з прогресуванням ГА та збільшенням ураження. Було показано, що зміни функції сітківки, які спостерігаються за допомогою мікропериметрії, виходять за межі уражень ГА, що вказує на те, що цей метод можна використовувати для прогнозування прогресування захворювання та погіршення зору.

Точна оцінка зображень є важливою для правильної діагностики захворювання, моніторингу та планування лікування. У клінічних випробуваннях це може впливати на відбір пацієнтів, тривалість дослідження, витрати та загальні результати. Мультимодальний підхід вважається золотим стандартом для оцінки зображень ВМД. Самих по собі більшості методів візуалізації недостатньо для належної характеристики ГА. Кольорова фотографія очного дна має обмежену корисність у виявленні РПД і вимірюванні ГА, що ускладнює спостереження за прогресуванням захворювання. Однак поєднання КФОД з АФОД або ОКТ може подолати цю проблему, оскільки комбінація цих модальностей може візуалізувати РПД і дати більш чітку картину меж уражень. Аутофлуоресценція очного дна має обмеження у візуалізації уражень, які розташовані близько одне до одного та/або включають ямку через інтерференцію макулярного пігменту, а також у розрізненні ГА та MNV, коли вони обидва присутні в одному оці. Поєднання АФОД і ФА може допомогти диференціювати атрофію, фіброз, крововиливи та тверді екsudати, полегшуючи ідентифікацію ГА. Поєднання [різних методів візуалізації](#) дозволяє оптимально охарактеризувати ГА, а також диференціювати його від подібних захворювань.

# Диференціальна діагностика та діагностичні критерії

[Девід Ейхенбаум, доктор медичних наук, ФASRS](#)

## Захворювання, що нагадують географічну атрофію

Щоб поставити точний діагноз і почати правильне лікування, географічну атрофію (ГА) необхідно віддиференціювати від схожих захворювань. Наявність чітко визначених уражень є найбільш виразною характеристикою ГА. Однак жодне з уражень не є специфічним для ГА. Такі захворювання, як [неоваскулярна вікова дегенерація жовтої плями](#) (нВМД), міопічна макулопатія та різні типи дистрофій сітківки, можуть бути схожими на ГА.

Як обговорювалося у [Вступі та Огляді](#), нВМД є ексудативною формою пізньої ВМД, яку також називають «вологою ВМД». Це викликано утворенням нових кровоносних судин у хоріокапілярах, які проростають у субретинальний та/або субретинальний простір пігментного епітелію (ПЕС). Незрілі новоутворені судини пропускають кров та інші рідини в макулу, викликаючи серйозне та/або геморагічне відшарування ПЕС або нейросенсорної сітківки. Основна відмінність між нВМД і ГА полягає в тому, що при ГА немає неоваскуляризації та витоку. Ці відмінності можна візуалізувати за допомогою оптичної когерентної томографії (ОКТ) і аутофлуоресценції очного дна (АФОД), що робить правильну оцінку зображень важливим кроком у диференціальній діагностиці. Неоваскулярна ВМД і ГА також можуть співіснувати в одному оці.

Міопічна макулопатія – це захворювання, яке може призвести до хоріоретинальної та макулярної атрофії. На відміну від ГА, він вражає людей будь-якого віку, а в деяких випадках швидкість прогресування може навіть сповільнитися або зупинитися у дорослому віці. Основною характеристикою, що відрізняє міопічну макулопатію від ГА, є наявність лакових тріщин, жовтих ліній, що утворюють розгалуження, які представляють розрив РПЕ, мембрани Бруха та хоріокапілярів. Пацієнти з міопічною макулопатією також часто мають косу вставку зорових нервів і задні стафіломи.

[Хвороба Штаргардта](#) є поширеною формою спадкової макулярної дистрофії, спричиненою мутаціями в гені *ABCA4*. У порівнянні з ГА, який найчастіше розвивається у пацієнтів старше 65 років, хвороба Штаргардта зазвичай починається в дитинстві або підлітковому віці. Ці дві хвороби можна відрізнити за допомогою візуалізації АФОД, де хвороба Штаргардта демонструє гіпераутофлуоресцентні плями на ранніх стадіях і гіпоаутофлуоресценцію, коли

хвороба прогресує, а клітини ПЕС зазнають атрофії, тоді як ГА демонструє гіпоаутофлуоресцентні ураження, що поступово розширюються.

## Системи класифікації

На додаток до диференціальної діагностики, де основна увага приділяється виключенню інших захворювань, стандартизація діагностики ГА шляхом використання чітко визначених систем класифікації забезпечує узгодженість оцінки та покращує прийняття клінічних рішень. Ініціатива Бекмана для класифікації макулярних досліджень визначила ранню ВМД як середні друзи (між 63 мкм і 125 мкм) і відсутність супутніх пігментних аномалій, проміжну ВМД як великі друзи (>125 мкм) та/або будь-які пігментні аномалії та пізню ВМД як ураження, пов'язані з нВМД або ГА (**Таблиця 2-1**).

Table 2.1. The Beckam Initiative for Macular Research Classification of AMD	
Classification of AMD	Definition: lesions assessed within two disc diameters of fovea
No apparent aging changes	(i) No drusen AND (ii) No AMD pigmentary abnormalities <sup>a</sup>
Normal aging changes	(i) Only small drusen <sup>b</sup> AND (ii) No AMD pigmentary abnormalities <sup>a</sup>
Early AMD	(i) Medium drusen <sup>b</sup> AND (ii) No AMD pigmentary abnormalities <sup>a</sup>
Intermediate AMD	(i) Large drusen AND/OR (ii) Any AMD pigmentary abnormalities <sup>a</sup>
Late AMD	(i) Neovascular AMD AND/OR (ii) Any geographic atrophy

<sup>a</sup> AMD pigmentary abnormalities: any definite hyper- or hypopigmentary abnormalities associated with medium or large drusen but not associated with known disease entities

<sup>b</sup> Small drusen are <63 μm; medium drusen ≥63 and <125 μm; large drusen ≥125 μm

Adapted from: Keenan TD, et al. In: Chew EY, et al (eds). In: *Age-related Macular Degeneration: From Clinic to Genes and Back to Patient Management*. Springer International Publishing; 2019:1-32.

Класифікація ВМД

Визначення: ураження оцінюються в

Відсутність видимих змін старіння

(i) Без друз

	та
	(ii) відсутність пігментних аномалій
Нормальні зміни старіння	(i) Лише маленькі друзи <sup>b</sup>
	та
	(ii) відсутність пігментних аномалій
Рання ВМЛ	(i) Середні друзи <sup>b</sup>
	та
	(ii) відсутність пігментних аномалій
Середній рівень ВМЛ	(i) Великі друзи
	Та/або
	(ii) Біль-які пігментні аномалії
Пізня ВМЛ	(i) Неоваскулярна ВМЛ
	Та/або
	(ii) Біль-яка географічна атрофія

<sup>a</sup> Пігментні аномалії при віковій дегенерації жовтої плями (ВМД): будь-які виразні гіпер- або гіпопігментні аномалії, пов'язані із середніми або великими друзами, але не пов'язані з відомими захворюваннями.

<sup>b</sup> Малі друзи мають розмір <63 мкм; середні друзи >63 та <125 мкм; великі друзи >125 мкм.

Адаптовано з: Keenan TDL та ін. У: Chew EY та ін. (ред.). У: Вікова макулярна дегенерація: від клініки до генів і назад до ведення пацієнтів. Springer International Publishing; 2019:1-32.

Американська академія офтальмології використовує систему класифікації ВМД, розроблену для Age-Related Eye Disease Study (AREDS) (див. [Вступ і Огляд](#) і [Варіанти лікування та терапії](#)). Ця система представлена в таблиці 2-2.

**Table 2.2. AREDS Classification of AMD**

Category	Description
Category 1 - No AMD	Characterized by no or few small (<63 µm in diameter) drusen
Category 2 - Early AMD	Characterized by a combination of multiple small drusen, few intermediate (63-124 µm in diameter) drusen, or mild RPE abnormalities
Category 3 - Intermediate AMD	Characterized by <u>any</u> of the following features: <ul style="list-style-type: none"><li>• Numerous intermediate drusen</li><li>• At least one large (≥125 µm in diameter) drusen</li><li>• Geographic atrophy (a sharply demarcated, usually round or oval, area of atrophy of the RPE not involving the center of the fovea)</li></ul>
Category 4 - Advanced AMD	Characterized by <u>one or more</u> of the following (in the absence of other causes) in one eye: <ul style="list-style-type: none"><li>• Geographic atrophy of the RPE involving the foveal center</li><li>• Neovascular maculopathy that includes the following:<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Choroidal neovascularization, defined as pathologic angiogenesis originating from the choroidal vasculature that extends through a defect in Bruch's membrane</li><li>◦ Serous and/or hemorrhagic detachment of the neurosensory retina or RPE</li><li>◦ Retinal hard exudates (a secondary phenomenon resulting from chronic vascular leakage)</li><li>◦ Subretinal and sub-RPE fibrovascular proliferation</li></ul></li></ul>

Modified from: Flaxel CJ, et al. *Ophthalmology*. 2020;127(1):P1-P65.

<b>Категорія 1 – нема ВМД</b>	Характеризується відсутністю або
<b>Категорія 2 – рання ВМД</b>	Характеризується поєднанням множинних дрібних друз, кількох середніх (діаметром 63-124 нм) друз або легкими аномаліями
<b>Категорія 3 – середня ВМД</b>	Характеризується будь-якою з наступних ознак: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Численні проміжні друз</li> </ul> <p style="text-align: center;"><i>Численні проміжні друз (&gt;125 нм в діаметрі)</i></p>
<b>Категорія 4 – виразна ВМД</b>	Характеризується однією або кількома з наступних ознак (за відсутності інших причин) в одному оці: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Географічна атрофія ПЕС, що зачіпає фовеальний центр</li> <li>• Неоваскулярна макулопатія, що включає наступне: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Хоріоїдальна неоваскуляризація, що визначається як патологічний ангиогенез, що виникає з хоріоїдальної васкулатури, що поширюється через дефект мембрани</li> </ul> </li> </ul>

Міжнародна група епідеміологічних досліджень вікової макулопатії визначила ГА як чітко обмежену круглу або овальну ділянку гіпопігментації або депігментації, що характеризується підвищеною видимістю підлеглих хоріоїдальних судин з мінімальним діаметром 175 мкм на кольорових фотографічних зображеннях очного дна. Крім того, у 2018 році група з питань класифікації атрофії (САМ) розробила консенсусну термінологію та критерії для визначення атрофії на основі результатів ОКТ при ВМД. Вони запропонували терміни неповна РПЕ та зовнішня атрофія сітківки (iRORA), повна РПЕ та зовнішня атрофія сітківки (cRORA), повна зовнішня атрофія сітківки та неповна зовнішня атрофія сітківки. Щоб відповідати критеріям iRORA, мало бути очевидне витончення або порушення ПЕС, деградація фоторецепторів і посилена передача сигналу в судинну оболонку на ОКТ. Пацієнти, які звертаються з iRORA, мають вищий ризик розвитку cRORA. Група САМ встановила чотири конкретні критерії ОКТ для діагностики cRORA:

- зона гіперпропускання щонайменше 250 мкм у діаметрі;
- зона ослаблення або руйнування ПЕС діаметром не менше 250 мкм;
- ознаки дегенерації фоторецепторів; і
- відсутність прокрученого ПЕС або інших ознак розриву ПЕС.

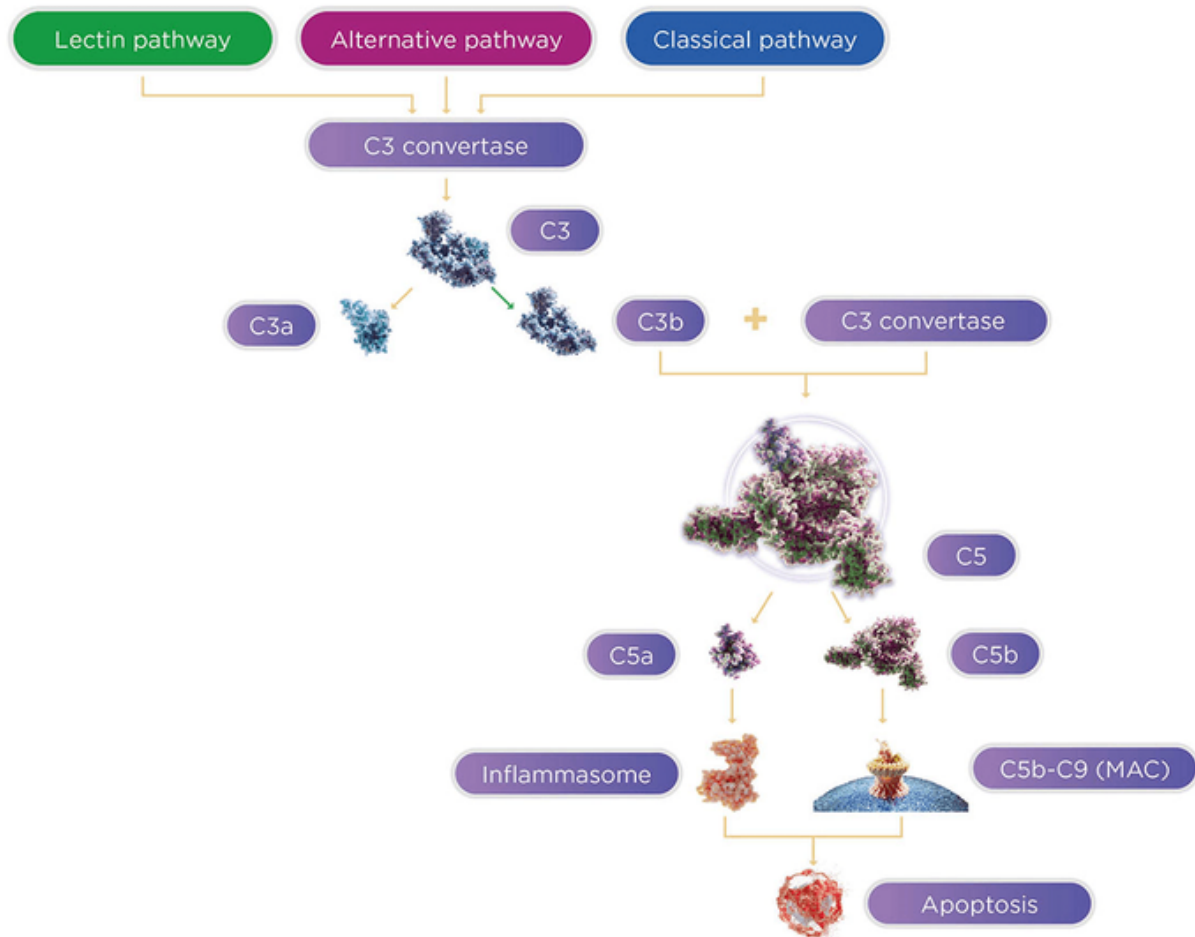
# Сучасні схвалені фармакологічні методи лікування

[Девід Ейхенбаум, доктор медичних наук, ФASRS](#)

## Хворобомодифікуюча фармакотерапія

Наразі не існує ліків від географічної атрофії (ГА) – іншими словами, немає ефективної терапії, яка б повністю зупинила процес захворювання, відновила зір або усунула пошкодження сітківки. Доступні на даний момент методи лікування зосереджені на уповільненні прогресування захворювання та лікуванні або зменшенні впливу симптомів. Найпомітнішою нещодавньою подією в лікуванні ГА є схвалення у 2023 році пегцетакоплану та авацинкаптад пеголу – двох нових агентів, що модифікують захворювання, які діють на систему комплементу, щоб уповільнити ріст уражень ГА. На додаток до фармакотерапії, що модифікує хворобу, лікування ГА також включає зміну способу життя (наприклад, припинення куріння та харчових добавок) для уповільнення прогресування хвороби та технологічні засоби та рішення, які допомагають виконувати повсякденні завдання та діяльність. У цьому розділі ми обговорюємо ці та інші варіанти лікування, які зараз доступні, і розглядаємо деякі з багатьох перспективних нових методів лікування, які розробляються.

На даний момент існує два схвалені FDA фармакологічна терапія ГА: пегцетакоплан (затверджено в лютому 2023 р.) і авацинкаптад пегол (затверджено в серпні 2023 р.). Обидва ці агенти націлені на компоненти системи комплементу, важливої частини вродженої імунної системи, яка складається з сироваткових і мембранно-зв'язаних білків, які зв'язуються з патогенами або пошкодженими клітинами та позначають їх для елімінації. Як обговорювалося у [Вступі та Огляді](#), система комплементу включає три шляхи: класичний шлях, який запускається комплексами антиген-антитіло; лектиновий шлях, що запускається розпізнаванням патоген-специфічних олігосахаридів і ацетильованих залишків; і альтернативний шлях, що запускається спонтанним гідролізом фактора комплементу С3. Усі три шляхи зближуються на рівні білка С3, який розщеплюється на С3а (медіатор запалення) і С3b (опсонін, який позначає клітини для знищення). Подальше розщеплення С3b виробляє С5, подальша обробка якого призводить до утворення інфламмасом (прозапальних комплексів) або комплексів мембранної атаки (МАС), які запускають апоптоз у клітинах-мішенях (**рис. 3-1**).



Малюнок 3-1. Каскад комплементу: Адаптовано з: Desai D, et al. EYE. 2022;36(2):294-302.

У ГА каскад комплементу часто надмірно активований, і компоненти комплементу накопичуються в друзових відкладеннях між мембраною Бруха та пігментним епітелієм сітківки (ПРЕ). Це призводить до хронічного запалення (рекрутування запальних клітин і вивільнення прозапальних цитокінів) і руйнування епітеліальних клітин і фоторецепторів. Також часто спостерігається порушення регуляції інгібіторів комплементу, зокрема *CFH* (який пригнічує альтернативний шлях). Таким чином, однією зі стратегій лікування ГА є націлювання на компоненти комплементу таким чином, щоб зменшити запалення без шкоди для імунної функції системи комплементу.

### Пегцетакоплан

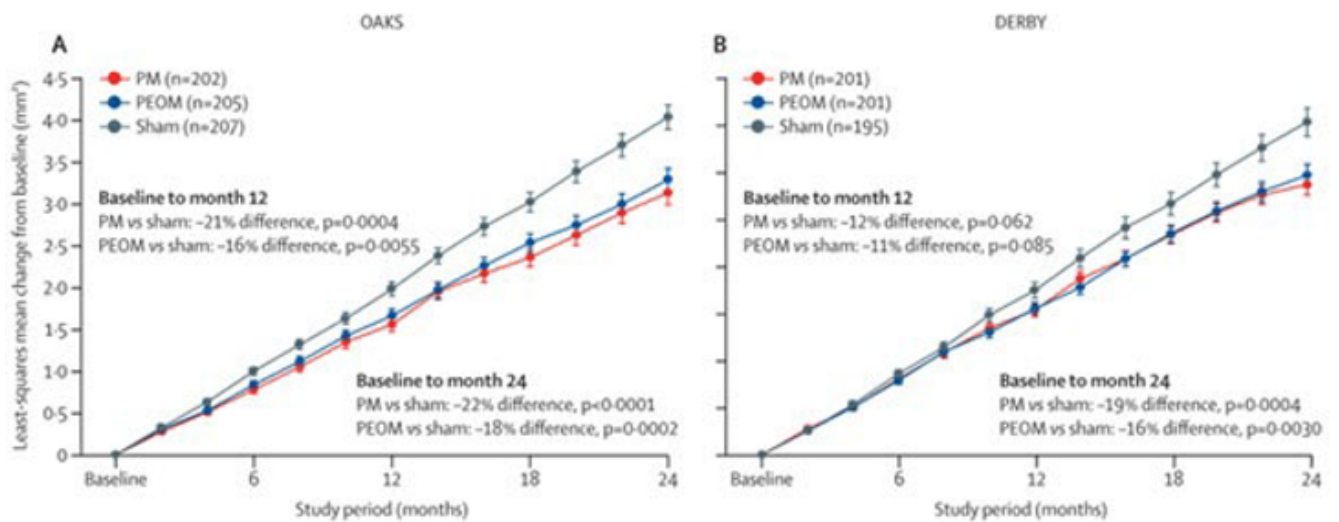
Наразі пегцетакоплан показаний для лікування вторинного ГА після ВМД. Це пегільований біциклічний пептид, який зв'язує білки комплементу C3 і C3b, перешкоджаючи їх подальшому процесингу в каскаді комплементу. Пегцетакоплан виготовляється у вигляді розчину 150 мг/мл і призначений для введення шляхом інтравітреальної ін'єкції в уражене око (очі). Рекомендована доза становить 15 мг (0,1 мл), яку вводять кожні 25-60 днів.

Безпека та ефективність пегцетакоплану для лікування ГА була оцінена в двох рандомізованих, фіктивно-контрольованих дослідженнях фази 3 майже однакового дизайну: OAKS і DERBY. Критерії прийнятності включали:

- вік 60 років і старше;
- найкраща скоригована гострота зору (BCVA) 24 літери або вище на досліджуваному оці (тобто оці, на якому оцінювалося лікування) на діаграмах Дослідження діабетичної ретинопатії на ранніх стадіях (ETDRS) (еквівалентно шкалі Снеллена 20/320 або краще);
- діагностика ГА внаслідок вікової дегенерації жовтої плями (ВМД);
- офтальмологічні критерії; і
- загальна площа ураження ГА від 2,5 мм<sup>2</sup> до 17,5 мм<sup>2</sup> або, у випадку мультифокального ГА, принаймні одне ураження принаймні 1,25 мм<sup>2</sup> на аутофлуоресцентному зображенні очного дна (АФОД).

Якщо обидва ока відповідали відповідним критеріям прийнятності, гірше уражене око призначалося як досліджуване.

Загалом 637 (OAKS) і 621 (DERBY) пацієнтів було рандомізовано (2:2:1:1) для пегцетакоплану 15 мг один раз на місяць, пегцетакоплану 15 мг кожні два місяці, фіктивної ін'єкції один раз на місяць або фіктивної ін'єкції кожні два місяці. Первинною кінцевою точкою була зміна загальної площі уражень ГА (на основі аналізу зображення АФОД) порівняно з початковим рівнем, оцінена через 12 місяців на досліджуваному оці. У дослідженні OAKS пегцетакоплан зменшив ріст уражень ГА (порівняно з фіктивною ін'єкцією) на 21% при місячному графіку ( $P = 0,0004$ ) і на 16% при місячному графіку ( $P = 0,0055$ ) (**рис. 3-2А**). Незважаючи на те, що пегцетакоплан також уповільнив розвиток ураження ГА в DERBY (на 12% і 11% відповідно за графіком щомісяця та щомісяця), він не досяг статистичної значущості (**рис. 3-2В**). Однак до 24 місяця зростання ураження ГА значно сповільнилося в обох OAKS (щомісяця проти фіктивного: на 22%; через місяць проти фіктивного: на 18%) і DERBY (щомісяця проти фіктивного: на 19%; через місяць проти фіктивного: на 16%) (**малюнок 3-2**).



Малюнок 3-2. Випробування OAKS і DERBY: зміна від базової лінії в області ураження ГА: смуги помилок показують стандартні помилки. Дані про фіктивні ін'єкції об'єднані. PEOM, пегцетакоплан через місяць; PM, пегцетакоплан щомісяця. Адаптовано з: Heier JS, et al. *Ланцет*. 2023;402(10411):1434-1448. Відтворено з дозволу.

Пегцетакоплан добре переносився в OAKS і DERBY. Протягом 24 місяців лікування серйозні побічні ефекти, пов'язані з лікуванням очей (TEAE), виникли у 2% пацієнтів, які отримували пегцетакоплан (щомісяця та через місяць), і менше ніж у 1% пацієнтів, які отримували фіктивне лікування в OAKS, а також у 2% та 1% пацієнтів, які отримували пегцетакоплан (щомісяця та через місяць відповідно) та 1% пацієнтів фіктивний пацієнт у ДЕРБІ. Найпоширенішими TEAE були дискомфорт в очах (13%, 10% і 11% у групах прийому пегцетакоплану щомісяця, щомісяця та у групах плацебо, відповідно), неоваскулярна вікова макулярна дегенерація (ВМД; 12%, 7% і 3%, відповідно), плавання в склоподібному тілі (10%, 7% і 1%, відповідно) і кон'юнктивальний крововилив (8%, 8% і 4% відповідно).

### Авацинкаптад Пеголь

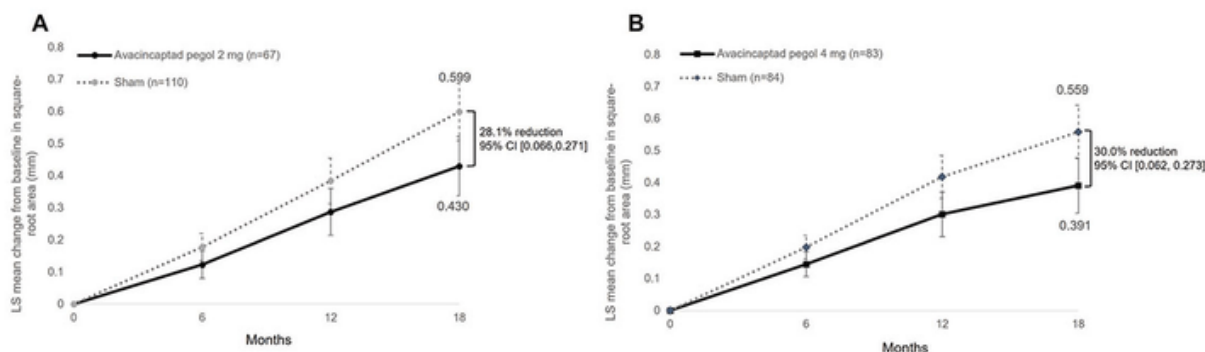
Авацинкаптад пегол також показаний для лікування ГА, вторинного до ВМД. Хімічно авацинкаптад є пегільованим аптамером РНК. Як і пегцетакоплан, він націлений на каскад комплементу; однак, на відміну від пегцетакоплану, він зв'язує нижній фактор С5, запобігаючи його розщепленню на С5а і С5b. Доступний у формі розчину 20 мг/мл, авацинкаптад пегол вводять у вигляді інтравітреальної ін'єкції в уражене око (очі) у рекомендованій дозі 2 мг (0,1 мл) один раз на місяць, максимум до 12 місяців. Зауважте, що ця максимальна тривалість лікування встановлена FDA, оскільки дані лише за 12 місяців були подані до FDA як частина заявки на схвалення, і що це обмеження може бути знято, коли буде зібрано більше даних.

Безпека та ефективність авацинкаптаду пеголу для лікування ГА досліджувалася в двох рандомізованих, фіктивно-контрольованих дослідженнях: у фазі 2/3 дослідження GATHER1 і у фазі 3 дослідження GATHER2. В обох випробуваннях основні критерії прийнятності включали:

- вік 50 років і старше;
- BCVA між 20/25 (80 листів щодо дослідження ранньої терапії діабетичної ретинопатії) та 20/320 (25 листів щодо дослідження ранньої терапії діабетичної ретинопатії);
- діагностика ГА;
- офтальмологічні критерії;
- Ураження ГА не захоплює центральну точку та частково в межах 1,5 мм від фовеального центру; і
- загальна площа ураження ГА від 2,5 мм<sup>2</sup> до 17,5 мм<sup>2</sup> або, у випадку мультифокального ГА, принаймні одне ураження не менше 1,25 мм<sup>2</sup> на АФОД.

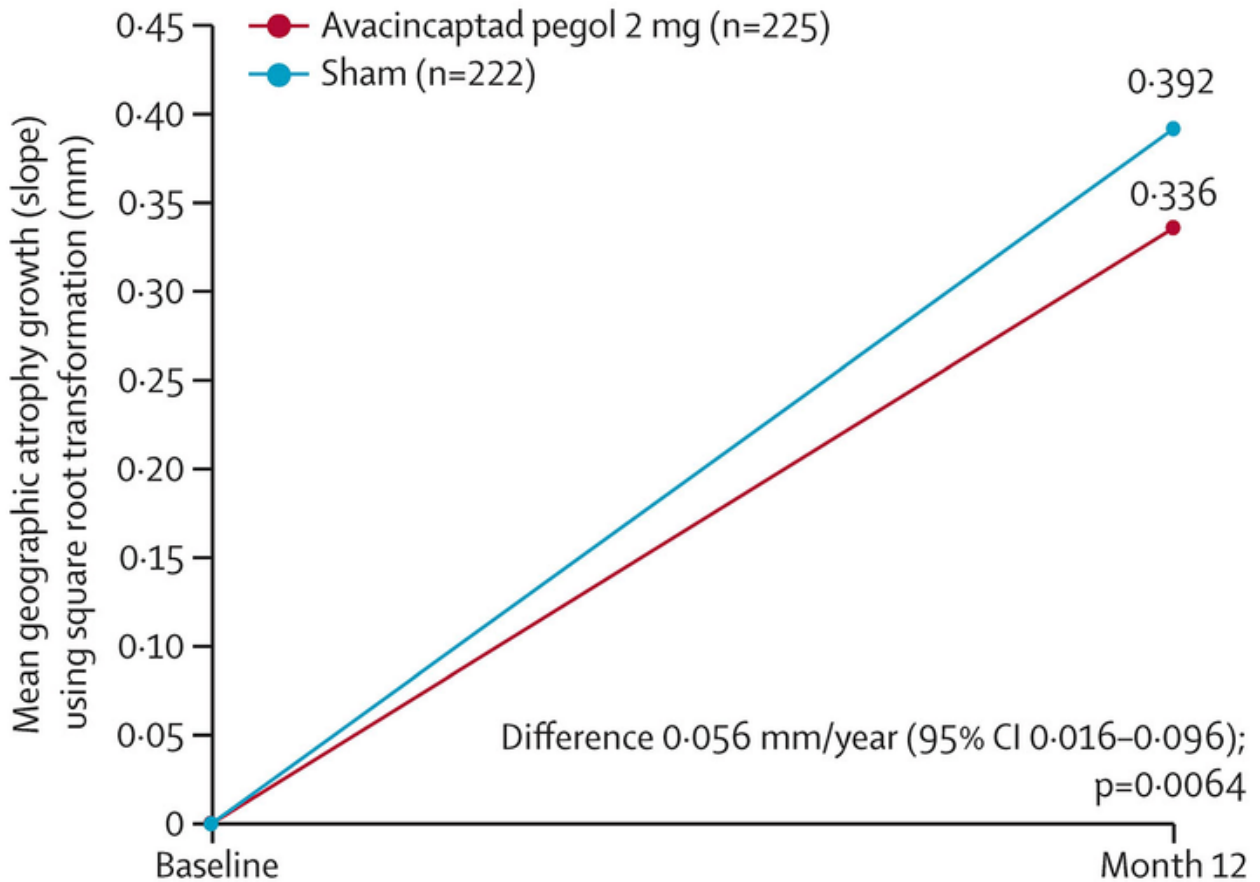
На відміну від OAKS і DERBY, якщо обидва ока відповідали відповідним критеріям прийнятності, дослідники могли вільно вибирати, яке око призначити досліджуваним.

Дослідження GATHER1 включало дві частини: у частині 1 загалом 77 пацієнтів були рандомізовані 1:1:1 для інтравітреальних ін'єкцій авацинкаптаду пеголу 1 мг, 2 мг або імітації (відповідно) раз на місяць; у частині 2 загалом 209 пацієнтів були рандомізовані 1:2:2 для отримання один раз на місяць ін'єкції авацинкаптаду пеголу 2 мг, 4 мг або імітації (відповідно). Як і в OAKS і DERBY, первинною кінцевою точкою була середня зміна площі ураження ГА порівняно з вихідним рівнем через 12 місяців. Середній ріст уражень ГА був значно повільнішим порівняно з фіктивною ін'єкцією як у групі 2 мг авацинкаптаду пеголу (на 27,4 %;  $P = 0,0072$ ), так і в групі авацинкаптаду пеголу 4 мг (на 28,4 %;  $P = 0,0051$ ). Дані для авацинкаптад пеголу 1 мг із частини 1 дослідження не були частиною попереднього статистичного аналізу. Через 18 місяців різниця між фіктивною ін'єкцією та авацинкаптадом пеголом зберігалася або як у дозі 2 мг (зменшення на 28,1%), так і в дозі 4 мг (зниження на 30%) ( **рис. 3-3** ).



Малюнок 3-3. Випробування GATHER1: середня зміна від вихідного рівня в області ураження ГА: смуги помилок показують стандартні помилки. Адаптовано з: Patel SS, et al. *Око (Лонд)*. 2023;37(17):3551-3557. Відтворено з дозволу.

Ґрунтуючись на результатах GATHER1, для підтверджувальної фази 3 дослідження GATHER2 було обрано 2 мг авацинкаптаду пеголу один раз на місяць. Загалом 448 пацієнтів були рандомізовані (1:1) для отримання авацинкаптаду пеголу 2 мг або фіктивної ін'єкції. Первинною кінцевою точкою був розмір ураження ГА, оцінений АФОД на початковому етапі, через 6 і 12 місяців. За запитом FDA дані про розмір ураження аналізувалися за допомогою аналізу нахилу даних, перетворених за квадратним коренем. Від вихідного рівня до 12 місяця середня швидкість росту ураження ГА була значно повільнішою (на 0,056 мм/рік;  $P = 0,0064$ ) у групі авацинкаптаду пеголу, ніж у групі фіктивної ін'єкції, що становило 14% різницю у зростанні ураження ГА між двома групами (рис. 3-4).



Малюнок 3-4. Дослідження GATHER2: середня зміна швидкості зростання ураження ГА від вихідного рівня: адаптовано з: Khanani AM, et al. *LANCET*. 2023;402(10411):1449-1458. Відтворено з дозволу.

Авацинкаптад пегол загалом добре переносився в GATHER1 і GATHER2. Не було припинення прийому досліджуваного препарату в GATHER1, тоді як 2% пацієнтів у групі авацинкаптаду пеголу припинили лікування через ТЕАЕ. Частота серйозних ТЕАЕ була порівнянною в групі авацинкаптад пегол і групі фіктивного лікування. Найпоширенішими очними ТЕАЕ, які виникали з вищою частотою в групі авацинкаптаду пеголу порівняно з групою фіктивної ін'єкції, були кон'юнктивальний крововилив (13% проти 9%), підвищення внутрішньоочного тиску (9% проти 1%), розмитість зору (8% проти 5%), хоріоїдальна неоваскуляризація (7% проти 4%), біль в очах (4% проти 1%). 3%), плавання в склоподібному тілі (2% проти <1%) і блефарит (2% проти <1%).

### Міркування

Ці нові методи лікування поступово інтегруються в клінічну практику. Проте в офтальмологічному співтоваристві точаться дискусії щодо того, чи є виправданим використання інгібіторів комплементу для уповільнення росту ураження ГА, враховуючи їх поточну вартість, відсутність прямого покращення гостроти зору та специфічні проблеми безпеки. Враховуючи відсутність покращення зорової функції, існують розбіжності щодо того, чи лікування є економічно ефективним. Крім того, пацієнти можуть вагатися щодо того, чи

погоджуються на значний тягар щомісячних ін'єкцій або ін'єкцій один раз на місяць, особливо якщо у них мало ймовірності значної втрати зору протягом життя. Досі бракує даних, щоб відповісти на важливе питання про те, коли (тобто як рано) починати лікування пацієнтів, які вирішили його отримувати. Таким чином, на даний момент лікарі повинні покладатися на досвід і судження, даючи такі індивідуальні рекомендації пацієнтам. Об'єктивний калькулятор ризику, тобто спосіб оцінки ризику нічого не робити проти користі від початку лікування на основі індивідуальних параметрів, все ще потребує розробки. Професійні організації, такі як [Американська академія офтальмології](#), [Американське товариство спеціалістів із сітківки](#) та [Euretina](#), ще не сформулювали рекомендації щодо використання комплементно-націленої терапії.

# Харчові добавки

[Девід Ейхенбаум, доктор медичних наук, ФASRS](#)

## Антиоксиданти та мінеральні добавки

До схвалення терапії, націленої на комплемент, єдиним заснованим на доказах втручанням для уповільнення прогресування вікової дегенерації жовтої плями (ВМД) до більш важких форм (включаючи географічну атрофію [ГА]) було додавання комбінації антиоксидантів, вітамінів і мінералів. Оскільки їх ефективність була виявлена під час дослідження вікових захворювань очей (AREDS) і досліджень AREDS2, добавки також відомі як добавки AREDS/AREDS2. Комерційно доступні формули [добавок AREDS/AREDS2](#) наведено в **таблиці 3-1**.

Виходячи з можливості того, що окислювальне пошкодження сітківки ініціює та підтримує патогенез ВМД, було висунуто гіпотезу, що додавання антиоксидантів може уповільнити прогресування ВМД. Початкове дослідження AREDS проводилося між 1992 і 2001 роками як рандомізоване контрольоване випробування, яке охоплювало 11 центрів і залучало 3640 учасників з ВМД і 1117 пацієнтів з катарактою. Щоб мати право на участь у частині випробування щодо ВМД, пацієнти повинні мати велику малу друзу, проміжну друзу, велику друзу, нецентральний ГА чи аномалії пігменту принаймні в одному оці, або розвинутий ВМД чи втрату зору внаслідок ВМД одного з їхніх очей. Залежно від тяжкості ВМД пацієнтів було класифіковано за чотирма категоріями зі збільшенням тяжкості (тепер відомі як категорії AREDS і наведені у [таблиці 2-2 у розділі «Клінічна картина та діагностика»](#)). Учасники категорії 1 брали участь лише у дослідженні катаракти.

Учасники були рандомізовані (1:1:1:1) в одну з чотирьох груп, які отримували щоденну пероральну дозу одного з наступного:

- антиоксиданти (500 мг вітаміну С, 400 МО вітаміну Е, 15 мг бета-каротину);
- цинк (80 мг цинку і 2 мг міді);
- антиоксиданти плюс цинк (усі добавки); або
- плацебо.

Двома основними кінцевими точками були фотографічна оцінка прогресування до прогресуючої ВМД або лікування прогресуючої ВМД, а також помірна або більша втрата гостроти зору порівняно з початковим рівнем. Прогресування до

прогресуючої ВМД визначалося як ГА, що охоплює центр макули або хоріоїдальну неоваскуляризацію. Втрата гостроти зору визначалася як зниження на 15 літер або більше з найкраще скоригованої гостроти зору по таблиці дослідження раннього лікування діабетичної ретинопатії. Щоб мінімізувати зміну похибки, поріг статистичної значущості було встановлено на більш суворе значення  $P$ , що дорівнює або менше 0,01 замість більш звичайного значення рівного або менше 0,05.

Учасники проходили офтальмологічне обстеження кожні 6 місяців. Стереоскопічні фотографії очного дна макули робили на початку дослідження, а потім, починаючи з 2 років після рандомізації, раз на рік. Середній термін спостереження становив 6,3 року. Серед 3609 пацієнтів, дані яких були проаналізовані, статистично значущий вплив на прогресування ВМД було виявлено лише при застосуванні антиоксидантів у поєднанні з цинком, що знизило ризик прогресування на 28% порівняно з плацебо ( $P = 0,0007$ ). Якщо порівнювати лише дані пацієнтів із ВМД категорії 3 і 4, спостерігалось значне зниження ризику прогресування ВМД для цинку порівняно з відсутністю цинку (21%;  $P = 0,009$ ), цинком порівняно з плацебо (29%;  $P = 0,008$ ) і антиоксидантами з цинком порівняно з плацебо (34%;  $P = 0,001$ ). Що стосується зменшення втрати гостроти зору, єдиним статистично значущим порівнянням було антиоксиданти з цинком проти плацебо і лише для пацієнтів із ВМД категорії 3 і 4 (27%;  $P = 0,008$ ).

**Table 3.1. Commercially Available Formulas Based on AREDS/AREDS2**

Nutrient	AREDS Formula*	AREDS2 Formula
Vitamin C	500 mg	500 mg
Vitamin E	400 IU	400 IU
Beta-carotene	15 mg	-
Copper (cupric oxide)**	2 mg	2 mg
Lutein	-	10 mg
Zeaxanthin	-	2 mg
Zinc	80 mg	80 mg

\* Not recommended for current or former smokers.

\*\* Added to avoid zinc-related copper deficiency.

mg = milligrams

IU = international units

Adapted from: National Eye Institute. AREDS/AREDS2 Clinical Trials. [www.nei.nih.gov](http://www.nei.nih.gov). Published November 19, 2020. Available at: <https://www.nei.nih.gov/research/clinical-trials/age-related-eye-disease-studies-aredsareds2/about-areds-and-areds2>. Accessed: January 27<sup>th</sup>, 2025.

**Table 2.2. AREDS Classification of AMD**

Category	Description
Category 1 - No AMD	Characterized by no or few small (<63 µm in diameter) drusen
Category 2 - Early AMD	Characterized by a combination of multiple small drusen, few intermediate (63–124 µm in diameter) drusen, or mild RPE abnormalities
Category 3 - Intermediate AMD	Characterized by <u>any</u> of the following features: <ul style="list-style-type: none"><li>• Numerous intermediate drusen</li><li>• At least one large (≥125 µm in diameter) drusen</li><li>• Geographic atrophy (a sharply demarcated, usually round or oval, area of atrophy of the RPE not involving the center of the fovea)</li></ul>
Category 4 - Advanced AMD	Characterized by <u>one or more</u> of the following (in the absence of other causes) in one eye: <ul style="list-style-type: none"><li>• Geographic atrophy of the RPE involving the foveal center</li><li>• Neovascular maculopathy that includes the following:<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Choroidal neovascularization, defined as pathologic angiogenesis originating from the choroidal vasculature that extends through a defect in Bruch's membrane</li><li>◦ Serous and/or hemorrhagic detachment of the neurosensory retina or RPE</li><li>◦ Retinal hard exudates (a secondary phenomenon resulting from chronic vascular leakage)</li><li>◦ Subretinal and sub-RPE fibrovascular proliferation</li></ul></li></ul>

Modified from: Flaxel CJ, et al. *Ophthalmology*. 2020;127(1):P1-P65.

### Каротиноїди та Омега-3

З моменту початку дослідження AREDS і його публікації з'явилися дані спостережень, які свідчать про те, що дієта, збагачена каротиноїдами лютеїном і зеаксантином і омега-3 жирними кислотами докозагексаєновою кислотою (DHA) і ейкозапентаєновою кислотою (EPA), може знизити ризик прогресування до прогресуючої ВМД. Дослідження AREDS2 було розроблено, щоб перевірити роль цих добавок у прогресуванні ВМД. Дослідження проводилося у 84 центрах Сполучених Штатів у період з 2006 по 2012 рік, у якому взяли участь 4203 пацієнти віком від 50 до 85 років із ВМД і високим ризиком прогресування до прогресуючої ВМД. Усі пацієнти приймали оригінальну формулу AREDS (і отримали вказівки щодо продовження її

прийому) і були рандомізовані на чотири групи для додавання до формули AREDS щоденної дози одного з наступного:

- каротиноїди (10 мг лютеїну з 2 мг зеаксантину);
- омега-3 жирні кислоти (350 мг DHA з 650 мг EPA);
- каротиноїди з омега-3 жирними кислотами; або
- плацебо.

Пацієнти, які погодилися на вторинну рандомізацію (загалом 3036), були далі рандомізовані в наступні чотири групи для перевірки варіантів оригінальної формули AREDS:

- Формула AREDS без бета-каротину;
- Формула AREDS з низькою дозою цинку;
- Формула AREDS без бета-каротину та низьких доз цинку; або
- немодифікована композиція AREDS.

Меншість пацієнтів (загалом 1167) відмовилися від вторинної рандомізації. Первинною кінцевою точкою було прогресування до прогресуючої ВМД, яка, як і в дослідженні AREDS, визначалася як наявність центральної ГА або хоріоїдальної неоваскуляризації (виявленої за допомогою центральної оцінки стереоскопічних фотографій очного дна), або лікування прогресуючої ВМД. Жодного статистично значущого впливу на прогресування ВМД не спостерігалось в жодній із досліджуваних груп порівняно з контрольними групами ні в первинній, ні в вторинній рандомізації. Проте дослідження виявило безпечний сигнал про підвищений ризик раку легенів серед некурців, які приймали бета-каротин, порівняно з тими, хто не приймав бета-каротин (2% проти 0,9%;  $P = 0,04$ ). Це спостереження було підтверджено в багатоцентровому епідеміологічному 5-річному дослідженні учасників AREDS2, яке виявило підвищення ризику раку легенів на 82% серед некурців, які продовжували приймати бета-каротин ( $P = 0,02$ ).

На основі даних AREDS і AREDS2 із середньою вартістю 0,50 доларів США на день (у доларах США 2022 року) [прийом добавок AREDS2](#) став і залишається доступним способом для пацієнтів із принаймні проміжним ВМД затримати прогресування до прогресуючого ВМД, включаючи ГА. Шаблон рекомендованої практики щодо ВМД Американської академії офтальмології 2020 року стверджує, що:

*"Антиоксидантні вітамінно-мінеральні добавки відповідно до дослідження вікових захворювань очей (AREDS2) слід розглянути у пацієнтів із середньою або розвиненою ВМД. Немає жодних доказів, які б підтверджували*

*використання цих добавок для пацієнтів із меншою, ніж проміжною, ВМД, а також жодних доказів будь-якої профілактичної цінності для членів родини без ознак ВМД".*

Хоча механізм, за допомогою якого добавки AREDS/AREDS2 знижують ризик прогресування до прогресуючої ВМД, погано вивчений, на додаток до властивостей поглинання кисню, згаданих раніше, добавки можуть також мати протизапальну, імуномодулюючу та нейропротекторну дію.

# Допоміжні засоби для слабкого зору та реабілітація

[Девід Ейхенбаум, доктор медичних наук, ФASRS](#)

## Технологічні рішення та методи лікування

Незалежно від зусиль, вжитих для уповільнення прогресування захворювання, за відсутності лікувального варіанту або повністю зупинити прогресування, або відновити пошкодження сітківки, пацієнти з [географічною атрофією](#) (ГА) можуть відчувати прогресуючу втрату зору. Якість життя та функціональні показники людей із втратою зору можна покращити шляхом застосування засобів для зниження зору (тобто технологічних рішень для покращення зору) та реабілітації (інтеграція зусиль, включаючи візуальні стратегії, трудотерапію та використання допоміжних засобів). У **таблиці 3-2** представлені наявні на даний момент засоби допомоги зору та варіанти реабілітації.

Стандартні опції допомоги при зниженні зору включають лупи (портативні пристрої, які можна носити або застібати, які дозволяють користувачеві читати дрібний шрифт і можуть мати вбудоване освітлення для покращення видимості в умовах слабкого освітлення), лінзи для читання високого класу (окуляри з потужним збільшенням для діяльності поблизу) і телескопічні кріплення до окулярів (які покращують зір удалину та можуть бути корисними для водіння в юрисдикціях, у яких це дозволено використовувати для цього). мета).

[Електронні пристрої для слабкого зору](#) включають замкнуті телевізійні зчитувачі та відеозбільшувачі (цифрові пристрої, такі як система ClearView+; Optelec або портативний пристрій RUBY 7 HD; Freedom Scientific, які використовують камеру для збільшення тексту на екрані), електронні зчитувачі з регульованим розміром шрифту та параметрами доступності (наприклад, iPad; Apple або Kindle; Amazon), допоміжне програмне забезпечення (програми, які покращують читабельність тексту на електронних пристроях, напр., iZoom; TrySight або ZoomText; Freedom Scientific) і переносні пристрої (пристрої з допоміжним зором, що носяться на голові, наприклад, Jordy; Vision Aids Systems Inc. або OrCam; OrCam).

До неоптичних пристроїв належать окуляри із захистом від сонячних променів або фільтри від відблисків і адаптивне обладнання, призначене для допомоги у щоденних завданнях, зокрема підставки для читання, лампи та книги з великим шрифтом.

**Table 3.2. Currently Available Low Vision Aids and Rehabilitation Modalities**

Category	Options
Vision rehabilitation training	Low vision centers
	Online training
	Support groups
Standard options	Handheld magnifiers
	Lighted magnifiers
	High-plus reading lenses
	Telescopic attachments to glasses
Electronic options	Optical readers
	Laptop electronic magnifiers
	Desktop computer programs
	Low vision websites
Nonoptical options	Solar shields or filters
	Adaptive equipment
Surgical options	Implantable miniature telescope
	Retinal prosthesis system

Adapted from: Shah P, et al. *Ther Adv Ophthalmol*. 2018;10:2515841418776264.

## Імпланти

Нарешті, два пристрої, що імплантуються хірургічним шляхом, доступні для пацієнтів, для яких неінвазивні варіанти вважаються недостатніми: імплантований мініатюрний телескоп (ІМТ; VisionCare Ophthalmic Technologies) і система протезування сітківки (Argus II Retinal Prosthesis System; Second Sight Medical Products Inc.). ІМТ був розроблений спеціально для кінцевої стадії вікової макулярної дегенерації (ВМД; включаючи ГА) і схвалений FDA для цього показання. Це телескоп із фіксованим фокусом, який діє разом із рогівкою, створюючи телефотоефект, який збільшує об'єкти в центральному полі зору, дозволяючи пацієнтам розрізняти більше візуальної інформації. Оскільки він також зменшує периферичний зір, його імплантують лише в одне око, дозволяючи іншому оку компенсувати втрату периферичного зору. Протез сітківки Argus II - це пристрій, що складається з декількох зовнішніх і внутрішніх компонентів. Коротко кажучи, він містить камеру, встановлену на окулярах, які можна носити, кілька компонентів, які перетворюють візуальну інформацію з камери в електричну стимуляцію, і

кілька внутрішніх компонентів, прикріплених до склери, судинної оболонки та сітківки (з масивом електродів у прямому контакті з сітківкою), які приймають електричні сигнали та стимулюють сітківку. Хоча в основному призначений і схвалений для пацієнтів з пігментний ретиніт, попередні дані свідчать про те, що деякі пацієнти з термінальною стадією ВМД можуть отримати користь від цієї системи ретинальних протезів.

### **Фахівці та навчання**

На додаток до пристроїв та інших фізичних засобів реабілітація включає методи та психосоціальну підтримку, яку пропонують спеціалізовані центри з порушенням зору, онлайн-навчання та групи підтримки. Приклади включають тренування ексцентричного перегляду, яке має на меті навчити пацієнтів використовувати переважний локус сітківки (окрім ямки) для перегляду об'єктів; навчання мобільності, яке зосереджується на навчанні пацієнтів використовувати такі пристрої, як білі тростини, щоб покращити свою мобільність; і психотерапія для вирішення емоційного стресу, пов'язаного з втратою зору. Різноманітні професіонали можуть співпрацювати в реабілітаційних зусиллях, включаючи лікарів, оптометристів, інструкторів з мобільності, соціальних працівників і психотерапевтів або консультантів.

Раннє звернення до [спеціалістів зі зниженим зором](#) пов'язане з кращими результатами, даючи пацієнтам час ознайомитися зі своєю командою підтримки та втручаннями, а також команді вибрати втручання, які підходять для пацієнта. Активне офтальмологічне лікування не повинно відкладати направлення до центру зору. Шаблон рекомендованої практики реабілітації зору Американської академії офтальмології стверджує, що офтальмологи повинні рекомендувати реабілітацію зору всім пацієнтам із найкращою скоригованою гостротою зору на краще око менше ніж 20/40. Інші ознаки того, що пацієнта слід направити до спеціалістів зі слабким зором, включають демонстрацію емоційного стресу або труднощі з читанням, рухливістю чи розпізнаванням облич. Див. [Стратегії управління](#) для отримання додаткової інформації про критерії направлення.

# Дослідницька терапія

[Девід Ейхенбаум, доктор медичних наук, ФASRS](#)

## Нові варіанти лікування

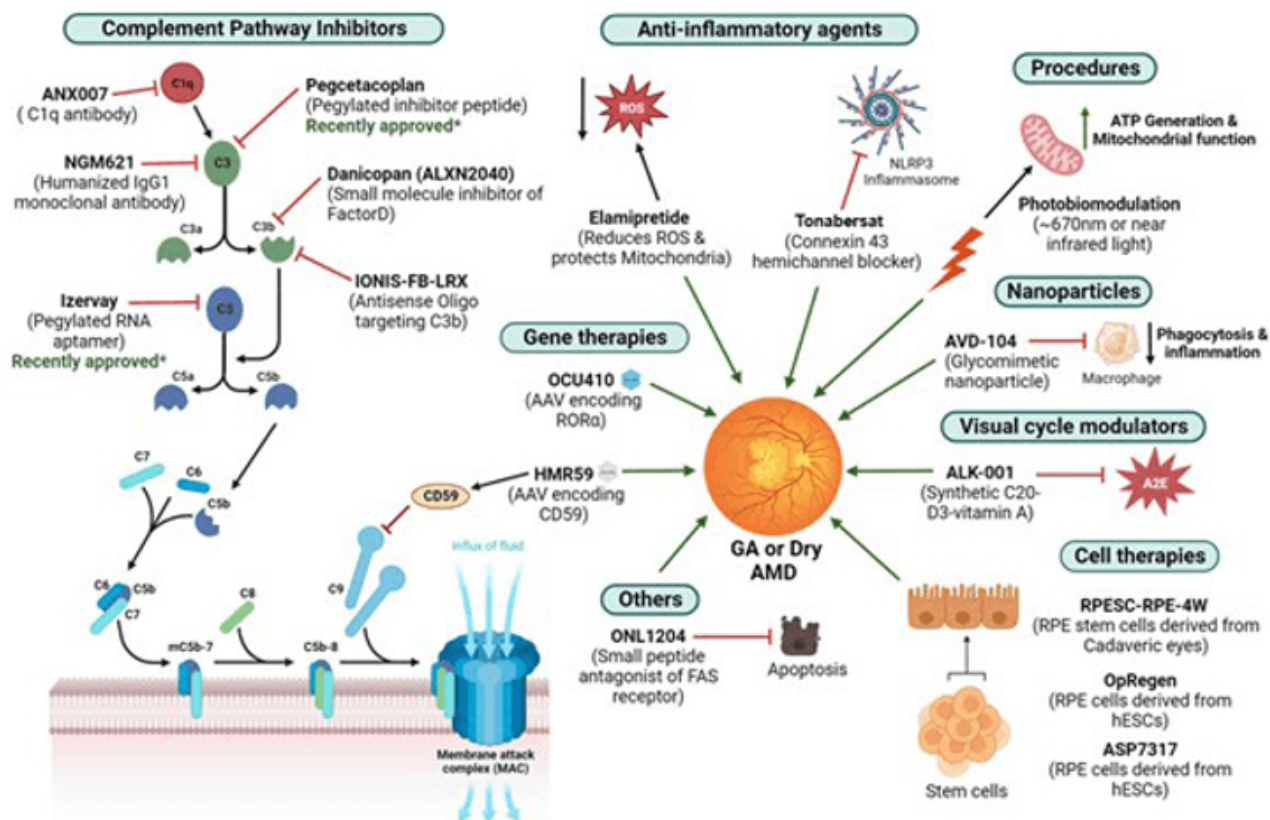
Багато нових підходів до лікування досліджуються, щоб зупинити прогресування географічної атрофії (ГА) або, потенційно, навіть повернути назад пошкодження сітківки. Основні категорії включають нові інгібітори комплементу (включаючи пероральні та підшкірні форми), інтравітреальну генну терапію та клітинну терапію. Проте досліджуються й інші підходи, які широко класифікуються як «нейропротекторні», включаючи зменшення запалення, зменшення окислювального стресу, модуляцію зорового циклу, інгібування загибелі клітин та інші. На малюнку 3-5 схематично зображено багато препаратів, які досліджуються для лікування ГА, а також два схвалені інгібітори комплементу, згруповані за шляхом або процесом, на який спрямовано лікування.

Розроблені інгібітори комплементу включають ANX007 (Annexon Biosciences), данікопан (ALXN2040, AstraZeneca) та IONIS-FB-LRx (Genentech Inc.) – ще один кандидат, NGM621 (NGM Biopharmaceuticals), більше не розглядається. Антитіло ANX007 до неpegільованого антигензв'язуючого фрагменту (FAb) зв'язується та інгібує C1q, важливий компонент класичного шляху комплементу. Він продемонстрував хорошу нейропротекторну ефективність у фазі 2 дослідження ARCHER. При застосуванні 5 мг щомісяця або альтернативної щомісячної дози (введеної інтравітреальною ін'єкцією) лікування ANX007 призвело до значно ( $P = 0,0024$ ) нижчої частки пацієнтів, у яких спостерігалася втрата зору на 12 літер або більше, порівняно з фіктивною ін'єкцією (8,3% проти 21,3%). Хоча ANX007 не відповідав первинній кінцевій точці (зміна розміру ураження ГА порівняно з базовим рівнем), результати щодо втрати зору є обнадійливими, і він продовжує розвиватися.

Данікопан, низькомолекулярний інгібітор фактора D комплементу для перорального застосування (активатор альтернативного шляху комплементу), знаходиться на етапі 2 випробувань. Якщо буде доведено, що він безпечний і ефективний, данікопан стане чудовим варіантом для пацієнтів, для яких неприйнятні інтравітреальні ін'єкції.

Останнім інгібітором комплементу, який активно досліджується, є IONIS-FB-LRx, антисмисловий олігонуклеотид, специфічний для гена CFB, який знижує рівні фактора В комплементу і, отже, інгібує каскад комплементу на рівні C3b. Він також знаходиться у фазі 2 розробки.

## ЗБІЛЬШИТИ



Малюнок 3-5. Поточні та досліджувані методи лікування ГА; Адаптовано з: Rajanala K, et al. *Front Ophthalmol (Lausanne)*. 2023; 3: 1327883.

## Генна терапія

Розробляються три генні терапії, які можуть бути корисними для лікування ГА; кожен кодує окремий генний продукт: JNJ-1887 (Janssen; кодує C59), OCU410 (Ocugen; кодує ROR alpha) і MCO-010 (Nanoscope Therapeutics; кодує MCO). JNJ-1887 - це генна терапія, що містить рекомбінантний аденоасоційований вірус серотипу 2 (AAV2), який несе модифіковану форму гена, що кодує CD59. У модифікованому гені відсутня частина, яка кодує мембранний якір білка CD59, що робить продукт гена розчинним. Лікування проводиться у вигляді одноразової інтравітреальної ін'єкції. JNJ-1887 продемонстрував прийнятний профіль безпеки у фазі 1 дослідження та продовжує розробку у фазі 2 дослідження під назвою PARASOL.

Інша генна терапія, яка досліджується, — це OCU410, яка складається з AAV5 як вектора для гена орфанного рецептора A (RORA), пов'язаного з рецептором ретиноєвої кислоти. Продуктом гена є ядерний рецептор ROR альфа, який відіграє роль у метаболізмі ліпідів та окислювальному стресі та пов'язаний із

віковою дегенерацією жовтої плями (ВМД). Він успішно завершив першу частину фази 1/2 випробувань і продовжує розробку.

Нарешті, MCO-010 — це ще одна генна терапія AAV2, яка тестується на хворобу Штаргардта (SD), рідкісне генетичне захворювання, що характеризується прогресуючою втратою фоторецепторів і погіршенням зору, яке має клінічну схожість з ГА. Обґрунтування цього лікування полягає в тому, що експресія мультихарактерного опсину (MCO) може відновити світлочутливість сітківки. У разі успіху при СД і пігментному ретиніті (де він також тестується), MCO-010, ймовірно, буде випробуваний у ВМД.

### **Терапія на основі клітин**

Багато клітинних терапевтичних продуктів знаходяться в стадії розробки для лікування ГА; тут ми виділимо чотири: ASP7317 (Astellas Pharma Inc.), California Project to Cure Blindness Retinal Pigment Epithelium 1 (CPCB-ПЕС1; Regenerative Patch Technologies), OpRegen (Lineage Cell Therapeutics) і ПЕССC-ПЕС-4W (Luxa Biotechnology LLC). Перший із цих методів лікування використовує лінію клітин пігментного епітелію сітківки (ПЕС) (ASP7317), отриману з ембріональних стовбурових клітин людини (hESCs); Клітини ASP7317 трансплантують у макулу та вводять такролімус (імунодепресант), щоб запобігти відторгненню трансплантованих клітин. Цей протокол тестується на першій фазі дослідження.

CPCB-ПЕС1 — це композитний імплантат, що складається з двох частин: поляризованого моношару клітин ПЕС, отриманих з hESC, і синтетичного париленового субстрату, який імітує структуру та функцію мембрани Бруха та діє як субстрат для адгезії клітин ПЕС. Доцільність імплантації була підтверджена в частині фази 1 випробування фази 1/2, і розробка триває.

OpRegen — це суспензія ПЕС, отриманого з hESC, яка доставляється в субретинальний простір шляхом субретинальної ін'єкції. Початкові результати дослідження фази 1/2 показали, що OpRegen має потенціал уповільнити або навіть повернути назад дегенерацію сітківки у пацієнтів з ГА; зараз триває випробування 2 фази.

Клітини ПЕССC-ПЕС-4W є алогенною клітинною лінією, виділеною з ПЕС трупних очей людини (на відміну від інших продуктів, розглянутих вище, які походять з hESC). Доцільність субретинальної ін'єкції, а також безпека та ефективність лікування наразі досліджуються у фазі 1/2 дослідження.

Це лише деякі з більш просунутих клітинних методів лікування, які розробляються; на додаток до клітин ПЕС, органоїди сітківки та попередники нейронів або фоторецепторних клітин мають потенціал для майбутнього

розвитку в контексті лікування ГА, як і інші джерела терапевтичних клітин, таких як індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC).

## **Протизапальні засоби**

Націлювання на запалення є ще однією стратегією з потенційним терапевтичним ефектом при ГА. Двома відомими досліджуваними протизапальними засобами є тонаберсат і AVD-104 (Aviceda Therapeutics). Тонаберсат є пероральним інгібітором геміканалу коннексину 43 у фазі 2b досліджень (не зареєстрований на ClinicalTrials.gov). Інгібування геміканалів коннексину 43 запобігає збиранню та активації інфламасоми NLRP3, важливого патофізіологічного рушія при ГА (див. [Вступ та огляд](#)). Інший агент, який досліджується, AVD-104, є глікоміметичною наночастинкою, покритою сіаловою кислотою, яка зв'язується з активованими макрофагами та реполяризує їх до стану спокою, зменшуючи запалення. Було також показано, що він пригнічує каскад комплементу.

Модуляція зорового циклу – процес, який переробляє 11-цис сітківку для використання в зорі та який може виробляти токсичні димери вітаміну А – також досліджується для терапевтичного застосування в ГА. Гільдеуретинол (Alkeus Pharmaceuticals), пероральний синтетичний вітамін А, дейтерований у положенні C20, був протестований у фазі 3 дослідження SAГА. Незважаючи на те, що він не досяг статистичної значущості для своєї первинної кінцевої точки (швидкість зростання ураження ГА), гільдеуретинол значно зменшив швидкість втрати гостроти зору при низькій яскравості через 24 місяці та продовжує розробку.

## **Пептиди та фотобіомодуляція**

Дві досліджувані методи лікування ГА – еламіпретид (Stealth BioTherapeutics) і фотобіомодуляція – спрямовані на збереження та покращення функції мітохондрій, покращуючи виживання клітин. Еламіпретид — це пептид, націлений на мітохондрії, який стабілізує структуру та функцію ланцюга транспортування електронів, що призводить до збільшення виробництва аденозинтрифосфату (АТФ), зниження виробництва активних форм кисню та зменшення клітинної загибелі. Формулювання еламіпретиду для підшкірного введення було протестовано у фазі 2 дослідження ReCLAIM-2, і було виявлено, що він зменшує середнє прогресування макулярної плями від вихідного рівня загальної втрати еліпсоїдної зони на 43% ( $P = 0,0034$ ) і часткової деградації еліпсоїдної зони на 47% ( $P = 0,0040$ ) порівняно з плацебо. Це також збільшило частку пацієнтів із збільшенням гостроти зору з найкращою корекцією при низькій яскравості (BCVA) на 10 букв або більше порівняно з плацебо (14,6%

проти 2,1%;  $P = 0,0404$ ). Еламіпретид зараз набирає учасників для фази 3 випробувань.

Фотобіомодуляція — це немедикаментозний метод лікування, який піддає сітківку ока впливу світла низької інтенсивності (500-1000 нм за довжиною хвилі), покращуючи виробництво АТФ і посилюючи клітинне дихання. Дві [системи фотобіомодуляції](#), LumiThera LT 300 Light Delivery System і Valeda Light Delivery System (обидві LumiThera), як було показано в клінічних дослідженнях LIGHTSITE I і LIGHTSITE III (відповідно), помірно, але значно покращують найкращу кориговану гостроту зору порівняно з фіктивним лікуванням.

Нарешті, один досліджуваний агент – малий пептид ONL1204 (ONL Therapeutics) – зв’язує та пригнічує рецептор ФАс, важливий регулятор зовнішнього апоптозу. У контексті ГА це може захистити клітини ПЕС від апоптозу, викликаного патологічно нерегульованими шляхами. Після успішного завершення першої фази дослідження ONL1204 переходить у другу фазу клінічної розробки.

**У таблиці 3-3** наведено огляд поточних випробувань більшості методів лікування, розглянутих вище.

**Table 3.3. Selected Ongoing Clinical Trials for Novel GA Therapies**

Trial	Agent	Mechanism
Danicopan (NCT05019521)	Danicopan (ALXN2040)	Complement Factor D inhibitor
ARCHER (NCT04656561)	ANX007	Complement component C1q inhibitor
GOLDEN (NCT03815825)	IONIS-FB-LRx	Complement Factor B inhibitor
NCT03144999)	AAVCAGsCD59 (JNJ-1887)	Gene therapy encoding C59, preventing MAC assembly
PARASOL (NCT05811351)		
STARLIGHT* (NCT05417126)	MCO-010	Gene therapy encoding MCO
ArMaDa (NCT06018558)	OCU410 (AAV5-hRORA)	Gene therapy encoding RORA
NCT03178149	ASP7317 and tacrolimus	Transplantation of hESC-derived RPE cells and tacrolimus to avoid rejection
California Project to Cure Blindness (NCT02590692)	CPCB-RPE1	Transplantation of hESC-derived RPE cells
NCT02286089	OpRegen	RPE cells derived from hESC
NCT05626114		
NCT04627428	RPESC-RPE-4W	Allogeneic RPESC-derived RPE cells
SIGLEC (NCT05839041)	AVD-104	Glycan-coated nanoparticle that inhibits complement activation
ReNEW (NCT06373731)	Elamipretide	Mitochondria-targeted peptide
NCT06659445	ONL1204	Inhibits Fas receptor-mediated apoptosis

\*Trial in Stargardt disease.

hESC, human embryonic stem cells.

Modified from: de Oliveira Figueiredo EC, et al. *Curr Opin Pharmacol.* 2024;78:102484.

Після тривалого періоду застою сфера лікування ГА зараз швидко розвивається і, ймовірно, значно розшириться в майбутньому. Окрім самих терапевтичних агентів, вдосконалюються методи доставки та розробляються варіанти більш тривалої дії. Як згадувалося вище, успішна розробка данікопану може додати пероральний інгібітор комплементу до класу препаратів, який наразі містить лише ін'єкційні препарати. Інші методи доставки – полімерні наночастинки, ліпосоми, імплантати, мікросфери та системи доставки – також досліджуються, щоб зменшити тягар внутрішньоочних ін'єкцій. Ще один досліджуваний варіант – це системи пролонгованого вивільнення, включаючи імплантовані резервуари для лікарських засобів, які можуть бути внутрішніми (внутрішньоочними) або зовнішніми (для тривалої доставки місцевих препаратів). Генна терапія пропонує потенціал для тривалого (можливо, постійного) полегшення; наприклад, JNJ-1887 (генна терапія, яка збільшує експресію C59), може забезпечити інгібування комплементу, яке вимагає лише

однієї ін'єкції. Ключова проблема для будь-якого нового підходу полягає в тому, чи зможе він досягти ефективності, порівнянної з схваленими методами лікування.

## **Біомаркери**

Поле також переживає швидкий прогрес у розробці візуалізаційних біомаркерів. Такі методи візуалізації, як оптична когерентна томографія (ОКТ) і ОКТ-ангіографія (ОКТА), дозволяють виявити багато інформативних біомаркерів, зокрема:

- розмір і об'єм друз: більші (>125 мкм) і об'ємніші (>0,03 мм<sup>3</sup>) відкладення пов'язані з більшим ризиком прогресування ВМД;
- гіперрефлексивні вогнища (HRF): наявність інтраретинальної HRF (ймовірно, що складається із запальних уламків) підвищує ризик атрофії;
- базальні ламінарні відкладення: ураження потовщеного позаклітинного матриксу, пов'язані з дисфункцією ПЕС;
- iRORA: фактор ризику повного ПЕС та cRORA, причому більшість уражень iRORA з часом прогресують до cRORA;
- витончення зовнішнього шару сітківки: рання ознака розвитку ГА;
- відсутність перфузії хоріокапілляра: рання ознака розвитку ГА та пов'язана з швидшим розширенням ГА; і
- ретикулярні псевдодрузенові/субретинальні друзеноїдні відкладення: основний фактор ризику прогресуючої ВМД.

Окрім ОКТ та ОКА, високоякісну інформацію можна отримати за допомогою інтеграції кількох режимів візуалізації, таких як кольорова фотографія очного дна, автофлюоресценція очного дна, відбиття ближнього інфрачервоного діапазону та флюоресцентна ангіографія. Хоча дослідження на цю тему все ще перебувають у зародковому стані, надійні біомаркери візуалізації, які передбачають розвиток і прогресування захворювання, є потенційним шляхом для індивідуалізації лікування, оскільки теоретично вони можуть використовуватися для визначення часу лікування та вибору препарату.

# Моніторинг і подальші дії

[Девід Ейхенбаум, доктор медичних наук, ФASRS](#)

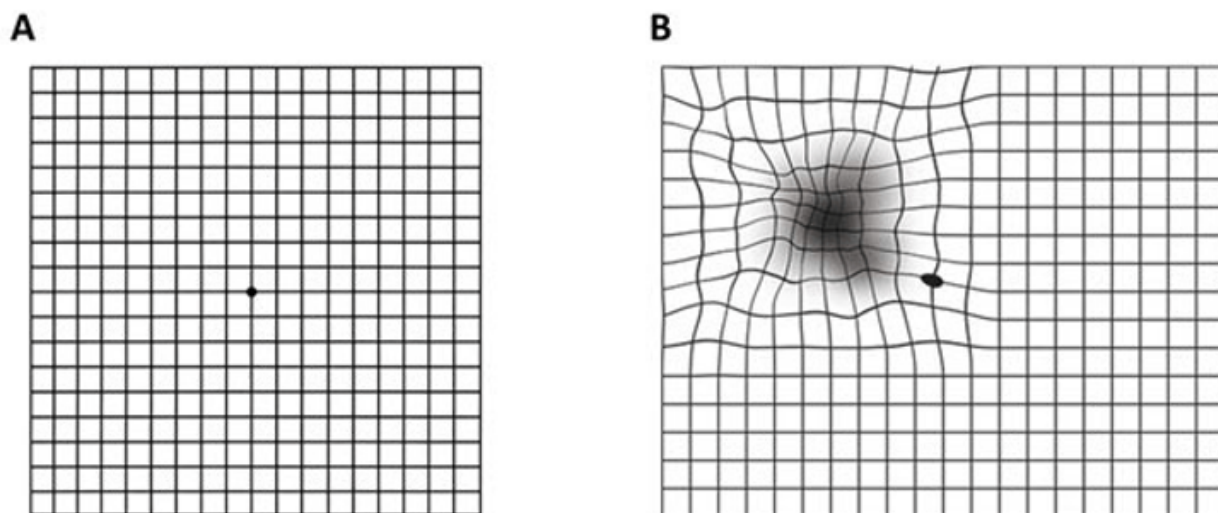
## Самоконтроль

Після встановлення діагнозу вікова дегенерація жовтої плями (ВМД) потребує регулярного моніторингу прогресування перед початком лікування або реабілітації (для прийняття рішення про початок) і після (для оцінки ефективності втручань). The Американська академія офтальмології (AAO) рекомендує пацієнтам із раннім ВМД (і навіть пацієнтам без ВМД, але з сімейним анамнезом ВМД) контролювати гостроту зору вдома, щоб переконатися, що будь-які зміни зору виявлені на ранніх стадіях.

Давно відомим інструментом для домашнього оцінювання є сітка Амслера – аркуш розміром 10 см × 10 см із сіткою з 400 рівних квадратів із центральною крапкою (**Малюнок 4-1А**). Користувач фіксує свій зір (одне око за раз, закриваючи інше око) на центральній точці та повідомляє про візуальні аномалії, такі як спотворення ліній, розмитість або зникнення, що може вказувати на розвиток ВМД (**Малюнок 4-1В**).

Перевага сітки Амслера полягає в тому, що це недорогий варіант, доступний майже всім пацієнтам. Однак пацієнтів все одно слід навчити ефективно ним користуватися, переконавшись, що вони дотримуються відповідної відстані (12-15 дюймів) від сітки та використовують лише одне око за раз. Загалом сітка Амслера є корисним інструментом кількісного скринінгу, але недостатня точність і кількісний аспект роблять її поганим варіантом для моніторингу прогресування захворювання.

В останні роки спостерігається розширення [електронних засобів домашнього моніторингу](#), зокрема мобільних додатків. Порівняно з (фізичною) сіткою Амслера, тести в цих варіантах мають підвищену чутливість і точність, програмне забезпечення дозволяє автоматизоване відстеження та може включати негайні сповіщення про прогресування захворювання. Деякі з доступних на даний момент програмних варіантів моніторингу представлені в **таблиці 4-1**.



Малюнок 4-1. Сітка Амслера: сітка Амслера, як вона здається людині зі здоровим зором (А). Сітка Амслера, як це може здатися людині з ВМД (В). Адаптовано з: <https://www.aaopt.org/eye-health/tips-prevention/facts-about-amsler-grid-daily-vision-test>.

Table 4.1. Selected Monitoring Software					
	Regulatory approval	Prescription only	Function tests employed	Parameters assessed	Target population
OdySight	FDA class 1 medical device	Yes	Visual acuity (tumbling E), contrast sensitivity (Landolt C), Amsler grid	Visual acuity, contrast sensitivity, metamorphopsia/scotoma	Patients with chronic eye diseases
Verana Vision Test	FDA class 1 medical device <sup>a</sup>	Yes	Visual acuity (letter identification), Amsler grid	Visual acuity, metamorphopsia/scotoma	Patients with AMD or diabetic retinopathy
Home Vision Monitor	FDA approved <sup>b</sup>	Yes	Shape Discrimination Hyperacuity (SDH)	Hyperacuity	Patients already diagnosed with maculopathy, including AMD and DR
Alleye	FDA approved	No	Alignment hyperacuity	Hyperacuity	Patients already diagnosed with AMD
MultiBit Test	No	N/A	Rarebit perimetry	Visual field integrity	Patients with macular disease
Central retinal sensitivity	No	N/A	Retinal sensitivity to luminance	Visual field integrity	Patients with AMD
Hyperacuity app	No	N/A	Line distortion hyperacuity task	Hyperacuity	Patients with AMD at risk of conversion to nAMD

<sup>a</sup> Although the Verana Vision Test app itself has not been approved, all the tests within it have FDA clearance.

<sup>b</sup> The Home Vision Monitor app itself has not been approved, but the SDH test that it houses has FDA clearance.

Modified from: Balaskas K, et al. *Eye (Lond)*. 2023;37(15):3108-3120.

	Схваленн я	За приписо	Використовують ся	Оцінені параметри	Цільова аудиторія	
OdySight	Медичний виріб	Так	Гострота зору (перекидання Е)	Гострота зору контрастна	Пацієнтам хронічними	3
Verana	Медичний виріб класу 1	Так	Гострота зору (буквена ідентифікація)	Гострота зору метаморфопсія / скотома	Пацієнти ВМД або діабетичною	3
Домашній монітор	Схвалено FDA <sup>b</sup>	Так	Дискримінація за формою	Гіпергострота	Пацієнти уже	3
Alleye	Схвалено FDA	Ні	Вирівнювання	Гіпергострота	Пацієнти	3
MultiBit	Ні	Н/Д	Рідкісна периметрія	Цілісність поля зору	Пацієнти макулярною	3
Центральна	Ні	Н/Д	Чутливість	Цілісність поля	Пацієнти ВМД	3
Гіпергостро та app	Ні	Н/Д	Завдання гіпергостроту	наГіпергострота	Пацієнти ВМД	3 3

а Хоча сам додаток Verana Vision Test не був схвалений, усі тести в ньому мають дозвіл FDA.

б Сам додаток Home Vision Monitor не був схвалений, але тест SDH, який він містить, має дозвіл FDA. Змінено з: Balaskas K, et al. Eye (Lond). 2023;37(15):3108-3120.

### Розширені огляди очей

Окрім самоконтролю, ААО рекомендує пацієнтам із ранньою ВМД також регулярно проходити заплановані дилатаційні обстеження очей для моніторингу прогресування до проміжної ВМД. Для пацієнтів з ранньою ВМД ААО рекомендує період спостереження від 6 місяців до 24 місяців для безсимптомних пацієнтів або як тільки з'являються симптоми хоріоїдальної неоваскуляризації. Група з 11 американських експертів-офтальмологів (ECPs; включаючи оптометристів, офтальмологів та спеціалістів із сітківки) рекомендує інтервал спостереження тривалістю 12 місяців для ранньої ВМД.

Пацієнтам із проміжним ВМД, особливо тим, хто має високий ризик прогресування до прогресуючого ВМД, ААО рекомендує провести навчання методам виявлення симптомів хоріоїдальної неоваскуляризації та негайно повідомляти про будь-які такі симптоми. Крім того, цим пацієнтам слід запропонувати навчання щодо можливих переваг добавок у дослідженні

вікових захворювань очей 2, які мають продемонстровану користь для цієї групи пацієнтів (див. [Варіанти лікування та терапія](#)).

Подальше обстеження може включати фотографію очного дна, флюоресцеїнову ангіографію, оптичну когерентну томографію (ОКТ) або оптичну когерентну томографію (у відповідних випадках). Панель із 11 експертів зі Сполучених Штатів вважає [ОКТ](#) кращим способом візуалізації через його легкість використання та широку доступність. Інша американська група з 15 експертів ЕСР (також до складу оптометристів, комплексних офтальмологів і спеціалістів із сітківки) погодилася, що аутофлуоресценція очного дна та ОКТ є кращими методами для моніторингу прогресування географічної атрофії, і що дилатаційне дослідження очного дна недостатнє само по собі. Обидві комісії вважають ідеальною частоту спостереження 6 місяців для пацієнтів із середньою або розвиненою ВМД.

# Критерії направлення

[Девід Ейхенбаум, доктор медичних наук, ФASRS](#)

## Коли звертатися

У багатьох випадках пацієнти з географічною атрофією (ГА) можуть скористатися направленням до [спеціаліста з сітківки](#) (щоб покращити якість лікування) або фахівця зі слабким зором (щоб покращити якість життя). Комісія з 11 експертів рекомендує нетермінове направлення до фахівця з сітківки для будь-якого пацієнта з підозрою на ГА одного або обох очей і термінове направлення пацієнтів з підозрою на вологу вікову дегенерацію жовтої плями (ВМД; наприклад, якщо на візуалізації виявлено субретинальний або інтратретинальний рідина або неоваскуляризація). Комісія з 15 експертів погодилася, що пацієнти можуть бути розглянуті для раннього направлення до спеціаліста з сітківки у таких випадках :

- проміжна ВМД з великими друзами (>125 мкм);
- ГА без втрати зору;
- проміжна ВМД і пігментні зміни сітківки; і
- рання ВМД із втратою зору.

Комісія також погодилася, що в ідеалі пацієнти все ще повинні перебувати під наглядом оптометриста або офтальмолога, який направляє їх, вважаючи, що спільне лікування є оптимальною стратегією.

Офтальмологи та інші члени групи догляду (включаючи оптометристів, постачальників первинної медичної допомоги та фізіотерапевтів) також можуть направляти пацієнтів до спеціалістів із слабким зором для реабілітації (щоб дізнатися більше про реабілітацію, див. [Варіанти лікування та терапію](#) ). В рамках першого рівня своєї трирівневої моделі реабілітації зору Американська академія офтальмології рекомендує, щоб офтальмолог був готовий розпізнавати ознаки необхідності відновлення зору та відповідним чином реагувати на ці ознаки, як показано в **таблиці 4-2** .

Пацієнтів слід направляти до служб лікування втрати зору якомога раніше, оскільки більш ранні направлення дають їм більше часу для адаптації, що сприяє кращій комплаєнсу. Постачальники послуг із зниженим зором включають федеральні організації (наприклад, Міністерство федеральних справ США), академічні центри (наприклад, Інститут зору Джонса Хопкінса Вілмера), громадські некомерційні організації (наприклад, Гільдія Лайтхаус у

Нью-Йорку) і приватні практики (незалежні або пов'язані з клініками офтальмології чи оптометрії).

**Table 4.2. Level 1 of the AAO Vision Rehabilitation Model**

All ECPs should recognize patients with:	Difficulty with visual tasks
	<20/40 corrected distance visual acuity in the better eye
	Contrast sensitivity loss
	Scotoma
	Peripheral field loss
	Difficulty adjusting to vision changes
All ECPs should respond by:	Advising the patient that vision rehabilitation exists as an option
	Encouraging the patient to pursue vision rehabilitation, starting with simple options (eg, electronic device accessibility options)
	Assisting the patient with acquiring more advanced options (eg, stronger reading aids), if necessary
	Offering the patient the Academy's Vision Rehabilitation Patient Handout – "Making the Most of Your Remaining Vision" – which contains useful information and links to vision rehabilitation resources <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Available at: <https://www.aao.org/Assets/77d5d32e-3aec-489b-9021-2160d0924870/638139778535830000/aa0-patient-handout-edited-kb.pdf>.  
Modified from: Jackson ML, et al. *Ophthalmology*. 2023;130(3):P271-P335.

Усі фахівці повинні визнавати пацієнтів з:	Складність із візуальними завданнями <20/40 скоригована вдалина гостроти зору в кращому оці Втрата контрастної чутливості
Усі фахівці мають реагувати:	Порада пацієнту про те, що реабілітація зору існує як варіант Заохочення пацієнта до реабілітації зору, починаючи з простих варіантів (наприклад, варіанти доступності електронного пристрою)

•

# Міждисциплінарний підхід

[Девід Ейхенбаум, доктор медичних наук, ФASRS](#)

## Спільний догляд

Враховуючи нещодавнє розширення можливостей лікування та реабілітації географічної атрофії (ГА), спільна міждисциплінарна допомога стає все більш важливою для комплексної підтримки пацієнтів. Для планового догляду за очима група з 11 експертів рекомендує кожні 12 місяців оглядати пацієнтів у своїх первинних офтальмологів (ЕСР; оптометрист або [офтальмолог](#)). Первинний ЕСР також може запропонувати основні консультації щодо дієти та способу життя (наприклад, запропонувати припинення куріння або використання харчових добавок Age-Related Eye Disease Study 2, якщо необхідно). У разі прогресування захворювання первинний ЕСР повинен направити пацієнта до ретинолога, як описано в попередньому підрозділі.

Трирівнева модель реабілітації зору Американської академії офтальмології (AAO), послуги рівня 2 надаються досвідченими ЕСР, які можуть оцінити рівень втрати зору, порекомендувати втручання та направити пацієнтів до інших служб за потреби. Цей рівень реабілітації зору підходить для пацієнтів, чия втрата зору обмежує одну або обмежену кількість видів діяльності чи завдань, але не впливає на їх загальну функцію.

Послуги рівня 3 вимагають мультидисциплінарної команди, яка зазвичай складається з клініциста (офтальмолога або оптометриста), фахівців з реабілітації (наприклад, ерготерапевтів або терапевтів з реабілітації зору), фахівців з психосоціальної підтримки (наприклад, соціальних працівників або психотерапевтів) та інших спеціалістів (наприклад, тренерів з орієнтації та мобільності).

## Проблеми пацієнтів і психічне здоров'я

Фахівці з реабілітації оцінюють загальну функцію пацієнта та проводять навчання щодо допоміжних пристроїв для слабкого зору та інших стратегій подолання. Ця робота є важливою, враховуючи, що люди з порушенням зору стикаються з численними труднощами у своєму повсякденному житті, від базової діяльності, як-от покупки чи приготування їжі, до обмеження мобільності та незалежності (наприклад, через нездатність керувати автомобілем), соціальної ізоляції, втрати хобі та втрати можливостей працевлаштування. Через ці проблеми люди з втратою зору також мають гірше психічне здоров'я, ніж загальне населення. Клінічно значуща депресія вражає від 10% до 45% людей із помірною або важкою втратою зору, тоді як від 7% до

16% відчують клінічно значущу тривогу. Кокранівський огляд 2022 року показав, що різні психологічні методи лікування мають невеликий позитивний вплив на якість життя, пов'язану із зором (докази з низьким рівнем достовірності), і великий і значний вплив на депресію (докази з дуже низьким рівнем достовірності). На основі цих висновків ААО рекомендує психологічну терапію (включаючи групову терапію) для пацієнтів із втратою зору.

## **Пробний набір**

Нарешті, крім рівня індивідуальної допомоги, ЕСРs повинні підтримувати зв'язок із клінічними дослідниками та академічними центрами, щоб сприяти більш ефективному залученню до клінічних випробувань відповідних пацієнтів. Хоча рандомізовані [клінічні випробування](#) є золотим стандартом доказової медицини, багато з них не відповідають цілям набору. У контексті ГА однією з ключових проблем є те, що критерії входу зазвичай вимагають аутофлюоресцентного зображення очного дна (АФОД), а АФОД порівняно рідко зустрічається в клінічній практиці порівняно з оптичною когерентною томографією. Набір пацієнтів зазвичай здійснюється за допомогою електронних медичних записів, але вони можуть містити неточності та суперечності, що знижує загальну ефективність процесу. Незважаючи на те, що нещодавні досягнення в методах оптимізації на основі штучного інтелекту можуть підвищити ефективність залучення до випробувань, ЕСР можуть допомогти, знаючи про поточні випробування та ідентифікуючи пацієнтів, які можуть відповідати критеріям придатності до випробувань.

# Двостороннє лікування захворювань

[Девід Ейхенбаум, доктор медичних наук, ФASRS](#)

## Ймовірність двостороннього захворювання

Географічна атрофія (ГА) зазвичай розвивається обох очей. Дані дослідження Age-Related Eye Disease Study показують, що 7% пацієнтів мають двосторонній ГА на момент встановлення діагнозу; ймовірність двостороннього ГА потім поступово зростає до 24% через 2 роки, 37% через 4 роки, 47% через 6 років, 54% через 8 років і 62% через 10 років після встановлення діагнозу. Те саме дослідження виявило значну симетрію між очима щодо розміру та швидкості росту уражень ГА з коефіцієнтом міжочної кореляції 0,88. Випадки одностороннього та двостороннього ГА мали однакові показники втрати центрального зору після розвитку центрального ГА, але оскільки уражені обидва ока, двосторонній ГА мав гірші загальні результати зору для пацієнта.

Як зазначено у [Вступі та Огляді](#), 40% або більше випадків ГА призводять до сліпоти, що ілюструє тягар двостороннього ГА. Офтальмолог (ЕСР) повинен враховувати такі фактори, як симптоми, гострота зору, супутні захворювання ока та стан другого ока при прийнятті рішення про лікування для кожного ока.

## Оптимізація залишкового зору

Враховуючи вищий ризик втрати зору у пацієнтів із двосторонньою ГА, важливо застосовувати стратегії для оптимізації залишкового зору пацієнтів. У роздатковому матеріалі для пацієнтів про адаптацію до втрати зору Американська академія офтальмології описує кілька стратегій оптимізації залишкового зору, зокрема:

- використання бажаного локуса сітківки (PRL; див. нижче) замість макули, що зазвичай вимагає навчання спеціаліста з реабілітації зору;
- збільшення об'єктів у полі зору, яке можна здійснити, наблизившись до спостережуваного об'єкта (наприклад, сидячи біля екрану вдома чи в першому ряду на виступі) або використовуючи носії з великим шрифтом (або для електронних пристроїв, великі шрифти);
- маркування важливих об'єктів (наприклад, термостатів, циферблатів і ліків) текстурованою фарбою, кольоровими гумками та подібними помітними етикетками;
- покращення освітлення та контрасту в навколишньому середовищі, що може включати носіння ліхтарика (або використання ліхтарика мобільного

телефону), зменшення відблисків шляхом покриття блискучих поверхонь або носіння сонцезахисних окулярів або щитків, використання товстих ручок для написання та використання кольорів контрастної яскравості для зазвичай парних предметів (наприклад, наливання молока в темну чашку та кави у світлу чашку); і

- організацію життєвого середовища таким чином, щоб предмети завжди були в певному місці та видалення безладу.

PRL визначається як «одна або кілька обмежених областей функціонуючої сітківки, неодноразово вирівняних із зоровою мішенню для певного завдання, які також можуть використовуватися для розгортання уваги та як окоруховий орієнтир». У пацієнтів з ГА, у яких пошкоджена ямка, PRL стає псевдо-ямкою – новою точкою відліку для очної моторної системи, коли мозок і рухи очей пристосовуються. Бінокулярний зір керується PRL в оці, що краще бачить, тоді як PRL в оці, що бачить гірше, часто зміщується відповідно до нього. Біологічний зворотний зв'язок може бути використаний для переміщення природно розвиненого PRL у краще місце на сітківці; фахівець із реабілітації зору направляє пацієнта за допомогою слухового зворотного зв'язку, щоб спрямувати та утримувати його погляд у бажаному місці.

### **Альтернативи та очікування пацієнтів**

На додаток до оптимізації зору, люди з втратою зору можуть досліджувати за допомогою ресурсів на основі слуху, таких як аудіокнижки, «розмовні» пристрої (наприклад, розумні годинники) і аудіо зчитувачі екрана. Якщо пацієнт може (і має законне право) керувати автомобілем, він повинен ретельно вибирати маршрути та час руху, щоб мінімізувати ймовірність нещасних випадків, і використовувати розмовні пристрої GPS. Альтернативи водінню включають таксі, спільне використання автомобілів і (для коротких відстаней) електричні скутери або пішки. Пацієнти також можуть пройти навчання орієнтації та мобільності, що є важливим для збереження незалежності в неконтрольованому середовищі. Це включає в себе навчання ефективному використанню пристроїв для пересування (наприклад, використання тростини для пересування за допомогою методу Гувера для дослідження простору перед кожною сходинкою) і навичок мобільності, що залежать від контексту (наприклад, орієнтування сходами, місцями для сидіння, ліфтів і дверей) і навичок орієнтації (наприклад, локалізація звуку, орієнтири та тактильне розрізнення).

Первинний ЕСП повинен навчати та консультувати пацієнта щодо очікуваного прогресування ГА, переконавшись, що належним чином встановлено [очікування пацієнта](#). Під час опитування 203 осіб, 42% з яких

мали двосторонню ГА, 77% погодилися, що ГА вплинула на їхній зір швидше, ніж вони очікували, а 68% повідомили, що вплив втрати зору на якість їхнього життя та незалежність був гіршим, ніж вони очікували. Важливо ознайомити пацієнта з усіма доступними варіантами лікування та реабілітації, щоб очікування від ЕСР та пацієнта збігалися. Тільки тоді очікування пацієнтів можна буде перетворити на реалістичні та досяжні цілі.

# Супутні хвороби

[Девід Ейхенбаум, доктор медичних наук, ФASRS](#)

## Неоваскулярна вікова макулярна дегенерація

Декілька очних і неочних супутніх захворювань виникають із сухою [віковою макулярною дегенерацією](#) (ВМД; включаючи географічну атрофію [ГА]). [Неоваскулярна ВМД](#) (нВМД) є поширеною супутньою патологією (якщо її справді можна вважати окремою хворобою). Аналіз даних за 2018–2021 роки з плану рецептурних препаратів Medicare Advantage показав, що серед пацієнтів віком 65 років і старше, які мали ГА, від 25,6% до 28,% також мали вологу ВМД. Оскільки наявність ГА збільшує ймовірність розвитку нВМД, методи візуалізації, які можуть відрізнити ГА від хоріоїдальної неоваскуляризації, є особливо корисними. Оскільки оптична когерентна томографія (ОКТ) широко використовується для моніторингу як ГА, так і нВМД, її можна використовувати для моніторингу прогресування захворювання у пацієнтів з обома. Комісія з 11 експертів-офтальмологів (ЕСР) рекомендує негайний початок лікування нВМД у випадках, коли нВМД діагностовано у пацієнтів з ГА, якщо є ознаки ексудації в макулі. Як пропонується в останньому положенні, деякі неексудативні ураження нВМД можуть не вимагати негайного лікування, але, тим не менш, слід спостерігати за прогресуванням захворювання.

## Лікування

На підставі чудових даних про безпеку та ефективність, отриманих у рандомізованих клінічних дослідженнях, терапія антиваскулярним ендотеліальним фактором росту (VEGF) є найкращим методом лікування першої лінії нВМД. Препарати проти VEGF, схвалені для лікування нВМД, включають ранібізумаб, афліберсепт, бролюцизумаб і фаріцимаб. З 2005 року для лікування нВМД широко використовується інтравітреальний бевацизумаб поза медичним призначенням. Усі вони вводяться шляхом інтравітреальної ін'єкції.

Пацієнтам, у яких розвилась нВМД під час фази 3 досліджень пегцетакоплану (OAKS і DERBY) і під час дослідження GATHER 2 avacincaptad pegol, було дозволено отримувати анти-VEGF лікування, і досвід цих досліджень показав, що супутнє лікування є можливим і безпечним. Однак, враховуючи збільшення ін'єкційного навантаження супутнього лікування, група з 11 експертів пропонує, щоб продовження лікування ГА залишалось на розсуд лікаря та пацієнта. Якщо прийнято рішення про продовження лікування, комісія

рекомендує або робити ін'єкції в різні дні, або почекати принаймні 30 хвилин між ін'єкціями, якщо ін'єкції вводяться в один день – ця практика була започаткована в OAKS і DERBY, щоб уникнути надмірного підвищення внутрішньоочного тиску (другу ін'єкцію слід вводити, лише якщо внутрішньоочний тиск становить  $\leq 21$  мм рт. ст.).

У ранніх наборах реальних даних приблизно від 21% до 31% пацієнтів, які отримували терапію модуляцією комплементу, раніше проходили лікування нВМД. Незважаючи на те, що ці пацієнти з уже існуючим нВМД в їхніх пролікованих очах були виключені з реєстраційних випробувань для обох схвалених агентів, що модулюють комплемент, вони становлять значну частину населення реального світу.

У міру того, як буде зібрано більше реальних даних, можна буде визначити, чи є користь від лікування цих пацієнтів із уже існуючим нВМД. Деякі клінічні випробування препаратів проти VEGF (CATT і IVAN) повідомляли про більшу частоту розвитку ГА при безперервній терапії проти VEGF, але цього не спостерігалося в інших дослідженнях (HARBOR, SEVEN-UP, TREX-ВМД і FLUID), і неясно, чи лікування анти-VEGF підвищує ризик прогресування ГА у пацієнтів, які вже мають ГА.

## **Глаукома**

Іншим очним захворюванням, яке може виникнути при ВМД (включаючи ГА), є глаукома, яка зазвичай, але не завжди, характеризується підвищеним внутрішньоочним тиском і пошкодженням зорового нерва (зокрема, втратою гангліозних клітин сітківки). Таким чином, ВМД і глаукома перекриваються в уражених структурах (сітківка для обох і зоровий нерв для глаукоми окремо), характеризуються втратою клітин і призводять до прогресуючої та необоротної втрати зору. І ВМД, і глаукома також частіше зустрічаються у літніх пацієнтів і можуть мати певні молекулярні патофізіологічні особливості, включаючи підвищений окислювальний стрес і запалення. Кожне захворювання індивідуально пов'язане з підвищеним ризиком кількох системних супутніх захворювань, і пацієнти як з глаукомою, так і з ВМД мають підвищений ризик серцевої недостатності та деменції порівняно з кожним захворюванням окремо.

Якщо контрольована глаукома та проміжна або рання ВМД виникають в одного пацієнта, стратегії моніторингу та лікування повинні бути узгоджені; але в більшості випадків це не становить труднощів. Залежно від тяжкості захворювання для обох станів зазвичай доцільно спостерігати від 6 до 12 місяців. Щомісячне або кожні місяць лікування ГА не ускладнює додатково щоденну місцеву фармакотерапію очними краплями при глаукомі. Якщо для лікування глаукоми потрібне більш інтенсивне лікування (лазерна терапія або хірургічне втручання), більшість пацієнтів одужують протягом кількох тижнів,

що дозволяє продовжувати лікування ГА, але на пацієнта з важкою або неконтрольованою глаукомою може бути посилений тягар моніторингу.

## Системні захворювання

Ризик ВМД і ГА підвищується при кількох системних захворюваннях, що підкреслює важливість системного контролю здоров'я для здоров'я сітківки. До системних захворювань із встановленим зв'язком із ВМД і ГА належать:

- **Діабет:** дані багатьох епідеміологічних досліджень показують, що діабет, а особливо діабетична ретинопатія, пов'язаний з розвитком ГА. Підтримання контролю рівня глюкози в крові має вирішальне значення для будь-якого пацієнта з діабетом, і на основі цих досліджень, ймовірно, зменшить ризик ГА. Проте було також продемонстровано, що нові антидіабетичні препарати (включаючи інгібітори натрій-глюкозного транспортного білка 2 та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1) уповільнюють прогресування діабетичної ретинопатії через глюкозозонезалежні механізми та, як припускають, також можуть бути корисними для лікування ГА, хоча це ще належить перевірити.
- Серцево-судинні захворювання (ССЗ): хоча дані менш чіткі, ніж щодо діабету, ССЗ також пов'язане з ВМД. Ішемічна хвороба серця та інші атеросклеротичні форми серцево-судинних захворювань поділяють багато факторів ризику з ВМД, включаючи куріння, нездорове харчування та малорухливий спосіб життя. У масштабному дослідженні типу «випадок-контроль» на Тайвані за участю понад 65 000 пацієнтів виявлено значний зв'язок між ВМД (як сухим, так і вологим) і серцевою недостатністю; запалення, окислювальний стрес і пошкодження мікросудин були запропоновані як потенційні спільні патофізіологічні механізми.
- Гіпертонія: високий кров'яний тиск також був пов'язаний з ВМД в епідеміологічних дослідженнях і, як відомо, знижує хоріоїдальний кровотік, що може являти собою механічний зв'язок між двома станами. Крім того, одне дослідження виявило підвищений ризик ВМД у пацієнтів з гіпертензією, які отримували лише діуретики, і відсутність підвищення ризику серед пацієнтів, які отримували більш ефективну терапію гіпертонії, що свідчить про те, що адекватний контроль АТ може усунути надмірний ризик ВМД.
- **Ожиріння:** аналіз семи проспективних когортних досліджень повідомив про значно підвищений ризик розвитку розвинутої ВМД у пацієнтів із ожирінням (визначається як  $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ), але не підвищений ризик у пацієнтів із нижчим ІМТ, включаючи пацієнтів із нормальною вагою (ІМТ

від 18,5 кг/м<sup>2</sup> до <25 кг/м<sup>2</sup>) та пацієнтів із надмірною вагою (ІМТ від 25 кг/м<sup>2</sup> до <30 кг/м<sup>2</sup>).

Взяті разом, висновки, коротко обговорені вище, свідчать про те, що підтримка нормального рівня глюкози та холестерину в сироватці крові, контроль гіпертензії та підтримання здорової маси тіла – іншими словами, перебування в загальному стані хорошого метаболічного здоров'я – знижує ризик ГА та є гарною стратегією для покращення здоров'я сітківки.